

Иммунная система и ее патология

Резюме. Иммунная система имеет ключевое значение в контроле над биологической индивидуальностью каждого человека. Потеря этих свойств приводит к возникновению множества болезней: аутоиммунных, аллергических, онкологических, инфекционных. В публикации рассмотрены основы иммунологических механизмов защиты, клетки и продукты их жизнедеятельности, отвечающие за человеческое здоровье.

Ключевые слова: иммунная система, фагоциты, лимфоциты, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, иммуноглобулины.

Со второй половины прошлого века — начала эры современной иммунологии — интерес к этой науке неуклонно растет как со стороны самих исследователей, так и со стороны врачей всех специальностей, да и мало кого из современных людей не волнуют вопросы укрепления иммунитета. Различают два уровня иммунологической защиты: врожденный иммунитет — передний край обороны, не обладающий антигенной специфичностью, срабатывающий уже в первые минуты и часы после нападения патогена [7, 12], и адаптивный (приобретенный), обеспечивающий ответ на конкретный антиген с формированием иммунологической памяти [1]. Если подсчитать число страдающих аллергическими и аутоиммунными заболеваниями (ревматология, эндокринология), а также онкологическими болезнями, тяжелыми рецидивирующими инфекциями, окажется, что почти треть населения Беларуси имеет хронические проблемы с деятельностью иммунной системы. А поскольку любое, даже короткое, инфекционное заболевание (ОРВИ, грипп) является проявлением временного сбоя защиты, проблемы нарушения иммунитета касаются всех жителей планеты.



Татьяна Барановская,
доцент кафедры гериатрии и геронтологии с курсом аллергологии и профпатологии Белорусской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук, доцент

Врожденный иммунитет

Его важнейшая задача — привлечение иммунных клеток в места воспаления или попадания инфекции путем продукции цитокинов. Это в свою очередь вызывает образование антител и других белков, активирующих систему комплемента [4, 13]. Кроме того, врожденный иммунитет способствует избавлению от погибших клеток, иммунных комплексов, чужеродных агентов тканей, крови, лимфы. При этом благодаря процессу презентации антигена в работу включается адаптивный (приобретенный) иммунитет [5, 12].

В реакции вовлечено множество клеток: фагоциты (макрофаги и лейкоциты), дендритные и тучные клетки, базофилы, эозинофилы, естественные киллеры и лимфоциты [10, 11]. Клетки фагоцитарного звена обладают схожими функциями — они могут захватывать микроорганизмы. В цитоплазме нейтрофилов (короткоживущих клеток) содержатся гранулы, способные уничтожать патогены. Макрофаги — дол-

гоживущие клетки, которые наряду с реакциями фагоцитоза обеспечивают презентацию антигенов Т-лимфоцитам. Из костного мозга в кровоток поступают зрелые моноциты, которые приобретают особые свойства и названия: Купферовские клетки печени, альвеолярные макрофаги легочной ткани, клетки микроглии ЦНС [5, 12]. Дендритные клетки также способны к захвату и представлению антигена и, кроме этого, выполняют важные функции во взаимодействии врожденного и приобретенного иммунитета. Тучные клетки и базофилы могут инициировать острую воспалительную реакцию, включая и реакции гиперчувствительности (аллергию). Эозинофилы также способны к фагоцитозу и играют важную роль в элиминации паразитов, которые захватить клетка не в состоянии. Большие гранулярные лимфоциты, или естественные киллеры, имеют большое значение для препятствия развитию опухолей и для уничтожения клеток, зараженных вирусами [10].

Врожденный иммунитет можно рассматривать как сочетание четырех типов защиты, неспецифические механизмы которой для каждого из видов барьеров представлены в табл. 1.

Адаптивный иммунитет

Включается в работу, когда врожденный иммунитет не в состоянии сдержать антигенную атаку. После распознавания специфического «не своего» антигена генерируется иммунный ответ, патоген или зараженные клетки элиминируются, формируется иммунологическая память для быстрого уничтожения микроорганизма при повторном

Вид неспецифической защиты	Механизм защиты
АНАТОМИЧЕСКИЙ	
Кожа	Механическая защита от патогенов. Кислая среда (pH 3–5), препятствующая росту микробов. Нормальная флора конкурирует с патогенами за места прикрепления
Слизистые оболочки	Удаление микробов с помощью мукоцилиарного клиренса патогенов
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ	
Температура	Температура тела и ее повышение угнетают некоторые патогены
Кислая среда	Низкий pH желудка убивает большинство попавших в него микроорганизмов
Химические медиаторы	Лизоцим разрывает клеточную мембрану патогенов. Интерферон запускает противовирусную защиту неинфицированных клеток. Белки комплемента лизируют патогены и усиливают фагоцитоз
ФАГОЦИТОЗ	Многие клетки захватывают и утилизируют макромолекулы.
	Специализированные клетки (фагоциты) захватывают, убивают и переваривают патогены
ВОСПАЛЕНИЕ	Повреждение ткани и инфицирование приводят к усилению кровотока, выходу плазматических белков с антибактериальной активностью, притоку фагоцитов в поврежденные участки

инфицировании [1]. На этом уровне организм защищают Т-лимфоциты, которые активируются антигенпрезентирующими клетками (АПК), и В-лимфоциты.

Т-лимфоциты происходят из гемопоэтической стволовой клетки в костном мозге и окончательно созревают в тимусе. Они экспрессируют уникальный антигенраспознающий рецептор и требуют для активации представления антигена АПК (обычно – дендритные клетки, макрофаги, В-клетки, фибробласты и эпителий). На поверхности АПК презентуются белки главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Белки 1 класса, или антигены лейкоцитов человека (human leukocyte antigen, HLA A, B, C), находятся на мембранах всех ядродержащих клеток и экспрессируют эндогенные (внутриклеточные) пептиды. Белки 2 класса (HLA DQ, DP, DR) есть лишь на определенных клетках иммунной системы: макрофагах, дендритных клетках, В-лимфоцитах. Они презентуют экзогенные (внеклеточные) пептиды, когда клетка инфицирована или фагоцитирует патоген [1, 5]. Т-клетки активируются при контакте с

АПК, несущей на поверхности белки 2 класса ГКГ в комплексе с антигенными пептидами. Если Т-клеточный рецептор распознает «свой» антиген, Т-лимфоцит секретирует цитокины, способные контролировать иммунный ответ. Т-клетки дифференцируются в (CD8+) цитотоксические Т-лимфоциты или (CD4+) Т-хелперы. Первые разрушают клетки, зараженные вирусами. Они включаются в работу при взаимодействии распознающих рецепторов с белками 1 класса ГКГ и начинают продуцировать цитотоксические вещества (гранзим, перфорин) или гранулизин (вызывает апоптоз клеток-мишеней). После завершения защитной операции большинство их погибает, лишь небольшая часть остается в качестве клеток памяти, способных к быстрой трансформации в клетки-эффекторы [4, 5].

Т-хелперы (основные типы – Тх1 и Тх2) играют важную роль в запуске и усилении иммунного ответа, хотя и не имеют цитотоксического потенциала. Они начинают действовать при распознавании рецептором антигена, связанного с 2 классом ГКГ. При этом высвобождаются цитокины, влия-

Таблица 1.
Неспецифические механизмы защиты [11]

Иммуноглобулины (Ig)	Функция
IgM	Антитела раннего (первого) ответа на антиген, являющиеся опсонинами, способствующими фагоцитозу, и активаторами системы комплемента
IgG	Главные иммуноглобулины при вторичном (позднем) иммунном ответе. Способны проникать через плаценту, отвечают за нейтрализацию токсинов и вирусов, опсонизацию, активацию комплемента
IgD	Функция неясна, предполагается участие в поддержании гомеостаза
IgA	Защищают слизистые оболочки от токсинов, вирусов, бактерий, нейтрализуя их или препятствуя прикреплению к эпителиальным клеткам
IgE	Связаны с формированием реакций гиперчувствительности, принимают участие в иммунном ответе на паразитарную инфекцию

Таблица 2.
Основные классы
антител и их
функции [9]

ющие на активность многих клеточных линий, в том числе АПК. Тх1-ответ характеризуется продукцией интерферона гамма (Ифγ), который вызывает бактерицидную активность макрофагов и других цитокинов, стимулирующих производство антител В-лимфоцитами (например, опсонинов, нейтрализующих антитела). Тх2-ответ сопровождается образованием цитокинов (интерлейкины 4, 5, 14), провоцирующих включение в работу гуморального иммунитета (включая продукцию иммуноглобулина Е), а также тучных клеток и эозинофилов. Дисбаланс в работе Тх2 может приводить к формированию аллергических заболеваний. Как и цитотоксические Т-лимфоциты, большинство Т-хелперов погибает после завершения инфекционного процесса с сохранением небольшого пула клеток памяти [4, 5]. Т-лимфоциты третьего типа – регуляторные – ограничивают и супрессируют иммунный ответ, контролируя реакции против собственных антигенов и препятствуя развитию аутоиммунных заболеваний.

В-лимфоциты происходят из стволовой гемопоэтической клетки в костном мозге, созревают там и покидают его, неся на поверхности антигенраспознающий рецептор. Они определяют антиген без участия АПК. Главная функция В-лимфоцитов – продукция антител [1, 5, 9, 13]. После

активации они дифференцируются на плазматические клетки или В-лимфоциты памяти, которые длительно выживают после встречи с инфекционным агентом и способны быстро воспроизвести гуморальный ответ после повторного столкновения с антигеном. Плазматические клетки антигенраспознающего рецептора не имеют, живут 2–3 дня и затем подвергаются апоптозу. Основные классы антител и их функции представлены в табл. 2.

Взаимодействие клеточного и гуморального иммунитета

Антителообразование – одна из ветвей приобретенного иммунитета – осуществляется В-лимфоцитами. Процесс начинается, когда их рецепторы распознают и связывают антигены в естественном виде. Взаимодействие с Т-хелперами в эту фазу состоит в продукции последними цитокинов, способствующих делению В-клеток и их трансформации в плазматические клетки, синтезирующие антитела. Последние связываются с антигенами на поверхности патогенов, что приводит к нейтрализации токсинов и вирусов, активации классического пути комплемента, опсонизации с фагоцитозом и в конечном счете элимина-

ции вызывающих заболевания микроорганизмов. Комплексы антиген – антитело устраняются с помощью белков комплемента [9].

Антитела важны в сдерживании вирусной пролиферации в острую фазу инфекции, однако не способны избавить от нее организм. В этом важнейшая роль принадлежит клеточному иммунитету, благодаря которому происходят:

- активация антиген-специфичных цитотоксических Т-клеток, которые индуцируют апоптоз клеток с соответствующими эпитопами (участками поверхности, ответственными за иммунное взаимодействие) антигенов на мембране (инфицированные вирусом, или зараженные внутриклеточными бактериями, или экспрессирующие опухолевые антигены раковые клетки);

- включение в работу макрофагов и естественных киллеров, приводящее к разрушению внутриклеточных патогенов;

- стимуляция продукции цитокинов, управляющих иммунным ответом.

Клеточный иммунитет нацелен преимущественно против микроорганизмов, которые выживают в фагоцитах или заражают другие клетки, против пораженных вирусной или грибковой инфекцией и простейших, малигнизированных клеток [13]. Он также важен в формировании реакций против трансплантата [5].

Приобретенный иммунитет способен обеспечивать как пассивную, так и активную иммунизацию. В первом случае «готовые» антитела переносятся от одного индивидуума к другому либо естественным (проникновение через плацентарный барьер), либо искусственным (введение реципиенту антител донора против

специфических возбудителей или токсинов) путем. Во втором случае происходит индукция собственного иммунного ответа на специфический антиген [5, 13]. Это может быть следствием естественного инфекционного процесса или инъекции вакцины с ослабленным или убитым патогеном.

Иммунопатология

Дефекты или сниженная функция врожденного и приобретенного иммунитета могут вызывать поражения организма [3, 6]. Нарушения возникают как при избыточном (аутоиммунные заболевания, аллергия), так и при недостаточном (иммунодефициты) иммунном ответе.

Гиперчувствительные реакции обычно связаны с недостаточным контролем над ответом нормальной иммунной системы, что может проявляться избыточной продукцией антител (немедленные аллергии с избытком IgE или цитотоксические с участием IgG) или клеток (замедленные аллергии), а не с иммунокомплексными повреждениями [8], и нацелены на «чужие» антигены.

При аутоиммунном повреждении нарушен иммунный гомеостаз, и в организме формируется ответ на собственные антигены (наличие аутореактивных Т-лимфоцитов, аутоантител, реакции повреждения и воспаления). Примеры – целиакия, сахарный диабет 1 типа, болезнь Аддисона, аутоиммунный тиреоидит и др. [2].

Иммунодефициты – состояния, при которых иммунная система не может в достаточной мере сопротивляться инфекции. Могут быть связаны с врожденными дефектами или приобретенной формой (первичный или вторичный иммунодефицит соответственно) на

фоне вирусной или бактериальной инфекции, нарушений питания, приема иммуносупрессоров [3, 6].

Врожденный иммунитет – первый защитный рубеж, обеспечивающий неспецифическую защиту при проникновении патогенов в организм. Его реакции быстрые, они опосредуются множеством клеток и гуморальных факторов. Адаптивный иммунитет развивается для уничтожения вызывающих заболевания микроорганизмов, его ключевые особенности – иммунологическая память и специфичность ответа против конкретного антигена. Для предупреждения развития заболеваний очень важно правильное взаимодействие этих видов иммунитета. ■

See: <http://innosfera.org/2014/06/immune>

Литература

1. Bonilla F.A., Oettgen H.C. Adaptive immunity // *J Allergy Clin Immunol.* 2010, №125 (Suppl 2). P. 33–40.
2. Castro C., Gourley M. Diagnostic testing and interpretation of tests for autoimmunity // *J Allergy Clin Immunol.* 2010, №125 (Suppl 2). P. 238–247.
3. Chinen J., Shearer W.T. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection // *J Allergy Clin Immunol.* 2010, №125 (Suppl 2). P. 195–203.
4. Jha P., Bora P., Sohn J. et al. Complement system and the eye // *Adv Exp Med Biol.* 2006, №586. P. 53.
5. Murphy K.M., Travers P., Walport M. Janeway's immunobiology. Seventh edition. – New York and London, 2007.
6. Notarangelo L.D. Primary immunodeficiencies // *J Allergy Clin Immunol.* 2010, №125 (Suppl 2). P. 182–194.
7. Perros F., Lambrecht B.N., Hammad H. TLR4 signalling in pulmonary stromal cells is critical for inflammation and immunity in the airways // *Respiratory Research.* 2011, №12. P. 125.
8. Rajan T.V. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation // *Trends Immunol.* 2003, №24, P. 376–379.
9. Schroeder H.W., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins // *J Allergy Clin Immunol.* 2010, №125 (Suppl 2). P. 41–52.
10. Stone K.D., Prussin C., Metcalfe D.D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils // *J Allergy Clin Immunol.* 2010, 125 (Suppl 2). P. 73–80.
11. Terhorst D., Kalali B.N., Ollert M., Ring J., Mempel M. The role of Toll-like receptors in host defenses and their relevance to dermatologic diseases // *Am J Clin Dermatol.* 2010, №11(1). P. 1–10.
12. Turvey S.E., Broide D.H. Innate immunity // *J Allergy Clin Immunol.* 2010, №125 (Suppl 2). P. 24–32.
13. Warrington R., Watson W., Kim H.L., Antonetti F.R. An introduction to immunology and immunopathology // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2011, №7 (Suppl 1). P. 1, 1710–1492.
14. Wen L., Atkinson J.P., Ciclas P.C. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency // *J Allergy Clin Immunol.* 2004, №113. P. 585–93.

Почему нужны прививки

В Беларуси вакцинировано примерно 97% населения. Около 2% имеют противопоказания, 1% отказывается намеренно. Медиков настораживает, что в последнее время родители все чаще не соглашаются на постановку прививок их детям, ведь такая ситуация неизбежно ведет к снижению устойчивости к инфекциям общества в целом. Некоторые люди убеждены, что если их ребенок переболеет ветряной оспой или другими детскими инфекциями, это обязательно укрепит его иммунитет. На самом же деле даже ветрянка может иметь тяжелые последствия. Работники системы здравоохранения убеждают, что лучший способ обеспечить здоровье ребенка – вакцинация.

Национальный календарь профилактических прививок предусматривает проведение иммунизации против тех инфекций, которые могут массово распространиться на территории Беларуси, протекать тяжело, давая осложнения и даже смертельные исходы. Это дифтерия, полиомиелит, столбняк, коклюш, туберкулез, корь, краснуха, эпидемический паротит, гепатит В. Кроме того, некоторые слои населения могут претендовать на бесплатные прививки от пневмококковой и гемофильной инфекций, а также от гриппа. Большинство из них делают в детском возрасте, однако взрослым необходимо каждые 10 лет повторять прививки от дифтерии и столбняка.

Именно благодаря комплексному подходу заболеваемость большинством перечисленных инфекций значительно снизилась. По сравнению с периодом до введения в нашей стране вакцинопрофилактики (середина 1950-х – середина 1960-х гг.) в последние 10 лет заболеваемость гепатитом В снизилась в 10 раз, столбняком и коклюшем – в 80, эпидпаротитом – в 400, корью и краснухой – в 4000, дифтерией – в 10 000 раз. Случаев полиомиелита не было более полувека, а корь белорусы «привозят» из путешествий по другим странам, в том числе по России и Украине.

По материалам Интернета
Ольга КИЕВЛЯКИС