

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие и посвящение.	15
Про Институт иммунологии МЗ СССР (в настоящее время — Институт иммунологии ФМБА России)	18
Про кафедру иммунологии	20
Про медико-биологический факультет первых шестилеток	20
Список сокращений и условных обозначений.	23

ЧАСТЬ I. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ 25

Глава 1. Определение биологического явления «иммунитет»	27
1.1. Введение в предмет	27
1.2. Функции иммунной системы: физиологические в здоровом организме и при развитии патологических процессов	29
Физиологические функции иммунной системы	30
1.3. История иммунологии	43
Представления об иммунитете у древних.	44
Оспопрививание по Э. Дженнеру.	47
История первых открытий в микробиологии	48
История изучения антибактериальных свойств сыворотки крови: комплемент и антитела	49
История вакцинаций по Пастеру.	50
Антитела можно получать к чему угодно? Серотерапия по Берингу, Китасато и Вернике	51
Вклад Пауля Эрлиха в иммунологию.	54
Вклад И.И. Мечникова в иммунологию.	55
Спор между «гуморалистами» и «клеточниками»	56
Обермейер, Пик, Ландштейнер: гаптены, группы крови, развитие иммунохимии	58
История наблюдений причастности иммунных процессов к патогенезам различных заболеваний	60
История исследований структуры и биохимических свойств антител	63

История открытия механизмов генерации разнообразия антител	64
Начало иммунобиотехнологии	65
История развития знаний о цитокинах	65
История открытия иммунологических функций лимфоцитов	68
T-лимфоциты распознают «свое» — главное открытие в иммунологии XX в.	73
Инбредные линии мышей. Трансплантационная иммунология. Генетический контроль иммунного ответа	73
Иммуногенетика	76
Кризис иммунологии 50–60-х гг. XX в.	77
Иммунная толерантность	78
Клональность лимфоцитов	79
Клональность лимфоцитов — это главная теорема иммунологии и по сей день	80
Одно антитело может связывать более одного антигена	81
Идея о «двух сигналах» в иммунном ответе	81
История развития иммунологии в России	82
1.4. Определение понятия «иммунитет»	99
1.4.1. Место иммунитета среди других биологических механизмов защиты от повреждений	99
1.4.2. Физиологические функции иммунной системы	104
1.5. Антигены	113
1.6. Общая теория иммунитета. «Формула» иммунного ответа	115
Глава 2. Анатомия и цитология иммунной системы	121
2.1. Органы, ткани и клетки иммунной системы	121
2.2. Гемопоз и лимфопоз	126
2.3. Тимус	132
2.4. Лимфатические узлы	136
2.5. Селезенка	139
2.6. Печень	141
2.7. Неинкапсулированная лимфоидная ткань слизистых оболочек. Иммунные подсистемы слизистых оболочек, кожи и других тканей	144

2.8. Два «подразделения» иммунной системы: быстрого и медленного реагирования	150
Лимфоциты без рецепторов для антигенов	152
2.9. Лимфоцитоподобные клетки с варибельными рецепторами у круглоротых — миног и миксин	153
Глава 3. Доиммунные биологические механизмы реагирования организма на внешние повреждающие воздействия	154
3.1. Биологические механизмы доиммунного (неспецифического) реагирования на повреждения	154
3.2. Рецепторы распознавания «чужого». Лиганды и рецепторы доиммунных механизмов реагирования на повреждения	163
3.2.1. Toll-подобные рецепторы	164
3.2.2. Цитозольные внутриклеточные первичные рецепторы для патогенов (внутриклеточные сенсоры)	174
3.2.3. Гуморальные рецепторы для патогенов	177
3.2.4. Рецепторы, обеспечивающие фагоцитоз лигандов	181
3.2.5. Клетки млекопитающих — исполнители неспецифических реакций на повреждения	183
3.2.6. Эффекторные механизмы доиммунной инактивации микробных патогенов	191
3.2.7. Взаимосвязь доиммунных механизмов распознавания патогенов с иммунным ответом	193
3.3. Система комплемента	194
3.4. Белки острой фазы	207
3.5. Фагоцитоз	208
3.6. Эндогенные пептиды-антибиотики	214
3.7. Интерфероны	216
3.8. Сравнительная характеристика доиммунных и иммунных механизмов реагирования на повреждения	218
Глава 4. Антитела. В-лимфоциты	226
4.1. Антитела	226
4.2. Структура молекул иммуноглобулинов	231
4.3. Биохимические свойства иммуноглобулинов	233

4.4. Гены иммуноглобулинов	239
4.5. Посттрансляционные модификации переменных участков молекул иммуноглобулинов	250
4.6. Изотипы, аллотипы и идиотипы иммуноглобулинов	251
4.7. Биологические функции антител	252
Реликтовые свойства антител	255
4.8. Другие функции В-лимфоцитов, помимо продукции иммуноглобулинов	257
4.9. Дифференцировка В-лимфоцитов (В-лимфопоэз)	258
4.10. Рецептор В-лимфоцитов для антигена и корцепторный комплекс	269
Глава 5. Т-лимфоциты. Главный комплекс гистосовместимости	275
5.1. Строение рецептора Т-лимфоцитов для антигена (TCR)	279
TCR $\alpha\beta$	279
5.2. Гены α - и β -цепей рецептора Т-лимфоцитов для антигена	282
«Публичные» и «частные» рецепторы Т-лимфоцитов для антигенов	286
5.3. Корцепторные молекулы Т-лимфоцитов — CD4 и CD8	287
5.4. Дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе. Позитивная и негативная селекция тимоцитов	289
Дифференцировка канонических T $\alpha\beta$ -лимфоцитов	289
5.5. Дифференцировка неканонических субпопуляций Т-лимфоцитов в тимусе	298
5.6. Главный комплекс гистосовместимости	306
5.7. Механизмы внутриклеточного образования комплексов пептидов-антигенов с молекулами главного комплекса гистосовместимости	312
5.8. Суперантигены для лимфоцитов	316
5.9. Генетический полиморфизм главного комплекса гистосовместимости	317
5.10. Гомологичные антигенпредставляющие молекулы	320
5.11. Т-лимфоциты с рецептором $\gamma\delta$ для антигена (T $\gamma\delta$)	322
5.12. Субпопуляции нормальных киллеров	324

Глава 6. Активация и ингибция лимфоцитов (возбуждение и торможение в иммунной системе)	328
6.1. Общие молекулярные механизмы проведения сигналов внутри клеток	328
6.1.1. Проведение сигналов с рецепторов лимфоцитов для антигенов TCR и BCR	332
6.1.2. Проведение сигналов с Toll-подобных рецепторов, распознающих продукты микробных патогенов и эндогенные лиганды	340
6.1.3. Проведение сигналов с рецепторов к хемокинам из семейства 7-членных трансмембранных «гармошек»	342
6.1.4. Проведение сигналов с рецепторов к цитокинам.....	344
6.1.5. Рецепторы семейства Notch	346
6.2. Ингибирующие рецепторы	347
6.3. Апоптоз.....	351
Глава 7. Иммунный ответ	359
7.1. Определение понятия «иммунный ответ». Этапы развития иммунного ответа	359
7.1.1. Доиммунное воспаление в барьерных тканях.....	361
7.1.2. Развитие иммунного ответа в периферических лимфоидных органах	363
7.1.3. Развитие иммунного воспаления в тканях.....	364
7.2. Взаимодействия клеток в иммунном ответе.....	368
7.2.1. Молекулы межклеточной адгезии	373
7.2.2. Антигенпредставляющие клетки	377
7.2.3. Цитокины	386
7.2.4. Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов в лимфоидной ткани с участием клеток стромы, включая фолликулярные дендритные клетки	414
7.3. Тимуснезависимые антигены.....	417
7.4. Субпопуляции иммунных $T\alpha\beta$ -лимфоцитов. Иммунное отклонение CD4+-Т-лимфоцитов	419
7.5. Три вида иммунного воспаления: гранулематозное, серозно- фиброзное и гнойное	422

7.6. Иммуносупрессия: супрессия иммунного ответа	427
Супрессия иммунного ответа	428
Иммуносупрессорные субпопуляции лимфоцитов	429
Иммуносупрессорные эффекты нелимфоидных гемопоэтических клеток	429
Иммуносупрессорные механизмы вне иммунной системы	431
Иммуносупрессорные функции лимфоцитов печени	432
7.7. Иммунная память.	434
Феномен конкуренции антигенов	438
7.8. Иммунная толерантность	439
Недоминантная иммунная толерантность, или самозащита клеток от иммунной цитотоксичности	446
7.9. Отторжение трансплантата	449
7.9.1. Минорные антигены гистосовместимости	453
7.9.2. Иммунологически привилегированные места в организме	454
7.9.3. Реакции «трансплантат против хозяина»	455
7.9.4. Различия в медицинском обеспечении трансплантаций сóлидных органов и кроветворных клеток.	457
7.10. Иммунная система и опухоли.	459
7.11. Иммунные взаимоотношения матери и плода.	474
Глава 8. Эффекторные механизмы иммунного ответа	477
8.1. Антителозависимые механизмы иммунного ответа	482
8.1.1. Fc-рецепторы	483
8.1.2. Антителозависимая клеточная цитотоксичность	484
8.1.3. Сосудистые и миоконстрикторные реакции, опосредованные медиаторами тучных клеток и базофилов. Гиперчувствительность немедленного типа	486
8.2. Т-лимфоцитзависимые/антителонезависимые эффекторные механизмы иммунного ответа. Иммунный апоптоз: пироптоз, некроптоз.	492
8.2.1. Цитотоксические Т-лимфоциты (перфорин-гранзимовые киллеры).	493
8.2.2. Другие механизмы цитотоксичности лимфоцитов.	495
8.2.3. Гиперчувствительность замедленного типа	495
8.2.4. Эффекторные механизмы работы нормальных киллеров	498

Глава 9. Взаимосвязи иммунной системы с нервной и эндокринной системами	501
9.1. Иммунотропные эффекты глюкокортикоидных гормонов . . .	506
9.2. Роль мозгового вещества надпочечников в работе иммунной системы	507
9.3. Эффекты нейромедиаторов и нейропептидов в отношении воспалительных процессов и иммунного ответа	507
Парасимпатический контроль воспалительных процессов	508
9.4. Примеры аутоиммунных процессов в отношении нервной системы	510
9.4.1. Нормальные физиологические аутоиммунные процессы . . .	510
9.4.2. Аутоиммунные механизмы в патогенезе заболеваний нервной системы	510
9.5. Нейропсихотропные эффекты цитокинов, продуцируемых активированными миелоидными клетками и Т-лимфоцитами . . .	511
ЧАСТЬ II. ИММУННАЯ СИСТЕМА И ПАТОЛОГИЯ.	513
Глава 10. Классификация патологических процессов с участием иммунной системы	515
Глава 11. Иммунный ответ на инфекции.	524
Глава 12. Первичные (врожденные) иммунодефициты	527
12.1. Классификация первичных иммунодефицитов	530
12.2. Мутации в «паспортных генах» лимфоцитов <i>RAG1</i> и <i>RAG2</i> . . .	536
12.3. Типичная клиническая симптоматика ряда первичных иммунодефицитов.	537
12.4. Тяжелые комбинированные иммунодефициты	540
Х-сцепленный тяжелый комбинированный иммунодефицит. . .	541
Тяжелый комбинированный иммунодефицит с дефицитом аденозиндезаминазы.	542
Тяжелый комбинированный иммунодефицит с гиперэозинофилией (синдромом Оменна)	542
Тяжелый комбинированный иммунодефицит с дефектом ZAP-70	543
Синдром «голых» лимфоцитов	543
Тяжелый комбинированный иммунодефицит в результате нарушения высвобождения внутриклеточного кальция из депо.	544

12.5. Первичные иммунодефициты с преобладанием дефектов в антителопродукции	544
Х-сцепленная агаммаглобулинемия Брутона	544
Аутосомная агаммаглобулинемия с мутациями, затрагивающими сигналпроводящие цепи В-клеточного рецептора для антигенов	546
Гипогаммаглобулинемия при нормальном количестве периферических CD20+-В-лимфоцитов	546
Гаммаглобулинопатии с синдромом гипер-IgM и недостаточностью других изотипов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgE)	546
Общий переменный иммунодефицит	548
Селективный дефицит IgA	549
Селективный дефицит IgM	550
Селективный дефицит изотипов IgG	550
Отсутствие легкой цепи к	550
Дефицит функций антител при нормальном уровне иммуноглобулинов	551
Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей	551
12.6. Синдромы комбинированных пороков развития с иммунодефицитными компонентами	552
Синдром ДиДжорджи	552
Синдром Блюма	552
Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар), или синдром генетической нестабильности	553
Синдром Неймегена	554
Синдром Вискотта–Олдрича	554
12.7. Болезни иммунной дисрегуляции	555
Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (болезнь Дункана или синдром Пуртило)	555
Синдром Х-сцепленной иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии	556
Аутосомный рецессивный IPЕХ-подобный синдром	557
Синдром АРЕСЕД	557
Синдром веноокклюзии печени с иммунодефицитом	558
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, или синдром Кэнэле–Смита	558

12.8. Синдромы, при которых нарушены процессы образования и транспортировки везикул или ключевых компонентов их содержимого	559
Семейный гемофагоцитозис с лимфогистиоцитозом	560
Синдром Чедиака–Хигаши	560
Синдром Гризелли 2-го типа	561
Синдром Германски–Пудлака	561
Инфаркт миокарда в раннем возрасте	561
12.9. Заболевания с дефектами фагоцитов	562
Хроническая гранулематозная болезнь.	562
Болезни с дефицитом молекул адгезии лейкоцитов.	563
12.10. Дефекты в генах первичных рецепторов для патогенов, генах их сигналпроводящих или эффекторных механизмов	564
Дефицит маннозосвязывающего протеина.	564
Мутации в генах <i>TLR3</i> или сигналпроводящих белков.	565
Врожденные нейтропении.	566
12.11. Болезни с дефицитом компонентов комплемента	567
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	569
Глава 13. Вторичные иммунодефициты	571
13.1. Этиологические факторы	571
13.2. Иммунная система и инфекции.	572
13.3. ВИЧ-инфекция. Синдром приобретенного иммунодефицита.	575
13.3.1. Этиология	578
13.3.2. Молекулярная биология ВИЧ, процессы проникновения вируса в клетку, внутриклеточное приживание вируса	581
13.3.3. Изменчивость ВИЧ. Субтипы ВИЧ-1	599
13.3.4. ВИЧ-2	601
13.3.5. Клиническая картина ВИЧ-1-инфекции.	603
13.4. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции.	614
13.5. Лечение собственно ВИЧ-инфекции, сопутствующих индикаторных болезней и коррекция синдрома иммунного восстановления	622
13.6. Некоторые правила для медицинского персонала	630

Глава 14. Аутоиммунные болезни и болезни с синдромами	
иммунного воспаления	632
14.1. Этиология и патогенез аутоиммунной патологии	632
14.2. Обзор множества аутоиммунных болезней и болезней	
с ведущим компонентом иммунопатогенеза	634
Врожденные аутоиммунные синдромы	634
Аутосомный IPEX-подобный синдром	634
Примеры приобретенных аутоиммунных болезней,	
или болезней с ведущим компонентом иммунопатогенеза	634
Ассоциации лимфом с аутоиммунной патологией	638
14.3. Заболевания эндокринных желез	642
Аутоиммунный гипертиреозидизм (болезнь Грейвса)	642
Аутоиммунный зоб (болезнь Хашимото)	642
Диабет 1-го типа	643
Недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона)	644
Болезнь Кушинга	644
Гипокальциемия	644
14.4. Заболевания желудочно-кишечного тракта	645
Гастрит и пернициозная анемия	645
Целиакия	645
Воспалительные заболевания кишечника	646
14.5. Гепатиты	647
14.5.1. Вирусные гепатиты	647
14.5.2. Аутоиммунные заболевания печени	656
14.6. Заболевания крови	660
Аутоиммунная гемолитическая анемия	660
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	661
Лекарственный гемолиз	662
Гемолитическая болезнь новорожденных	662
Гемолиз при трансфузионных осложнениях	663
Идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопеническая	
пурпура	667
14.7. Заболевания нервной системы с компонентом иммунного	
воспаления	668
14.8. Ревматоидный артрит	671

14.9. Первичные системные васкулиты	673
14.9.1. Васкулиты мелких сосудов	674
14.9.2. Васкулиты крупных сосудов	678
Глава 15. Аллергические болезни	681
15.1. Определение терминов	681
15.2. Гиперчувствительность немедленного и замедленного типа	682
15.3. Аллергены	683
15.4. Диагностика аллергий	684
Гигиеническая гипотеза	686
15.5. Примеры некоторых аллергических заболеваний	687
15.5.1. Атопический дерматит	688
15.5.2. Аллергический риноконъюнктивит	689
15.5.3. Бронхиальная астма	690
15.5.4. Пищевая аллергия	693
15.5.5. Крапивница и ангиоэдема	696
15.5.6. Системная анафилаксия (анафилактический/ анафилактоидный шок)	701
15.5.7. Аллергические и неаллергические реакции на медикаменты	704
Глава 16. Иммунотропная терапия	712
16.1. Заместительная терапия	713
16.2. Введение высокоспецифичных экзогенных антител лечебного назначения	714
16.3. Иммунодепрессивная терапия	720
Антиметаболиты	720
Иммунодепрессанты из грибов и бактерий	721
Иммунодепрессивные эффекты наркотических веществ	723
16.4. Вакцинация	726
16.5. Антибактериальные и противовирусные фармпрепараты прямого действия	728
16.6. Системная адаптация	729
Глава 17. Регенеративная медицина	731
Глава 18. Избранные методы исследования в иммунологии:	
клонирование и иммуноанализы	735
18.1. Клонирование	736
18.1.1. Клонирование животных	736

18.1.2. Клонирование клеток. Получение гибридом	738
18.1.3. Клонирование генов. Полимеразная цепная реакция ...	742
18.1.4. Трансгенные мыши.....	745
18.1.5. Генетический нокаут/нок-ин (knock-out/knock-in), или направленный мутагенез.....	746
18.2. Методы иммуноанализов	752
18.2.1. Прямые иммуноанализы	755
18.2.2. Непрямые иммуноанализы	758
18.2.3. Метод ELISPOT	761
18.2.4. Анализ антигенсвязывающих свойств Т-клеточного рецептора с помощью тетрамерных комплексов на проточном микроцитофлюорометре	763
Приложение	766
Предметный указатель	778

ПРЕДИСЛОВИЕ И ПОСВЯЩЕНИЕ

Эта работа посвящена ИММУНОЛОГИИ. Как *современная* нормативная (то есть обозначившая свои термины и свои методы) медицинская наука она имеет год рождения — 1891-й и места рождения — Германия (Э. фон Беринг, Шибасабуро Китасато, П. Эрлих) и Италия (Д. Тиццони и Д. Каттани). До этого в медицине и тогдашних средствах массовой информации прозвучали имена Э. Дженнера (Англия, 1878 г., прививки коровьей оспой) и Луи Пастера (Франция, 1880 г., аттенуация микроорганизмов), из работ которых вдумчивый специалист в наше время может сделать весьма новые и для кого-то неожиданные выводы. И в России были естествоиспытатели и врачи еще в XVIII, XIX вв. и начале XX в., работы которых сейчас мы рассматриваем как имеющие прямое отношение к иммунологии: М.М. Тереховский (1740–1796), Д.С. Самойлович-Сущинский (1744–1805), Л.С. Ценковский (1822–1887), И.И. Мечников (Нобелевская премия 1908 г.), Д.И. Ивановский, А.А. Максимов (1874–1928) и др. Читайте нашу главу по истории иммунологии и иные источники. Без правильного знания фактов истории не просто трудно, но и невозможно понять многое в предмете и в наше время.

По сравнению с другими дисциплинами нормативная иммунология молодая, малопонятная наука, при этом вездесущая. Мы не знаем ни одной частной медицинской специальности, для которой ни в понимании сути болезней, ни в диагностике нельзя было бы увидеть роль иммунной системы. В нашем предмете великое множество упрощений, имеющих свое объяснение в истории развития знаний, в человеческих эмоциях, общечеловеческой склонности к сотворению мифов и мечтах о защите. В этой работе мы создаем, как мы полагаем, некую новеллу — концепцию физиологических функций иммунной системы в здоровом организме, в том числе и тогда, когда во внутренней среде нет никаких инфекций, пересаженных донорских органов и иных травм, и показываем, как те же функции реализуются в условиях развития патологических процессов. Подробно обо всем этом в книге, ниже — краткие тезисы.

1. Мы придерживаемся общебиологического принципа соотношения структуры и функции: иммунная система — система лимфоидных клеток, органов и тканей. Единственные специфические клетки иммунной системы — лимфоциты. Как и все другие системы в целостном организме, иммунная взаимодействует со всеми остальными:

с нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, всеми клетками крови, включая миелоидные клетки-исполнители воспалительных реакций в тканях (innate immunity — в англоязычной литературе). Миелоциты (нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы, базофилы, тучные клетки), будучи активированными, развивают неспецифические воспалительные реакции в тканях, описанные много веков назад как *tumor, calor, dolor et functio laesa*, а в последние лет 15 в англоязычных текстах неспецифическое воспаление ряд авторов стали называть innate immunity — врожденным иммунитетом, противопоставляя эти процессы реакциям лимфоцитов. Лимфоциты со всеми уникальными механизмами их дифференцировки, однако, у здоровых людей не менее врожденные, чем миелоциты, эпителий, нейроны и все примерно 411 известных разновидностей дифференцированных клеток человека. Неврожденные лимфоциты бывают только у пациентов с генетически обусловленными тяжелыми комбинированными иммунодефицитами после удачной трансплантации стволовых кроветворных клеток от здоровых доноров.

2. Иммунитет — совокупная функция иммунной системы, описываемая «по периметру» четырьмя составляющими.
 - **Доминантная иммунная толерантность** к здоровым тканям своего организма и множеству экзогенных веществ.
 - **Цитотоксичность** к устаревающим клеткам своего организма (освобождает место для физиологической регенерации тканей) и поврежденным теми или иными воздействиями (в том числе инфекциями) внешней среды.
 - **Прорегенеративная функция** в формате физиологической регенерации и заживления травм.
 - **Клиренс внутренней среды** от продуктов распада клеток и тканей.

Как видно, эти составляющие функции иммунной системы являются прямой иллюстрацией единства и борьбы противоположностей. Осознание прямо противоположной направленности функций иммунной системы, в свою очередь, позволяет умерить человеческую гордыню в отношении простоты управления иммунным ответом. Но при этом стимулирует дальнейшие научные исследования, поиски ответов на множество вопросов [например, каковы соотношения (число сочетаний «из», «по») разнообразия рецепторов лимфоцитов для антигенов с разнообразием функционально различных субпопуляций лимфоцитов; как локализовать функционирование активированных цитотоксических лимфоцитов, например только в ткани опухоли, но не за ее пределами, и т.д.?].

Поводом для написания и издания книги, которая перед вами, в настоящее время явились стечение обстоятельств, наложение нескольких «точек на оси времени»: в 2023 г. будет 60 лет медико-биологическому факультету (МБФ) 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова и 40 лет Институту иммунологии МЗ СССР. В сумме 100 лет ИММУНОЛОГИИ в нашей стране как самостоятельной медицинской науке, получившей «крышу над головой».

Именно на МБФ был организован сначала курс иммунологии, затем превращенный в первую в стране кафедру иммунологии как отдельной и особенной медицинской дисциплины. Рэм Викторович Петров сумел убедить тогдашнего ректора института, хирурга Ю.М. Лопухина, что иммунология не укладывается в несколько семинаров в курсе микробиологии, что есть огромное количество проблем неинфекционной иммунологии. Кадровым ядром Института иммунологии стали сотрудники лабораторий клеточной иммунологии и иммуногенетики Рэма Викторовича Петрова и Рахима Мусаевича Хайтова, которые сначала работали в Институте биофизики МЗ СССР. После Хиросимы и Нагасаки их главной задачей стали исследования процессов радиационного поражения и регенерации кроветворения и иммунной системы, а также множества неизвестных тогда и малоизвестных сегодня связанных проблем. Решение о создании Института иммунологии было принято не без участия министерств атомной промышленности, среднего машиностроения и обороны. Главным заступником иммунологии в вопросе создания нового Института иммунологии стал Леонид Васильевич Смирнов. Ядерное оружие, да и ядерная медицина, — это не столько прошлое, сколько настоящее — наше и всех людей на Земле.

Авторы этой книги не только читали, писали, преподавали, но и многие-многие годы работали своими руками сначала в Институте биофизики МЗ СССР, директором которого многие годы был уважаемый Л.А. Ильин, затем в Институте иммунологии и на кафедре 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. Минимум 3 раза в неделю открывали шторку установки с кобальтом-60, где летальная кроветворная доза проникающего γ -облучения экспериментальных животных достигалась за несколько минут, что-то доставалось и экспериментатору. Часами, сутками, неделями, месяцами и годами, не уходя в отпуск, ставили опыты в боксе, в виварии, в процедурных (сейчас бы сказали, в коворкинге). Это объясняет наше желание кратко вспомнить дела и имена тех наших сотрудников в институте иммунологии, с которыми авторы работали рука об руку (всего-то в Институте около 200 со-

трудников, всех назвать хотели бы, но в предисловии не уместимся), а также на кафедре и, кроме того, еще и самых запомнившихся преподавателей МБФ времен его основания и первых выпусков.

Про Институт иммунологии МЗ СССР (в настоящее время — Институт иммунологии ФМБА России)

Первым директором Института иммунологии стал Р.В. Петров, затем многие годы институтом руководил Р.М. Хаитов. Сотрудниками были открыты взаимодействие стволовых кроветворных клеток с лимфоцитами (Р.В. Петров, Л.С. Сеславина) и в дальнейшем — прорегенеративные функции безрецепторных лимфоцитов тимического происхождения в отношении стволовых кроветворных клеток (Г.А. Игнатьева, В.М. Манько). Р.М. Хаитовым были выполнены уникальные цитогенетические исследования на летально облученных животных — мышцах с хромосомными мутациями Т6/Т6. Р.М. Хаитов открыл существование В-лимфоцитов-супрессоров на 40 лет раньше западных исследователей. Его сотрудники Р.И. Атауллаханов и соавт. подробно исследовали механизмы функционирования В-супрессоров и выяснили, что эти лимфоциты продуцируют и секретируют растворимые супрессорные факторы (сейчас их называют цитокинами).

Руководители Института иммунологии в самом начале работы организовали весьма нестандартные исследования. Например, уже в 1985 г. в институте собрали команду химиков-синтетиков, про которых по Москве шел слух как о лучших в стране (Л.А. Фомина, С.М. Андреев и др.). Задача состояла в синтезе из аминокислот пептидов — коротких и подлиннее, которые бы имитировали антигенные эпитопы тех или иных природных патогенов, в первую очередь особо опасных. Исследование индукции иммунных ответов на пептидные антигены — гораздо, гораздо более длинная и трудоемкая работа, чем, например, работа с рекомбинантными векторами экспрессии и рекомбинантными белками или вирусами. Но замысел был рассчитан на дальний прицел, который для многих врачей, и даже иммунологов, остается вне поля зрения и сегодня. Синтетические пептидные антигены — единственная технологическая платформа, например, для создания вакцинных препаратов, которая заведомо свободна от потенциальных контаминаций неконтролируемыми патогенами из биотехнологических платформ — бактериальных, дрожжевых и особенно перевивных опухолевых клеток млекопитающих, на которых выращивают рекомбинантные вакцинные продукты. В результате большой работы хи-

миков, синтезирующих множество пептидов, и иммунологов, которые опытным путем выбирали на заведомо охарактеризованном биоматериале искомые пептиды, была создана диагностическая тест-система «Пептоскрин-2» на синтетических пептидных антигенах для выявления антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ). В течение ряда лет, до середины 90-х гг., все банки крови страны тестировали донорскую кровь с помощью этой тест-системы. Для того чтобы разработать такую тест-систему, Игорь Георгиевич Сидорович и сотрудники его лаборатории — Ирина Александровна Николаева и др. поехали в очаг ВИЧ-инфекции в Уганду за биоматериалом от заведомо инфицированных ВИЧ людей. Они своими руками собирали сыворотки, тестировали их и привезли в Москву более 2500 образцов. Сыворотки от заведомо неинфицированных людей собирали дома, в стране (в то время у нас своих ВИЧ-инфицированных еще не было по данным скрининга более 100 млн человек населения тогдашнего СССР), и собрали более 20 000 образцов для отрицательных контролей. В разработке и изучении параметров тест-систем и в других работах лаборатории участвовали М.Е. Иващенко, С. Павликов, А.Ф. Шевалье, В.А. Гасанов, О.Г. Павлова и др. В лаборатории И.Г. Сидоровича в сотрудничестве с лабораторией Б.Б. Фукса были созданы гибридомы (кстати, первые гибридомы в стране получила Г.А. Игнатьева) к ряду заданных антигенов, в том числе к ВИЧ. Среди моноклональных антител к ВИЧ были обнаружены антитела, которые усиливали течение ВИЧ-инфекции в культуре инфицированных клеток. Эти исследования проводили на базе Института вирусологии им. Д.И. Ивановского. Эффект усиления вирусной инфекции антителами был обнаружен нами впервые в мире. Через некоторое время в западной литературе появился и утвердился термин «антителозависимое усиление инфекции» (*Antibody-Dependent Enhancement — ADE*). Доля моноклональных антител из тех, что связывали поверхностный белок вируса gp120, усиливающих течение инфекции, составила 25% (Г.А. Игнатьева). В институте вели и ведут серьезные исследовательские работы по антигенам/генам гистосовместимости, иммунофенотипированию, регуляторным РНК, иммуноадьювантам, аллергодиагностике и терапии.

Конечно, на первом месте по значимости в институте всегда работа наших клиницистов (Н.И. Ильиной и всей ее команды врачей и медицинских сестер), ибо «не навреди» здоровью человека всегда было, но стало особенно актуально в наше время, когда глобальная медицина после нескольких десятилетий «доказательной» (всего-то примерно 50 лет) вернулась «на круги» трансляционной. Уважение и безмерная любовь

нашим педиатрам-иммунологам — И.В. Кондратенко, О.Е. Пащенко и их коллегам в РДКБ и Центре им. Дмитрия Рогачева.

Про кафедру иммунологии

Мы посвящаем эту работу первой кафедре иммунологии в нашей стране, организованной Р.В. Петровым без малого 50 лет назад во 2-м МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (сегодня это Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова), первой команде преподавателей этого нового предмета — иммунологии не как одного из разделов микробиологии, а как самостоятельной общемедицинской дисциплины: Р.В. Петрову, Л.В. Ковальчуку, Е.В. Соколовой, первым их дипломникам и аспирантам, ставшим впоследствии профессорами этой кафедры: Л.В. Ганковской (Бурцевой), М.А. Стениной, М.В. Хоревой, А.С. Павлюку, а также сотрудникам отдела иммунологии, работавшим неотрывно от кафедры: С.С. Хромовой (Корзун), Э.Г. Скрябиной, А.Н. Чередееву и всем-всем, в том числе и более молодым, сотрудникам кафедры и отдела. Для того чтобы отстоять право на самостоятельную жизнь иммунологии как медицинского предмета, Рэму Викторовичу пришлось существенно сместить акценты в сторону неинфекционной иммунологии, как он выражался — «новой иммунологии», и в своем учебнике «Иммунология» для медицинских вузов, переизданному много раз, и в своих книгах «Беседы о новой иммунологии», «Сфинксы XX века» и др. Леониду Васильевичу Ковальчуку на многие годы, что он заведовал кафедрой, выпала доля вести постоянную борьбу за выживание кафедры иммунологии, так как непросто быть единственной в стране студенческой кафедрой с таким названием. Теперь-то мы хорошо понимаем, что фундаментальная иммунология — одна на всех, в каких аспектах ее ни рассматривай, — и для микробиологов, и для патофизиологов, и для врачей всех специальностей.

Про медико-биологический факультет первых шестилеток

В 1963 г. во 2-м МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова был организован новый удивительный факультет — медико-биологический. Приемные экзамены на этот факультет, кроме биологии, химии или физики, сочинения, включали еще письменную математику — пять задач не самой простой сложности. На факультете в течение двух первых курсов (четыре семестра, четыре экзамена) преподавали математический анализ

(Ф.Я. Ветухновский). Каждый выпускник МБФ, над чем бы он ни работал — эксперимент или клиническая работа, в первую очередь обдумывал: в каких единицах можно измерить наблюдаемые явления и в какой системе координат их оценивать.

М.Б. Туровский преподавал историю философии и суть становления человеческого сознания как «отношения человека к миру *со знанием* устройства этого мира» в пределах умопостигаемости. Наши преподаватели-философы иллюстрировали свой материал множеством естественно-научных примеров из работ Георга В.Ф. Гегеля, И. Канта, А.Ф. Лосева.

Великолепно преподавал физику М.М. Горшков, биофизику — Ю.А. Владимиров (метод решает все!). Сильные практикумы проводили преподаватели по общей, аналитической и органической химии, по физикохимии.

На лекциях по общей биологии на 1-м курсе (Ю.А. Романов, Н.Н. Иорданский) нам рассказывали среди прочего об опытах Пейтона Рауса (инфекционность сарком у птиц), работах Л.А. Зильбера, который первым в мире открыл горизонтальный перенос генов у бактерий и существенно развил вирусную теорию рака. Обсуждали и мобильные генетические элементы Барбары Мак-Клинток, матричный биосинтез нуклеиновых кислот, предсказанный Н.К. Кольцовым, обратную транскрипцию цепи ДНК по матрице РНК, открытую С.М. Гершензоном, учеником Н.К. Кольцова, за 15 лет до публикации на эту тему американцев Темина и Балтимора. На практикумах по биологии вскрывали и изучали галапагосских варанов — один варан на двух студентов (где и кто их добывал для института?), а не только дождевых червей, дрозофил, лягушек, мышей, крыс и морских свинок.

В клубе «Юный медик» В.Н. Доброхотов, заведующий кафедрой биологии лечебного факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, школьникам, а затем уже на факультете МБФ А.А. Малиновский, ученик Н.К. Кольцова, студентам преподавали общую генетику так, что не хотелось уходить с занятий. Анатомию преподавали в том числе и в стихах: «Как на *lamina cribrosa* поселился *crista galli*, впереди *foramen cecum*, сзади *os ethmoidale*», которые невозможно позабыть, сколько бы лет ни прошло. Патологию преподавала мощная команда: В.И. Пыцкий, Ю.Л. Гулый, Ю.П. Сюсюкин. Их материал очень нам помогал в дальнейшем в изучении клинических дисциплин.

Р.В. Петров показал нам новую иммунологию, неинфекционную. Он написал три свои первые книги об этой новой иммунологии, что дало возможность многим молодым и немолодым людям читать эти

книги и обратить особенное внимание на эту новую медицинскую науку. Благодаря его организационным способностям, как всегда, в очень непростых условиях во 2-м МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова на МБФ был организован сначала курс, а затем и кафедра иммунологии как самостоятельного предмета, а не только составной части микробиологии, с одной стороны, и патофизиологии — с другой, при всем уважении к этим братским предметам.

Клинические дисциплины студенты МБФ изучали у постели больного и весьма углубленно. Выпускники МБФ, по крайней мере первых выпусков, имели диапазон клинической подготовки, вероятно, сравнимый с таковым у современных врачей общей практики. В те годы наука была в большом уважении и большинство выпускников выбирали свою будущую работу в научных лабораториях. Но кто хотел, шел работать практикующим врачом без ущемления прав по сравнению с выпускниками лечебного факультета.

Спасибо родному факультету, родному 2-му МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (ныне — РНИМУ им. Н.И. Пирогова). Спасибо секретарю деканата МБФ первых лет Нине Васильевне, для которой студенты были, что родные и любимые дети, и это было немалой помощью в учебе.

Желаем всем студентам и докторам изучать иммунологию во всей сложности природного устройства нашей иммунной системы, не упрощая понимания иммунитета как безусловной «защиты от всего плохого».

Авторы «Науки об иммунитете»

Человек существует не для того, чтобы разрешить загадку нашего мира, а для того, чтобы непрерывно узнавать, в чем она заключается.

Неизвестный философ

ЧАСТЬ I

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ГЛАВА 1

Определение биологического явления «иммунитет»

1.1. ВВЕДЕНИЕ В ПРЕДМЕТ

Иммунология — наука об иммунитете. В перечне медицинских специальностей в общеевропейской Болонской конвенции есть *отдельная* специальность — «иммунология» не как раздел микробиологии, и даже не через запятую с аллергологией, как это есть в большинстве медицинских вузов.

По ряду исторически и лингвистически обусловленных причин в иммунологии как науке и медицинской специальности, причем не только в русскоязычной, но и во всем мире, до сих не устоялись до однозначно понимаемых основные понятия и термины, начиная с первого, называющего собственно предмет данной науки — «иммунитет». В латинском словаре семантика термина *im-munitas* имеет довольно большое множество «правоприменения» в различных областях человеческой ментальности: и освобождение от податей, и неприкосновенность личности дипломатов, и незаболеваемость чумой в очаге и т.д. Как нормативная медицинская наука, то есть имеющая свои термины и свои методы, иммунология имеет год рождения — 1891-й. В этом году в двух независимых публикациях — в Германии у Эмиля фон Беринга и Шибасабуру Китасато и в Италии у Гвидо Тиццони и Жозефина Каттани — в описаниях их открытий появились новые термины — «антитоксины» (вскоре переименованные в антитела) и родились новые методы — оценки взаимодействия антител с их лигандами, вскоре получившими общее название антигенов. В разделе «История иммунологии» мы покажем, как и почему новорожденная иммунология оказалась сопряжена с инфекциями. С тех пор и до сих пор для многих, если не для большинства людей, иммунитет — это защита

от инфекций. Для некоторых иммунитет — это защита не только от инфекций, но и от всего-всего чужеродного. Однако не все так просто. В специальном медицинском образовании понятие об иммунитете преподают с двух противоположных точек зрения (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Две точки зрения на иммунологию

Первую преподают на 2-м курсе медицинских вузов на кафедрах микробиологии	Вторую преподают на 3-м курсе медицинских вузов на кафедрах патологической физиологии
Иммунитет — защита от инфекций. Вакцинация — победа над инфекционными заболеваниями	Иммунологические механизмы повреждения тканей
При этом уделяют минимум внимания таким фактам, как, например, следующему: несмотря на многолетние усилия никому не удается получить протективные вакцины от заболеваний, вносящих наибольший вклад в «глобальный кризис здоровья» (по терминологии ВОЗ): это ВИЧ-инфекция, туберкулез, малярия, все венерические заболевания и немало других	В дальнейшем на клинических кафедрах думающие студенты и их преподаватели могут видеть в развитии практически всех болезней , во всех системах органов и тканей компоненты иммунопатогенеза (в дальнейшем мы приведем более 150 примеров нозологий, в патогенезе которых ведущим является именно иммунопатогенез)

Но иммунитет как функция иммунной системы не делится на пересекающиеся части, он один на все случаи жизни, и это обосновывает право иммунологии быть самостоятельной медицинской специальностью, позволяющей понимать вовлеченность иммунной системы и в процессы нормального онтогенеза, и в процессы патогенезов практически всех известных заболеваний. Знание иммунологических методов, в первую очередь методов иммуноанализов, имеет даже и юридический смысл, поскольку именно иммуноанализы с пониманием правил расчетов чувствительности и специфичности конкретных тест-систем позволяют поставить диагноз с осмысленной вероятностью самых серьезных заболеваний, включая ВИЧ-инфекцию, которая в течение многих лет преклинической стадии развития болезни недоступна для физической диагностики, но доступна только лабораторной.

Обращаем внимание, что наилучший биологический механизм защиты от какой-либо конкретной инфекции для конкретного человека — **отсутствие рецептора** (или неподходящая конформация) к данному микроорганизму или такая индивидуальная особенность

метаболизма, которая «не устраивает» данного возбудителя инфекционного заболевания. Такая наилучшая защита может быть результатом естественного отбора (и в этом случае такой иммунитет может быть популяционным или видовым) или удачной мутацией (в этом случае персональный иммунитет). Для того чтобы называть иммунитетом ОТСУТСТВИЕ, необходимо существенно включать воображение. Это явление НЕВОСПРИИМЧИВОСТИ к какому-либо инфекционному заболеванию еще недавно называли природной резистентностью, что не подразумевало включение в организме каких-либо деструктивных воспалительных процессов.

1.2. ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ В ЗДОРОВОМ ОРГАНИЗМЕ И ПРИ РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Мы, опираясь на многолетний собственный опыт экспериментальной и клинической работы, а также на литературные данные, главным образом из монографической и справочной литературы, попробуем обосновать **концепцию понимания иммунитета как совокупной функции такой сложно устроенной структуры, как иммунная система, анатомическим синонимом которой является лимфоидная система.** Специфические материальные носители иммунитета (то есть структуры) в таком контексте — лимфоциты и иммуноглобулины, конечно же, и гуморальные медиаторы межклеточных взаимодействий — цитокины. Так же, конечно же, иммунная система взаимосвязана и взаимодействует с другими системами клеток, органов и тканей в едином организме, в первую очередь со всеми клетками кроветворной системы, с нервной системой, эндокринной и др.

В отличие от предыдущих изданий нашей работы, мы в самом начале назовем основные функции иммунной системы. Фактическое обоснование такого понимания функций иммунной системы будет представлено во всем объеме дальнейшего содержания.

Основные функции иммунной системы.

1. Активное поддержание иммунной толерантности (доминантной, транстолерантности) ко множеству веществ, происходящих как из собственных тканей организма, так и из внешней среды.
2. Цитотоксичность в отношении собственных стареющих или поврежденных какой-либо травмой (в том числе инфекцией, но не только) клеток.

3. Клиренс внутренней среды организма от продуктов распада собственных клеток и тканей, заодно и от каких-то веществ, проникающих из внешней среды.
4. Прорегенеративная функция.

Физиологические функции иммунной системы

Новеллой этого издания будет наша гипотеза, в какой-то мере обоснованная собственными многолетними наблюдениями, о физиологических функциях иммунной системы в здоровом организме, при отсутствии инфекций и иных травм. Собственные наблюдения — это в буквальном смысле наблюдения под инвертированным микроскопом за перевивными культивируемыми *in vitro* клетками в течение многих дней, месяцев, лет. Случалось, что по каким-то причинам клетки в культуре погибали (например, сбилась с режима на какое-то время автоматическая система поддержания концентрации углекислого газа в CO₂-инкубаторе). Если при этом культуральная среда оставалась изотонической, стерильной, то погибшие клетки *in vitro* самопроизвольно не лизировались, не распадались, не растворялись. Из литературы известно, что в организме человека в процессе физиологической регенерации тканей погибает и заменяется на новые порядка 10⁹ клеток. Отсюда наша гипотеза: физиологические функции иммунной системы *in vivo* в здоровом организме — индукция апоптоза стареющих клеток, клиренс внутренней среды от продуктов распада тканей и прорегенеративное действие. Как видно, в этом описании присутствуют все четыре основные функции иммунной системы. Если количество поврежденных клеток (инфекциями или иными видами травмирующих воздействий внешней среды) многократно превышает физиологические показатели, то работа иммунной системы становится заметной в виде симптомов иммунного воспаления — механизмов повреждения тканей. Как именно лимфоциты распознают стареющие и травмированные клетки, которые следует отправить в апоптоз? Что-то небольшое мы знаем и опишем в разделах про иммунный ответ, но гораздо больше мы не знаем. Возможно, кроме связывания рецепторов и корцепторов лимфоцитов со своими лигандами, имеют значение и другие факторы, например температура стареющей клетки, биохимические показатели энергетического обмена (например, концентрация внутри- или внеклеточного АТФ) или что-то еще. Стали появляться публикации по исследованиям терморегуляции иммунного ответа, по имму-

нометаболизму и иным нетривиальным аспектам изучения работы иммунной системы.

В общих чертах обрисуем варианты развития патологических процессов при изменениях этих основных функций иммунной системы в сторону ослабления или усиления (табл. 1.2). Конечно, *in vivo* (в отличие от *in vitro*) функционирование иммунной системы анизотропно, то есть зависит от локализации в тех или иных органах и тканях. В связи с этим проявления работы иммунной системы, в том числе при развитии патологических процессов, могут иметь очаговый (крупно- или очень мелкоочаговый), органо- или тканеспецифический или системный характер.

Таблица 1.2. Варианты проявления функционирования иммунной системы (клонально-специфичные) при развитии патологических процессов

Функция иммунной системы	При гиперфункции	При гипофункции
Иммунная толерантность	1. Есть примеры, когда отсутствие иммунного ответа на конкретный вирус (например, SIV у некоторых видов обезьян) имеет следствием отсутствие заболевания при наличии вируса в организме. 2. Локально в опухолях, например, содержание лимфоцитов-супрессоров, как правило, выше, чем в одноименной нормальной ткани	Аутоиммунные болезни. Аллергические болезни. Нарушение микробиомов на слизистых оболочках
Цитотоксичность	Клинически значимое иммунное воспаление в тканях (иммунологические механизмы повреждения тканей)	Замедленный клиренс тканей от стареющих или поврежденных (в том числе инфекциями) клеток. Хронизация инфекционных процессов*

Функция иммунной системы	При гиперфункции	При гипофункции
Клиренс внутренней среды от продуктов распада тканей и иных веществ путем связывания с антителами	На примере противинфекционных антител: 1) нейтрализация инфекционных патогенов или их токсинов; 2) усиление инфекционного процесса; 3) переключение антибактериального антительного ответа в аутоиммунный; 4) болезни иммунных комплексов	Те же пункты, что в левом столбце, только с частицей «не». Кроме этого, перегрузка циркулирующей крови и ряда органов и тканей продуктами, которые в норме выводятся из организма через связывание с антителами. При недостатке антитоксических антител к сильнодействующим ядам (змей, скорпионов и т.д.) может наступить жизнеугрожающее отравление
Прорегенеративные функции	1. Ускоренное заживление ран. 2. Повышение вероятности развития опухолей	Замедленные процессы физиологической регенерации и заживления ран

* В функционировании иммунной системы трудно найти примеры прямолинейного развития событий. Например, немало данных показывают, что интерфероны могут противодействовать некоторым вирусным инфекциям на острых стадиях развития этих инфекций, но те же интерфероны способствуют хронизации вирусных инфекций (всех или не всех — никто не знает).

Особенностью русскоязычной иммунологии являются некоторые трудности перевода с английского. Если родиной нормативной иммунологии является Европа (Германия, Италия и Россия), то после Второй мировой войны языком науки стал «ненаучный» английский. Для того чтобы понимать смысл англоязычных специальных терминов, нельзя полагаться на переводы словарей общего назначения, необходимо знать предметный контекст и еще до перевода неплохо знать собственный предмет. В профессиональной медицинской англоязычной литературе существительное «иммунитет» используют в паре с тремя разными прилагательными, и получается как бы три иммунитета. Практикующим врачам необходимо эти иммунитеты различать, чтобы правильно поставить диагноз и обосновывать необходимость или бессмысленность,

например, заместительной терапии в виде трансфузий донорских иммуноглобулинов или трансплантации стволовых кроветворных клеток от здорового донора. Оба вида такой заместительной терапии труднодоступны и крайне дорогостоящи. Семантика этих трех иммунитетов следующая.

1. Intrinsic Immunity (буквальный перевод — «внутренне присущий иммунитет») — это механизмы реагирования организма на потенциально повреждающие факторы внешней среды, реализуемые НЕГЕМОПОЭТИЧЕСКИМИ КЛЕТКАМИ (эпителиальными и секреторными клетками покровных тканей, нейронами, гепатоцитами, клетками желез внутренней секреции и др.).
2. Innate Immunity (врожденный иммунитет) — механизмы реагирования организма на потенциально повреждающие факторы внешней среды, реализуемые МИЕЛОИДНЫМИ КЛЕТКАМИ (нейтрофилами, эозинофилами, базофилами, тучными клетками, макрофагами).
3. Adaptive Immunity (перевод транслитерацией — «адаптивный иммунитет») — это механизмы реагирования организма на потенциально повреждающие факторы внешней среды, реализуемые с участием иммунной системы, то есть ЛИМФОЦИТОВ.

Первый и второй «иммунитеты» — это «иммунитеты» без вовлечения лимфоцитов, то есть собственно такой анатомической структуры, как иммунная система. Третий иммунитет — это собственно специфическая функция иммунной системы. При этом, задумайтесь, лимфоциты тоже врожденные, со всеми особенностями их уникальных механизмов дифференцировки, также врожденных. Отсутствуют лимфоциты (все или какие-то из их субпопуляций) только у детей с мутациями, приводящими к синдромам тяжелых комбинированных иммунодефицитов, или иных вариантов иммунодефицитов. Слава богу, среди живых новорожденных эти заболевания являются орфанными, то есть встречаются с частотой ниже 1 на 100 000 человек основной популяции населения.

Механизмы же, называемые в английском *innate immunity*, являются классическими примерами эволюционной адаптации многоклеточных организмов к сосуществованию с агрессивными факторами внешней среды, в том числе микробными. Трудности перевода спецтекстов с английского объясняются тем, что русский язык имеет характеристики формальной логики, английский язык позволяет понять, о чем речь, только в контексте.

За совокупностью неспецифических биологических механизмов реагирования на внешние повреждения (в том числе инфекции) не стоит никакая отдельная система клеток, органов и тканей. Те или иные

из биологических механизмов есть у всех форм жизни на Земле — у позвоночных, беспозвоночных, у растений, что-то и у одноклеточных, что-то и у вирусов. Таким образом, при переводе идиомы «врожденный иммунитет» приходится признать, что это иммунитет без иммунной системы. Другой, в отличие от врожденного, по логике антонимов русского языка, наши люди часто называют приобретенным иммунитетом. Но в английском языке логика другая, и этот другой иммунитет на английском называют адаптивным. При рассмотрении материальных носителей разных иммунитетов будет легко понять, что неврожденный иммунитет ничуть не менее врожденный, чем innate immunity, а врожденный иммунитет — классический пример эволюционной адаптации. Так или иначе другой иммунитет уже имеет собственную определенную систему клеток, органов и тканей — **лимфоидную**, синонимом которой является **иммунная система**. Сошлемся на прижизненные публикации Чарльза Джанвэя: иммунная система есть уже только менее чем у 1,5% видов позвоночных животных, начиная с челюстных рыб¹.

Биологические механизмы реагирования многоклеточного организма на повреждающие факторы внешней среды и место иммунной системы среди этих механизмов иллюстрирует рис. 1.1.

Носитель «адаптивного иммунитета» — иммунная система (лимфоциты) не приобретает после рождения или в связи и после попадания в организм патогенов. С лимфоцитами мы также рождаемся, то есть они, включая их особенные механизмы дифференцировки и функционирования, тоже врожденные. Первым был Пауль Эрлих, который в конце XIX в. экспериментально показал, что клетки со специфическими рецепторами к антигенам предрасполагают в организме ДО иммунизации. Экспериментальная иммунизация, или естественное попадание антигена в организм, может индуцировать размножение клеток с соответствующими рецепторами (Эрлих еще не знал, что эти клетки — лимфоциты, но на сохранившихся его рисунках клетки выглядят именно как лимфоциты) и усиленную продукцию ими антител.

То, что попадание патогена в организм индуцирует размножение лимфоцитов и усиленный (вторичный) ответ при повторном попадании того же патогена, есть биологический механизм функционирования системы лимфоцитарного иммунитета, а не свойство генетической врожденности или приобретенности. Заметим также, что врожденный

¹ В конце главы 2 мы приведем известные данные об эволюционной альтернативе лимфоидной иммунной системы, обнаруженной у круглоротых — миног (lampreys) и миксин (hagfish).

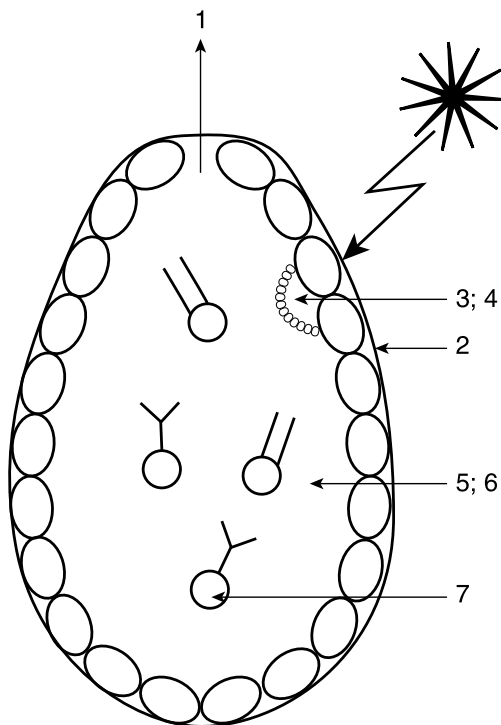


Рис. 1.1. Многоклеточный организм: механизмы защиты внутренней среды от факторов внешней среды. 1 — ментальная (поведенческая) защита; 2 — барьерные ткани (кожа и слизистые оболочки), механическая защита, физико-химические и бактерицидные экзосекреты; 3 — быстрые сосудистые реакции (расширение капилляров под действием гистамина тучных клеток, а также быстрых нейрорефлекторных реакций); 4 — гуморальные бактерицидные и литические продукты сыворотки крови и тканевых жидкостей (протеазы, в том числе система комплемента, эндогенные пептиды-антибиотики и т.д.); 5 — белки острой фазы (СРП, МСЛ, ЛПСБ, ПГСБ, С1q, С3b), связывающие некоторые микробные продукты и продукты повреждения клеток и опсонизирующие такие лиганды для фагоцитоза; 6 — фагоцитоз (если без участия антител, то доиммунный фагоцитоз); 7 — лимфоциты — специфические клетки иммунной системы, клонированные по рецепторам для антигенов

иммунитет с точки зрения эволюционных закономерностей естественного отбора — пример адаптаций к воздействиям факторов внешней среды, то есть тоже адаптивный. Адаптивность как биологическое свойство приспособления в своей мере свойственна и врожденному, и приобретенному иммунитету.

Если не пренебрегать принципом **соотношения структуры и функции**, принятым в естественных науках, то **иммунитетом следует называть совокупную функцию иммунной, то есть лимфоидной, системы**. Иммунная система взаимодействует со всеми другими системами клеток, органов и тканей (кровенворной, эндокринной, нервной и т.д.), как и они с ней.

Функционирование иммунной системы в организме сопряжено и с неспецифическими механизмами реагирования на повреждения, то есть с врожденным иммунитетом.

В практической работе врачей, работающих с длительно и часто болеющими детьми, детьми с клиническими симптомами иммунодефицитов и рядом проявлений врожденной патологии, в последние годы принято вербально обозначать три вида иммунитета, о которых мы писали выше.

Еще в первом издании нашего учебника, вышедшем 20 лет назад, мы предложили называть реакции организма на те или иные воздействия, реализуемые клетками покровных тканей и провоспалительными лейкоцитами, доиммунным воспалением, в отличие от иммунного ответа — иммунного воспаления, развивающегося с участием лимфоцитов — единственных специфических клеток иммунной системы. Таким образом, англоязычные иммунитеты — *intrinsic and innate* — соответствуют русскоязычному доиммунному воспалению.

В данном случае это не бессмысленная игра слов. Понимание того, какие системы органов, тканей и клетки стоят за тем или иным термином, необходимо, чтобы принять адекватное клиническое решение. Например, при на первый взгляд похожей клинической симптоматике инфекционного синдрома планировать такой метод терапии, как трансплантация донорских гемопоэтических клеток, необходимо только при тяжелых комбинированных иммунодефицитах, то есть повреждениях дифференцировки лимфоцитов, или хронической гранулематозной болезни (повреждении катаболических функций фагоцитов). Но при дефектах в *intrinsic*-иммунитете донора костного мозга искать не надо.

Механизмы иммунных процессов развиваются на молекулярном и клеточном уровнях, которые начали становиться доступными исследованиям только с последней четверти XX в. Самые эффективные гносеологические методы — генетический нокаут (*knock-out*) и нок-ин (*knock-in*), трансгенные модели на животных — в воспроизводимом и широко применяемом варианте стали использовать в 90-х гг. XX в. Разработано и множество других методов исследований, особенно геномотропных. Но есть серьезное «но», состоящее в том, что современные

методы, как их называют, сильно заманипулированы и, кроме того, также сильно зависят от сложных приборов, баз данных в сети, за которые никто не отвечает, и т.д. Уже давно среди людей, чьей профессией является наука, присутствует понятие «приборный агностицизм», к которому в настоящее время приходится добавить «агностицизм от заманипулированности моделей» и виртуальный агностицизм.

Мы в нашем материале не обойдемся без ряда молекулярных подробностей, но их будет минимально необходимое количество, позволяющее понять, чем специфические клетки иммунной системы — лимфоциты отличаются от любых других клеток организма, и, соответственно, функцию иммунитета как целостную.

Иммунология — наука преимущественно экспериментальная, но на самые трудные для понимания вопросы пути к поиску ответов все больше помогает найти клиническая картина, и она же помогает найти ответы.

Несмотря на большое число исследователей и разных открытий в области иммунологии, наиболее стабильные знания в нашем предмете, выполняющие роль навигаторов, связаны с именами восьми гениальных иммунологов. Перечислим их, но не в хронологическом порядке, а в порядке значимости их идей и открытий с нашей точки зрения.

1. **Пауль Эрлих** (Paul Ehrlich, 1854–1915): ввел термин «рецепторы для антигенов на клетках», предсуществующие до иммунизации. Иммунизация лишь активирует наработку больших количеств этих рецепторов и переход их в гуморальную форму, которую Эрлих назвал антителами (antikörper). Эрлих является первым автором селективной теории развития иммунного ответа.
2. **Эмиль фон Беринг** (Emil Adolph von Behring, 1854–1917), **Шибасабуро Китасато** (Shibasaburo Kitasato, 1852–1931) и одновременно с ними и независимо от них **Д. Тиццони** (G. Tizzoni) и **Д. Каттани** (G. Cattani): экспериментально получили антитоксины в сыворотке крови животных, которым вводили денатурированные формы столбнячного и дифтерийного токсинов.
3. **Илья Ильич Мечников** (1845–1916): сформулировал идею о защитной роли фагоцитоза.
4. **Джеймс Мерфи** (James Murphy), публикации с 1912 по 1926 г.: показал, что иммунологические феномены, а именно отторжение трансплантатов, реакции «трансплантат против хозяина», реакции на туберкулезную инфекцию и другие осуществляют такие клетки, как лимфоциты.
5. **Рольф Цинкернагель** (R.M. Zinkernagel) и **Питер Дохерти** (P.C. Doherty), публикация 1974 г.: иммунная система в лице

Т-лимфоцитов распознает «свое», а именно комплексы МНС с некими малыми третьими компонентами, и не распознает «чужое».

6. **Чарльз Джанвэй** (Charles Anderson Janeway, 1943–2003): он постулировал существование первичных рецепторов для патогенов (PPR — *Primary Pathogen Receptors*) и объяснял, что это не рецепторы лимфоцитов для антигенов, то есть не иммунная система первой распознает «чужое».
7. **Сузума Тонегава** (Susumu Tonegawa, 1939): открыл явление ковалентной перестройки ДНК генов иммуноглобулинов, как затем оказалось — и генов рецепторов для антигенов Т-лимфоцитов, что положило начало объяснению огромного разнообразия рецепторов лимфоцитов для антигенов.
8. **Шимон Сакагучи** (Shimon Sakaguchi): в 1985 г. и последующих работах он вернул в иммунологию понятие иммуносупрессии, идентифицировал особую субпопуляцию Т-лимфоцитов — супрессоров, которые он назвал Treg — T-regulatory cells — Т-регуляторные. Это укрепило понятие **доминантной** толерантности, то есть активно поддерживаемой антиген-специфическими Treg.

В главе об истории иммунологии мы вспомним и многих других.

Удивительным примером являются работы Джеймса Мерфи в первые десятилетия XX в., опубликованные им с 1912 по 1926 г. Д. Мерфи открыл иммунологические функции лимфоцитов, то есть экспериментально доказал, что таким функциям иммунитета, как отторжение трансплантата, реакции «трансплантат против хозяина», сопротивляемость организма туберкулезной инфекции, соответствуют вполне определенные структуры, а именно клетки — **лимфоциты**. Это открытие не заметили современники Мерфи. В 1960-х гг. известный гематолог Иоффе называл лимфоциты мистическими клетками и предполагал, что так выглядят стволовые кроветворные клетки.

Несмотря на перечисленные достижения, общей теории иммунитета не существовало на протяжении всего XX в. Иммунология состояла из довольно смелой практики вакцинаций и нескольких тезисов, называемых теориями (например, гуморальная и клеточная теории иммунитета). Практика вакцинаций и серотерапии — примеры скорейшего внедрения в клиническую практику, то есть в человеческие тела, субстанций, понравившихся в результате первых экспериментов на животных. В наше время такие стратегии называют трансляционной медициной: трансляция из вивария в клиническую практику, минуя клинические испытания, по правилам доказательной медицины (двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований). За серотерапию диф-

терии Э. Беринг получил первую в истории человечества Нобелевскую премию. Это было в 1901 г. Беринг прожил до 1917 г. Он успел отречься от применения серотерапии, поскольку не мог не видеть серьезных осложнений от применения этой терапии, превосходящих по тяжести последствий нелеченой дифтерии.

К 1960-м гг. накопилось достаточно неприятностей от поспешных внедрений новых средств и методов лечения людей. После истории с талидомидом медицинское сообщество пришло к необходимости выработки правил клинических испытаний в формате доказательной медицины. Правил два: 1) двойные слепые плацебо-контролируемые испытания и 2) проспективные наблюдения. Со временем требуемое число добровольцев в группах, получающих испытуемый препарат или плацебо, возрастало и возрастало. Росли также и сроки проспективных наблюдений за результатами. К настоящим времени требуемые параметры стали практически неподъемными для разработчиков новых лекарственных средств и методов. И возник новый термин в отношении древнейшей практики — «трансляционная медицина», то есть такая, которая была до доказательной: интересный эксперимент на животных или в культуре клеток *in vitro* и предложение конкретным пациентам попробовать новый препарат и/или метод на них при условии надлежащего юридического оформления. В трансляционной медицине потенциальная надежда на эффективность лечения является приоритетом по отношению к проверкам на долгосрочную безвредность.

К началу XXI в. в иммунологии накопилось такое количество фактической информации, которое позволяет, а точнее говоря, уже не позволяет не сформулировать общую теорию иммунитета, которая, во-первых, описывает наши представления о природном месте иммунитета в живом организме, последовательных процессах развития иммунного ответа, вариантах иммунного ответа и, во-вторых, эта общая теория, как всякое правильное знание, может помочь медицине в первую очередь соблюдать гиппократовскую заповедь «Не навреди!».

В наше время реальный спрос есть только на такую теорию, которая умела бы на основании знаний о предмете если и не рассчитать последствия от иммулотропной терапии «на конце иглы», через сутки, месяцы, годы и пожизненно, причем не только для индивидуальной особи, но и для популяции или биологического вида в целом (это, видимо, невозможно и никогда не будет возможно), то хотя бы не совершать действий, в которых риск вредных последствий *очевидно* превосходит предполагаемую пользу.