

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Е. В. Сайдакова

# ОСНОВЫ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТЕТА

*Допущено методическим советом  
Пермского государственного национального  
исследовательского университета в качестве  
учебного пособия для студентов, обучающихся  
по направлению подготовки бакалавров  
«Биология»*



Пермь 2020

УДК 519.86: 519.87  
ББК 22.18  
С12

**Сайдакова Е. В.**

С12 Основы противoinфекционного иммунитета : учебное пособие / Е. В. Сайдакова ; Пермский государственный национальный исследовательский университет. – Пермь, 2020. – 88 с.

ISBN 978-5-7944-3567-2

В настоящем учебном пособии представлены основные понятия о врожденном и адаптивном иммунитете. Описан механизм иммунной защиты от бактериальных инфекций. Подробно разобраны причины развития трех первичных иммунодефицитов: гипер-IgM-синдрома, тяжелого комбинированного иммунодефицита и синдрома «голых» лимфоцитов. Дана характеристика фундаментальных механизмов функционирования иммунной системы, которые нарушаются вследствие перечисленных выше иммунодефицитных состояний. Описаны клинические проявления перечисленных синдромов.

Пособие предназначено для студентов, обучающихся по направлению подготовки бакалавров «Биология» (направленность «микробиология и иммунология» и «генетика»).

УДК 519.86: 519.87  
ББК 22.18

*Печатается по решению ученого совета биологического факультета  
Пермского государственного национального исследовательского университета*

*Рецензенты:* отдел иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ Медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (зав. отделом, д-р мед. наук, доцент **О. В. Долгих**); зам. директора ФБУН «ФНЦ Медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», д-р мед. наук, доцент **О. Ю. Устинова**

---

*Учебное издание*

**Сайдакова** Евгения Владимировна

Редактор *А. С. Серебrenиков*  
Корректор *А. А. Волкова*  
Компьютерная вёрстка: *Е. В. Сайдакова*  
Подписано в печать 25.11.2020.  
Формат 60×84/16. Усл. печ. л. 5,1.  
Тираж 100 экз. Заказ 141

Издательский центр ПГНИУ.  
614990 г. Пермь, ул. Букирева, 15  
Типография ПГНИУ,  
614990 г. Пермь, ул. Букирева, 15

---

ISBN 978-5-7944-3567-2

© ПГНИУ, 2020  
© Сайдакова Е. В., 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	5
ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИММУННОЙ СИСТЕМЕ. ВРОЖДЕННЫЙ И ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ .....	6
ГИПЕР-IGM-СИНДРОМ .....	14
Структура и функции антител.....	14
Формирование разнообразия антител .....	27
Основные типы гипер-IgM синдрома.....	37
<i>Гипер-IgM синдром 1 (HIGM1)</i> .....	37
<i>Гипер-IgM синдром 2 (HIGM2)</i> .....	38
<i>Гипер-IgM синдром 3 (HIGM3)</i> .....	39
<i>Гипер-IgM синдром 4 (HIGM4)</i> .....	40
ТЯЖЕЛЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ ...	41
Нарушение эмбрионального развития тимуса.....	41
Дефекты Т-клеточного рецептора.....	43
<i>Нарушение V(D)J рекомбинации</i> .....	43
<i>Дефект передачи сигнала от Т-клеточного рецептора</i> .....	47
Усиленный апоптоз иммунных клеток.....	52
<i>Ретикулярный дисгенез</i> .....	52
<i>Аденозиндезаминазная недостаточность</i> .....	54
<i>Дефицит пурин-нуклеозид-фосфорилазы</i> .....	56
Нарушение передачи сигналов от цитокинов.....	56
<i>Дефект общей <math>\gamma</math>-цепи (CD132)</i> .....	56
<i>Дефект IL-7Ra (CD127)</i> .....	58
<i>Дефект Янус-киназы-3</i> .....	59
Нарушение потока кальция .....	60

ДЕФИЦИТ МОЛЕКУЛ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ .....	64
Основные классы молекул главного комплекса гистосовместимости .....	65
Генетика и полиморфизм молекул главного комплекса гистосовместимости .....	66
Основные пути презентации антигенов .....	72
Синдром «голых» лимфоцитов I типа .....	75
Синдром «голых» лимфоцитов II типа .....	77
Комбинированный дефицит молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов .....	78
БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ .....	79
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..	84
СПИСОК ТЕРМИНОВ .....	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	88

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Как наука, иммунология начала свой путь с описания клинических случаев. Большинство известных на сегодняшний день механизмов работы иммунной системы удалось выявить и изучить на примере различных заболеваний. Следуя тем же путем, мы изучим основы работы противои инфекционного иммунитета на примере нарушений, развивающихся вследствие первичных иммунодефицитов.

Для студентов, впервые столкнувшихся с иммунологической дисциплиной, в настоящем учебном пособии дано краткое введение в иммунологию, обозначены основные различия между врожденным и адаптивным иммунитетом, на примере бактериальной инфекции объяснено, как вторгнувшиеся патогены уничтожаются нормально функционирующей иммунной системой. Для более подготовленных студентов в пособии дана информация о нескольких первичных иммунодефицитах: гипер-IgM-синдроме, тяжелом комбинированном иммунодефиците и дефиците молекул главного комплекса гистосовместимости. На примере этих заболеваний разъяснены функции антител, механизмы формирования разнообразия иммуноглобулинов, кооперация В-лимфоцитов и Т-клеток. Также в рамках рассматриваемых тем описаны процессы созревания и селекции Т-лимфоцитов в вилочковой железе, разобраны механизмы проведения сигнала от антигенов и цитокинов внутрь клеток иммунной системы, разъяснены механизмы презентации антигенов Т-лимфоцитам и т.д. В каждой главе настоящего учебного пособия указано, какие нарушения развиваются вследствие срыва тех или иных базовых механизмов функционирования иммунной системы.

Автор выражает глубокую признательность Ефимову Дмитрию Сергеевичу за помощь в подготовке иллюстраций.

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИММУННОЙ СИСТЕМЕ. ВРОЖДЕННЫЙ И ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Все без исключения живые организмы – животные, растения и даже бактерии – могут быть заражены инфекционными агентами и, следовательно, вынуждены формировать механизмы защиты от инфекций. В качестве инфекционных агентов могут выступать другие живые организмы, неживые объекты и даже отдельные молекулы (например, прионы). К потенциально инфекционным агентам можно отнести следующие объекты:

- вирусы (неживые объекты), такие как вирус гриппа, вирус герпеса, вирус иммунодефицита, коронавирус SARS-CoV-2 и многие другие;
- бактерии (одноклеточные прокариотические организмы), такие как *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Mycobacteria*;
- грибы (одноклеточные и многоклеточные эукариотические организмы);
- паразиты: простейшие (амеба, лямблия, трипаносома, токсоплазма); гельминты (аскарида, цестода, шистосома, эхинококк); членистоногие (клещи и личинки мух).

Также иммунная система неустанно противостоит внутренним агрессорам, в том числе:

- собственным умирающим клеткам и деградирующим структурам своего организма;
- соматическим мутациям;
- опухолям;
- трансплантатам.

Для защиты от агрессоров организм полагается на различные механизмы, которые могут быть как активными, так и пассивными. Пассивная защита осуществляется посредством естественных барьеров: кожи, слизистых оболочек, соляной кислоты в желудке и т.д. Эти барьеры существуют вне зависимости от присутствия патогена. В свою очередь активные механизмы защиты опосредованы иммунными реакциями, которые запуска-

ются в ответ на присутствие инфекционного агента. Их задача – элиминировать патоген. Как следствие, работа любых механизмов активной защиты зависит от специфического распознавания молекул, присутствующих на инфекционном агенте.

Иммунная система осуществляет активную защиту организма и включает в себя два крупных звена: врожденный иммунитет и приобретенный (адаптивный) иммунитет. Оба звена распознают и элиминируют то, что может представлять опасность для поддержания внутреннего постоянства организма. Компоненты врожденного иммунитета распознают консервативные молекулы PAMP (англ. Pathogen Associated Molecular Patterns – молекулярные последовательности, ассоциированные с патогеном), характерные для крупных классов микробов. Важно отметить, что PAMP представляют собой жизненно важные, генетически стабильные структуры микроорганизмов, которые отсутствуют у человека. В качестве примера PAMP можно упомянуть липополисахарид и мурамилдипептид клеточной стенки бактерий, флагеллин бактериальных жгутиков, бактериальные и вирусные нуклеиновые кислоты, гликолипиды и зимозан грибов, и т.д. Более того, компоненты врожденного иммунитета способны распознавать эндогенные сигналы стресса – DAMP (англ. Danger Associated Molecular Patterns – молекулярные последовательности, ассоциированные с опасностью). Молекулы DAMP представляют собой компоненты нормально функционирующих клеток и тканей организма, которые, однако, находятся за пределами своих компартментов. Они могут высвобождаться в результате повреждения клеток, либо синтезироваться и секретироваться клетками в состоянии стресса. В качестве примеров DAMP следует упомянуть компоненты клеточного дебриса (белки теплового шока, мембранные фосфолипиды, пуриновые метаболиты); продукты синтеза активированных клеток (антимикробные белки, интерлейкин-1); мочевую кислоту, внеклеточный аденозин трифосфат (АТФ) и другие вещества. Рецепторы, распознающие PAMP и DAMP, носят название «паттерн-распознающие рецепторы» или PRR (англ. Pattern Recognizing Receptor). Их разнообразие невелико (несколько сотен специ-

фичностей). Гены, кодирующие белковые цепи PRR, представлены в геноме и передаются по наследству.

В свою очередь адаптивный иммунитет проводит различия между индивидуальными характеристиками патогенов (даже тех, которые относятся к одному типу). Клетки адаптивного звена иммунитета – Т-лимфоциты и В-лимфоциты – несут на своей поверхности высокоспецифичные рецепторы (Т-клеточные и В-клеточные соответственно). Эти рецепторы способны распознавать потенциально бесконечное по своему разнообразию количество антигенов – веществ, несущих признаки генетически чужеродной информации, которые, попадая в организм, запускают синтез антител. Такие вещества могут поступать из микроорганизмов, растений, грибов, паразитов, трансплантатов, а также собственных клеток и тканей, измененных в результате мутаций или вирусной инвазии. Ограниченный по своему размеру геном человека (как, впрочем, и других животных) не в состоянии закодировать весь спектр рецепторов, необходимых для распознавания антигенов, с которыми организм может встретиться в течение жизни. Поэтому гены Т- и В-клеточных рецепторов не кодируются в хромосомах, но создаются благодаря случайной рекомбинации закодированных в геноме сегментов (как разнообразные конструкции, которые можно собрать из более или менее стандартных кубиков Lego). Таким образом, гены, кодирующие рецепторы адаптивного иммунитета, создаются при жизни организма и не передаются по наследству.

Следует отметить, что каждый лимфоцит несет на своей поверхности множество рецепторов, специфичных лишь для одного эпитопа (антигенной детерминанты). Другими словами, одна клетка способна распознавать только одну антигенную последовательность. Необходимость поддерживать широкий репертуар антигенраспознающих рецепторов В- и Т-клеток приводит к тому, что количество лимфоцитов, экспрессирующих рецептор определенной специфичности, очень мало. Поэтому для того, чтобы организм мог развить полноценный иммунный ответ против антигена, требуется время (дни) на активацию и про-

лиферацию (наращивание количества посредством деления) специфичных клеточных клонов. Напротив, для запуска ответа врожденной иммунной системы не требуется продолжительного времени. Ответ развивается спустя секунды или минуты после того, как клетка распознает PAMP или DAMP.

Важно отметить, что задержка во времени, необходимая для развития ответа T- и B-лимфоцитов на антиген, компенсируется возможностью формирования иммунологической памяти. После завершения адаптивного иммунного ответа, в организме сохраняется часть специфичных, высокодифференцированных T- и B-клеток, которые при повторной встрече с антигеном значительно быстрее активируются и дают более интенсивный ответ. В отличие от лимфоцитов, клетки врожденного иммунитета не способны формировать иммунологическую память.

Суммируя сказанное выше, можно отметить, что клетки врожденного иммунитета распознают молекулярные последовательности, характерные для опасности, поступающей изнутри (DAMP), либо поступающей извне (PAMP). Другими словами, врожденный иммунитет проводит различие между потенциально опасными и безвредными сигналами. Рецепторы адаптивного иммунитета, в свою очередь, распознают чужеродные молекулы, которые в норме не характерны для собственного организма. То есть, проводя различие между своим и чужеродным, лимфоциты не способны отличать опасные молекулы от безвредных. Именно сигналы, поступающие от клеток врожденного иммунитета, предоставляют лимфоцитам информацию об опасности и инструктируют клетки о том, следует ли им активироваться и какой тип ответа от них требуется в условиях инвазии определенного патогена. Поэтому адаптивный иммунитет включается только после запуска ответа врожденной иммунной системы, и лишь в том случае, если ее деятельность не привела к элиминации патогена.

Для удобства восприятия основные отличия двух систем иммунитета суммированы в табл. 1.

Таблица 1

**Принципиальные отличия врожденного и приобретенного иммунитета**

Свойства	Врожденный иммунитет	Приобретенный иммунитет
Виды организмов	Все эукариоты. Вопрос о наличии врожденного иммунитета у прокариот в настоящее время остается нерешенным.	Все позвоночные животные. В эволюционном процессе впервые появляется у круглоротых и челюстных рыб.
Скорость включения	После обнаружения мишени запускается очень быстро (секунды, минуты, часы).	Для начала полноценной работы необходимо время (дни).
Распознаваемые структуры	DAMP, PAMP	Антиген
Распознающие рецепторы	PRR; кодируются в геноме и передаются по наследству. Выявлено несколько сотен рецепторов различной специфичности.	Т-клеточные рецепторы и В-клеточные рецепторы; создаются при жизни организма в результате реаранжировки сегментов генов. Не передаются по наследству. Разнообразие специфичностей рецепторов, предположительно, не ограничено.
Иммунологическая память	Нет	Есть

DAMP – **D**anger **A**ssociated **M**olecular **P**atterns (молекулярные последовательности, ассоциированные с опасностью); PAMP – **P**athogen **A**ssociated **M**olecular **P**atterns (молекулярные последовательности, ассоциированные с патогеном); PRR – **P**attern **R**ecognizing **R**eceptor (паттерн-распознающий рецептор).

Основные механизмы клеточной защиты организма включают: 1) непосредственное уничтожение микроба; 2) уничтожение зараженной микробом клетки; 3) изгнание агрессора из организма. При этом врожденный и адаптивный иммунитет защищают организм благодаря слаженной работе клеток и растворимых факторов (табл. 2).

Таблица 2

**Клеточные и растворимые компоненты врожденного  
и адаптивного иммунитета**

Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Клетки	
Нейтрофилы Моноциты/макрофаги Дендритные клетки Эозинофилы Базофилы Тучные клетки Естественные киллеры	Т-лимфоциты В-лимфоциты/плазматические клетки
Растворимые факторы	
Цитокины Реактанты острой фазы Система комплемента	Цитокины Антитела

Клетки иммунной системы классифицируют согласно их функции, происхождению, морфологии, фенотипу или месту дислокации в организме. Так, к фагоцитам относят нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки, «поедающие» патогены. В свою очередь, эозинофилы, базофилы, тучные клетки и естественные киллеры не являются фагоцитами, так как осуществляют иммунную защиту, в основном, посредством экзоцитоза, то есть выделения биологически активных веществ.

К гранулоцитам относят нейтрофилы, эозинофилы и базофилы. В цитоплазме этих полиморфноядерных (обладающих сложным сегментированным ядром) клеток с легкостью обнаруживается большое количество специфических гранул. В норме гранулоциты циркулируют в крови, но могут быть рекрутированы в зоны воспаления в ответ на инфекцию. Тучные клетки также обладают большим количеством разнообразных специфических гранул, но основным местом их дислокации являются ткани, где мастоциты отслеживают микробную инвазию и регулируют развитие местного воспаления. Тучные клетки не являются гранулоцитами.

К мононуклеарным лейкоцитам относят клетки, обладающие простым ядром, не разделенным на сегменты, а именно: моноциты и лимфоциты. Моноциты циркулируют в крови и могут быть рекрутированы в ткани в результате инфекции. Там

они созревают и становятся макрофагами – клетками, способными детектировать, поглощать и убивать инфекционные агенты, а также презентировать антигены клеткам адаптивного иммунитета. Лимфоциты (Т-клетки, В-клетки и естественные киллеры) также являются мононуклеарными лейкоцитами, однако они выполняют отличные от моноцитов функции. В-лимфоциты и плазматические клетки (одна из форм существования В-клетки) продуцируют антитела, способные обезвреживать патогены и помечать их для лучшей элиминации другими клетками иммунной системы (опсонизация). Т-лимфоциты, экспрессирующие молекулу CD4 (Т-хелперы), управляют развитием иммунного ответа, продуцируя цитокины. Т-лимфоциты, экспрессирующие молекулу CD8 (Т-киллеры), уничтожают зараженные клетки организма. Естественные киллеры убивают клетки организма, измененные в результате мутаций или инфекции.

Взаимодействие клеток обеспечивается благодаря межклеточным контактам и цитокинам (небольшим растворимым белковым молекулам, передающим сигналы от клетки к клетке). Цитокины синтезируются почти всеми клетками организма и секретируются в межклеточное пространство. Связываясь с соответствующими рецепторами на отвечающей клетке, цитокины запускают каскад реакций, способный привести к активации или, наоборот, ингибировать активность определенных генов. Так цитокины поддерживают жизнеспособность, запускают хемотаксис и деление, приводят к гибели клеток-мишеней.

Иммунная система представляет собой совокупность не только клеток и растворимых факторов, поддерживающих постоянство внутренней среды организма, но и органов, обеспечивающих микроокружение для созревания клеток и развития иммунного ответа. Органы иммунной системы принято разделять на первичные (центральные) и вторичные (периферические).

Основной функцией центральных органов иммунной системы является создание условий для созревания лимфоцитов. Так в костном мозге формируются все клетки врожденного иммунитета, В-лимфоциты и предшественники Т-лимфоцитов. В свою очередь тимус – вилочковая железа – является местом созревания, дифференцировки и контроля специфичности Т-клеток.

Вторичные лимфоидные органы являются местом инициации и развития адаптивного иммунного ответа. Также вторичные лимфоидные органы предоставляют микроокружение для антигензависимой дифференцировки лимфоцитов. Периферические лимфоидные органы включают в себя селезенку, лимфатические узлы и скопления лимфоидной ткани под слизистыми поверхностями желудочно-кишечного, дыхательного и мочеполового трактов.

Таким образом, иммунная система – это совокупность структурных элементов и процессов, обеспечивающих защиту организма от биологической агрессии.

## ГИПЕР-IgM-СИНДРОМ

Гипер-IgM синдромы представляют собой группу первичных (наследственных или приобретённых во внутриутробном периоде) иммунодефицитов. Эти заболевания характеризуются выраженным снижением или полным отсутствием иммуноглобулинов сразу нескольких классов: IgG, IgA и IgE. Этот дефицит развивается на фоне нормальной или повышенной концентрации IgM (дисгаммаглобулинемия). С 1974 года болезнь получила название «иммунодефицит с высоким содержанием иммуноглобулинов класса М» или «гипер-IgM синдром» (англ. hyper IgM syndrome – HIGM).

В основе гипер-IgM синдрома могут лежать несколько дефектов. К настоящему времени идентифицировано пять причин развития заболевания: мутации в генах *CD40L* или *CD40*; эктодисплазина-А; цитидиндезаминазы, индуцированной активацией, и урацил-N-гликозилазы. Для более глубокого понимания причин и последствий дефектов иммунной системы, вызванных отдельными мутациями, в начале главы нами будут рассмотрены основные понятия, касающиеся нормальной структуры и функций антител, а также механизмов формирования их разнообразия.

### Структура и функции антител

Антитела – это белковые соединения, которые синтезируются В-лимфоцитами и плазматическими клетками в ответ на поступление антигена. По структуре антитела представляют собой В-клеточные рецепторы, не связанные с производящим их В-лимфоцитом (плазматической клеткой).

При электрофоретическом разделении белков сыворотки крови большинство антител обнаруживается среди наименее подвижной фракции – гамма-глобулинов (рис. 1). Поэтому в литературе антитела называют также гамма-глобулинами или, по-другому, иммуноглобулинами (Ig).

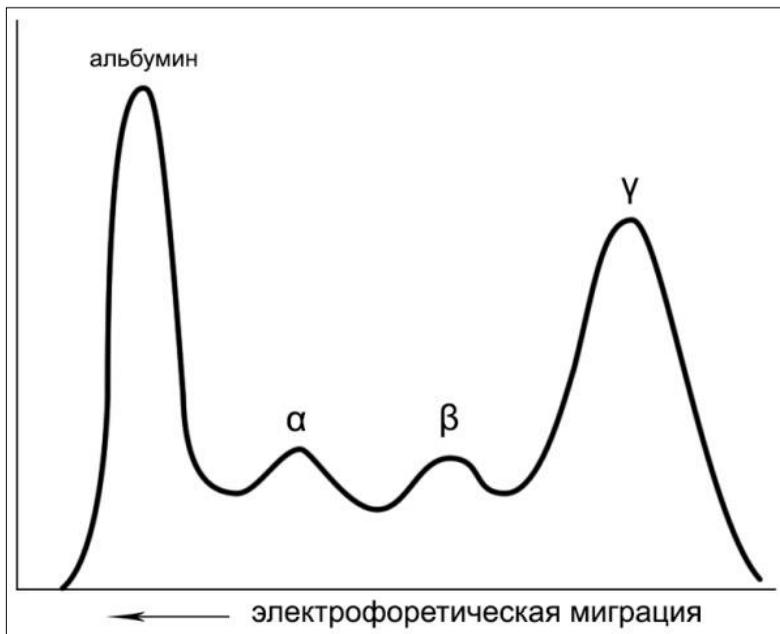


Рис. 1. Электрофореграмма белков сыворотки крови человека  
 Белковые фракции (от наиболее к наименее подвижной):  
 альбумин, альфа-глобулины, бета-глобулины и гамма-глобулины

Все мономеры иммуноглобулинов имеют схожую структуру (рис. 2). Каждый мономер представлен четырьмя полипептидными цепями: двумя тяжелыми (по 50 кДа) и двумя легкими (по 25 кДа). И тяжелые Н-цепи (от англ. “Heavy”), и легкие L-цепи (от англ. “Light”) иммуноглобулинов состоят из нескольких константных С-доменов, имеющих стабильную аминокислотную последовательность, и одного варибельного V-домена, аминокислотная последовательность которого сильно варьируется от антитела к антителу. Между собой цепи иммуноглобулина связаны дисульфидными мостиками (S-S), образуемыми цистеиновыми остатками.

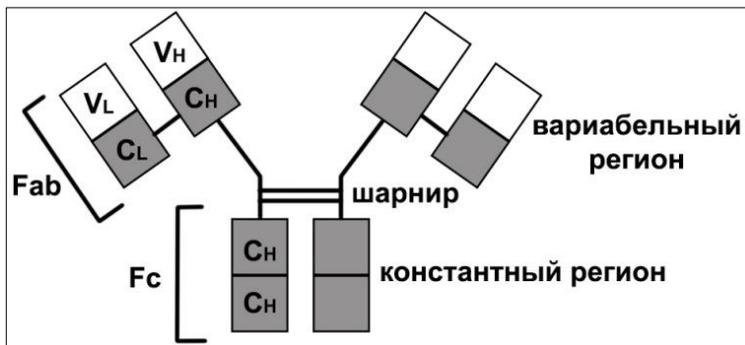


Рис. 2. Общая схема строения иммуноглобулина  
 Основные регионы иммуноглобулина:  $V_L$  – переменный регион легкой цепи;  $C_L$  – постоянный регион легкой цепи;  $V_H$  – переменный регион тяжелой цепи;  $C_H$  – постоянный регион тяжелой цепи

Основным свойством иммуноглобулинов является их способность специфически (избирательно) связываться с молекулами антигенов. Специфичность антител определяется структурой, которая образуется переменными регионами тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина ( $V_L + V_H$ ). Таким образом, каждый мономер антитела имеет два сайта связывания антигена (валентность равна двум). Более сложные антитела, состоящие из нескольких мономеров, могут характеризоваться более высокими показателями валентности: димеры – 4; пентамеры – 10. Каждый сайт связывания обладает определенной аффинностью (прочностью связи) по отношению к антигену. При этом сила связывания мультивалентного антитела с антигеном – авидность – выше простой суммы аффинностей.

Постоянные регионы тяжелых цепей ( $C_H$ ) иммуноглобулина определяют класс (изотип) антител. Они могут быть представлены одним из пяти типов цепей:  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\mu$  или  $\epsilon$ . Разные классы антител обладают разной аффинностью к Fc-рецепторам на различных типах клеток. Регулируя способность антител к ассоциации с сигнальными белками,  $C_H$ -регионы определяют, сможет ли антитело активировать связавшую его клетку и, следовательно, обуславливают биологическую роль антител. Также  $C_H$ -регионы контролируют полимеризацию антител (IgM, IgA),

что обеспечивает увеличение их авидности. Более того, именно  $C_H$ -регионы определяют способность антитела переноситься транцитозом на поверхность слизистых и в ткани. И, наконец,  $C_H$ -регион позволяет антителу быть связанным с мембраной клетки или находиться в свободном состоянии.

Антитела выполняют ряд функций, способствующих защите организма от различных аггессоров. Одной из важных функций является способность к опсонизации микроорганизмов и других патогенных частиц. Антитела, выступающие в качестве опсонинов, специфически взаимодействуют с антигенами на поверхности патогенов (рис. 3). Опсонизированная мишень быстрее распознается и поглощается фагоцитирующими клетками, несущими на своей поверхности рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов. Следует отметить, что кроме антител в качестве опсонинов могут также выступать белки системы комплемента, С-реактивный белок, пентраксин 3 и другие соединения.

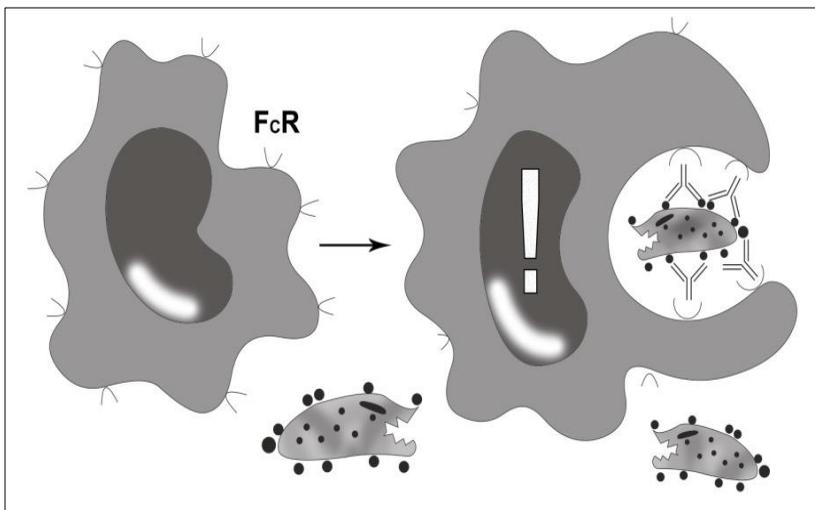


Рис. 3. Функции антител: опсонизация антигенов для облегчения фагоцитоза: FcR – рецепторы для Fc-фрагментов антител

Некоторые классы антител способны к агглютинации (склеиванию) корпускулярных антигенов, таких как бактерии, эритроциты или другие клетки, нерастворимые частицы с адсорбированными на них антигенами, макромолекулярные агрегаты и т.д. (рис. 4). Формирование иммунных комплексов (антиген + антитело) значительно облегчает обнаружение и обезвреживание патогенов фагоцитами.

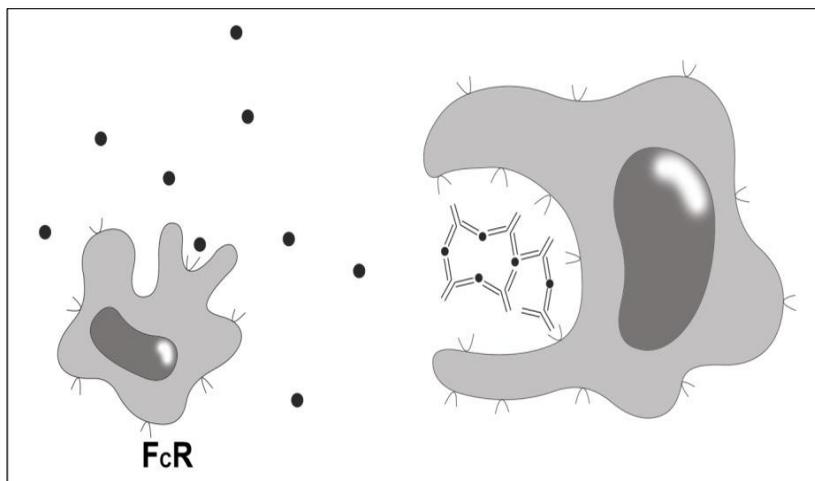


Рис. 4. Функции антител: агглютинация антигенов для облегчения фагоцитоза: FcR – рецепторы для Fc-фрагментов антител

Ряд классов иммуноглобулинов участвует в развитии антителозависимой клеточной цитотоксичности (рис. 5). Специфические антитела связывают антигены, экспрессируемые на поверхности зараженных или трансформированных клеток собственного организма. В свою очередь естественные киллеры, несущие рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов, обнаруживают и уничтожают помеченные антителами клетки-мишени.

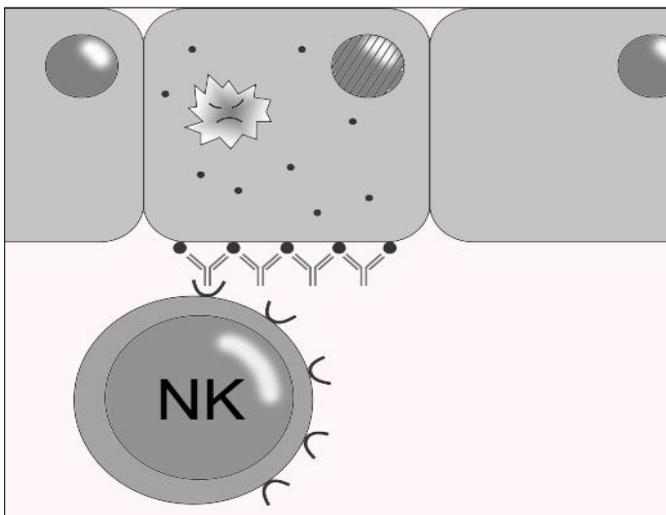


Рис. 5. Функции антител: обеспечение антителозависимой клеточной цитотоксичности: NK – естественный киллер

Некоторые классы антител, связываясь со специфическими антигенами на поверхности патогенов или собственных клеток, способны активировать белки системы комплемента по классическому пути (рис. 6). Фермент C1-эстераза, собирающийся из трех субфракций (C1q, C1r, C1s), при связывании с несколькими Fc-фрагментами антител на поверхности клетки расщепляет фракцию C4. Полученная в результате расщепления активная фракция C4b ковалентно связывается с поверхностью микробных клеток и присоединяет к себе фракцию C2. Фракция C2 в комплексе с фракцией C4b расщепляется C1-эстеразой с образованием активной фракции C2a. В свою очередь C4b и C2a объединяются в комплекс C4bC2a, обладающий ферментативной активностью (т.н. C3-конвертаза классического пути). C3-конвертаза расщепляет фракцию C3 и создает большие количества активной фракции C3b, которая, присоединяясь к комплексу C4bC2a, превращает его в C5-конвертазу (C4bC2aC3b). C5-конвертаза расщепляет фракцию C5 с образованием активной фракции C5b, присоединяющей фракцию C6. Комплекс C5bC6 присоединяет фракцию

C7 и встраивается в фосфолипидную мембрану микробной клетки. К этому комплексу присоединяется белок C8. Встроенный в мембрану бактерии белок C8 катализирует полимеризацию 10-16 молекул белка C9. Данный полимер (мембраноатакующий комплекс) формирует в мембране микробной клетки пору диаметром около 10 нм. Формирование многих сотен подобных пор приводит к лизису микроба.

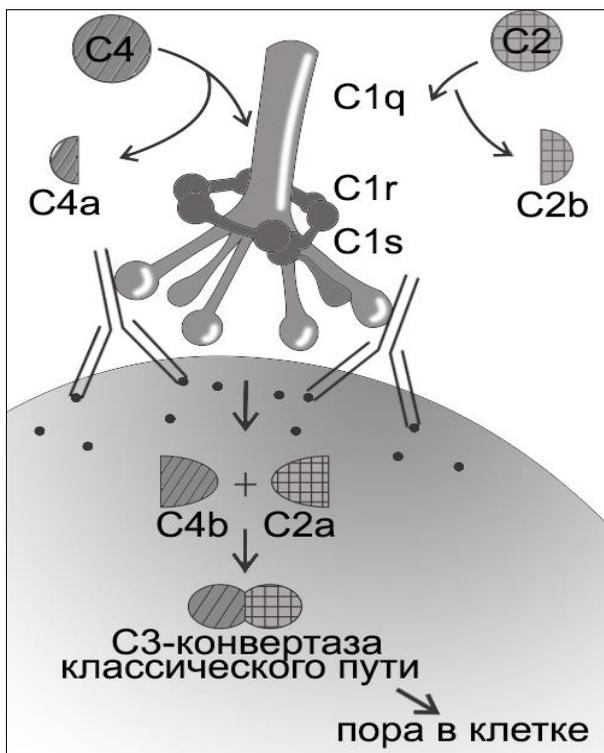


Рис. 6. Функции антител: активация системы комплемента по классическому пути: черные круги – антигены на поверхности клетки

Антитела участвуют в нейтрализации токсинов и вирусов (рис. 7). В свободном состоянии токсины беспрепятственно связываются с рецепторами на клетках, вызывая их активацию и гибель. В свою очередь токсины, связанные в иммунные ком-

плексы, теряют способность взаимодействовать с рецепторами и более не могут воздействовать на клетки. Также антитела могут связывать вирусы, блокировать их прикрепление к рецепторам клеток-мишеней и препятствовать эндоцитозу. Связывание с антителами стабилизирует капсид вирусных частиц, делая невозможным процесс их «раздевания» и слияния вирусного генетического материала с ДНК хозяина. Таким образом, антитела препятствуют проникновению вируса в клетку-мишень и блокируют производство новых вирусных белков.

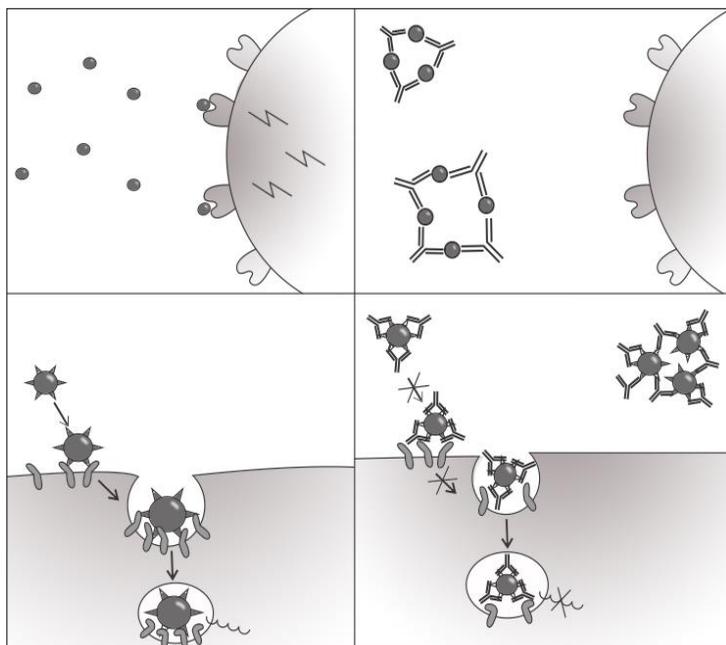


Рис. 7. Функции антител: нейтрализация токсинов и вирусов  
Токсины (круги); вирусы (звездчатые круги)

Антитела способны проникать через плаценту и в ткани посредством трансцитоза (рис. 8). Поступая в эндосомы вместе с другими веществами, иммуноглобулины специфически связываются Fc $\gamma$ 1/3/4-рецепторами. При разделении эндосомы связанные антитела отделяются от остального содержимого эндосомы и транспортируются в соответствующий орган (например, в слизистые или в кровь плода).

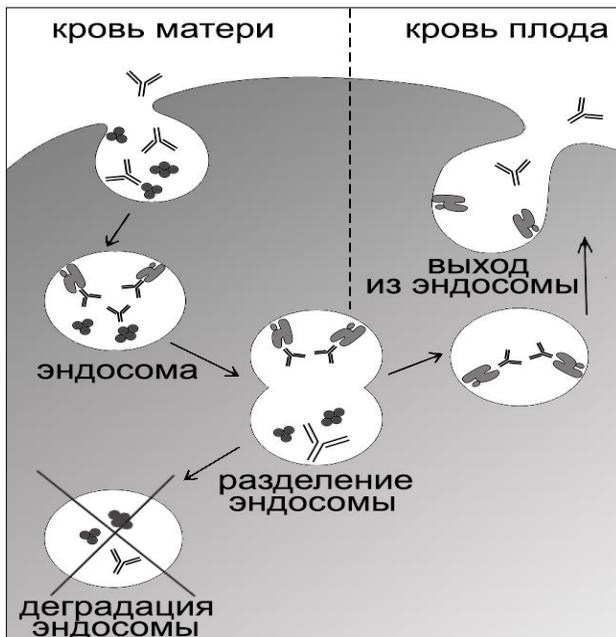


Рис. 8. Трансцитоз антител через плаценту: черные круги – антигены

Изогемагглютинационная активность антител выражается в способности агглютинировать эритроциты представителей одного вида. Этот тип активности используется для определения группы крови по системе АВ0 (рис. 9). Различия антигенного репертуара эритроцитов объясняются генетическими особенностями человека. Гены длинного плеча 9 хромосомы кодируют специфические ферменты «гликозилтрансферазы», присоединяющие N-ацетил-D-галактозамин (тип А) или D-галактозу (тип В) к углеводам гликолипидов и гликопротеидов на мембранах эритроцитов. Гликозилирование поверхностных антигенов эритроцитов тем или иным сахаром (N-ацетил-D-галактозамином либо D-галактозой) образует агглютиноген А или В соответственно. Добавление к крови первой группы (0) анти-А или анти-В антител не приводит к агглютинации эритроцитов, так как клетки не несут соответствующих антигенов. Внесение анти-А антител в кровь второй группы (А) приведет к

склеиванию эритроцитов и образованию осадка. Анти-В антитела не окажут на кровь второй группы никакого эффекта. Напротив, анти-В антитела, смешанные с кровью третьей группы (В), приведут к агглютинации эритроцитов, чего не произойдет при добавлении анти-А антител. И, наконец, как анти-А, так и анти-В антитела будут вызывать агглютинацию эритроцитов крови четвертой группы (АВ).

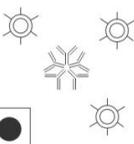
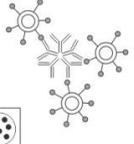
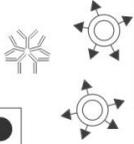
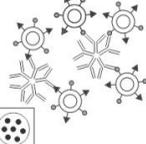
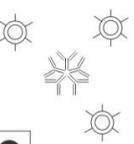
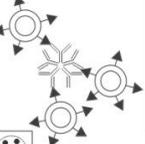
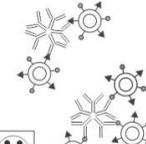
группа крови	I/0	II/A	III/B	IV/AB
антигены на эритроцитах				
кровь + анти-А антитела	 ●	 ●●●●	 ●	 ●●●●
кровь + анти-В антитела	 ●	 ●	 ●●●●	 ●●●●

Рис. 9. Функции антител: изоагглютинационная активность Эритроциты, гликозилированные N-ацетил-D-галактозамином (полые круги) и D-галактозой (черные треугольники). В левом нижнем углу: выпадение осадка или отсутствие осадка в результате агглютинации

Некоторые классы антител, соединяясь со специфическими Fc-рецепторами на базофилах и мастоцитах, позволяют клеткам врожденного иммунитета отвечать на специфические и кросс-реактивные антигены (рис. 10). Дегрануляция тучных клеток в ответ на антиген запускает ряд физиологических и патофизиологических реакций, в том числе секрецию слизи, спазм гладкой мускулатуры, перистальтику кишечника, что, в первую очередь, направлено на изгнание патогена, но может быть частью аллергической реакции.

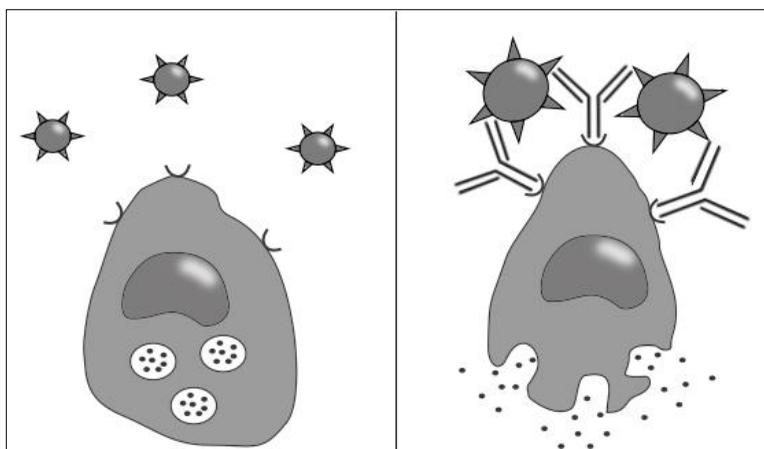


Рис. 10. Функции антител: индукция дегрануляции тучных клеток

Антитела участвуют в защите организма от паразитов (рис. 11). Например, связывание гельминтных антигенов с IgE приводит к дегрануляции тучных клеток и высвобождению гистамина, лейкотриенов, простагландинов, и развитию реакций, направленных на опорожнение кишечника и изгнание паразита.

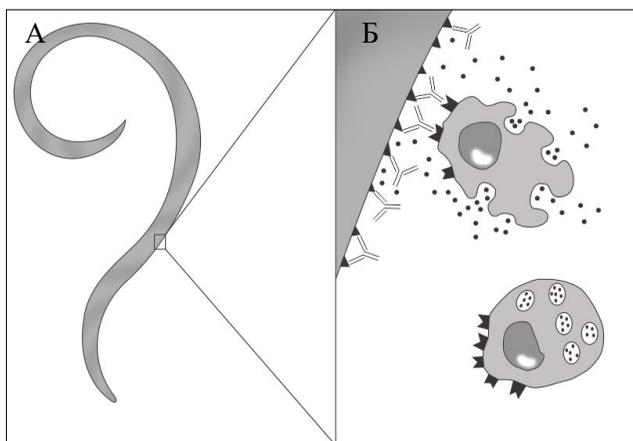


Рис. 11. Функции антител: защита от паразитов  
 А – паразитический червь; Б – фрагмент паразитического червя;  
 черные треугольники – поверхностные антигены паразита

Иммуноглобулины класса А защищают организм от инфекционных агентов, проходящих через слизистые (рис. 12). IgA постоянно транспортируются через слизистые барьеры, покрывающие наружные оболочки кишечника, бронхов, влагалища, рта, глаз и носовой полости. Связываясь с токсинами и живыми бактериями, эти антитела блокируют адгезию патогенов к эпителиальным клеткам. Также IgA связывают и нейтрализуют токсины в эндосомах клеток. Более того, эти антитела экспортируют токсины и патогены из *lamina propria* в слизистые в процессе секреции.

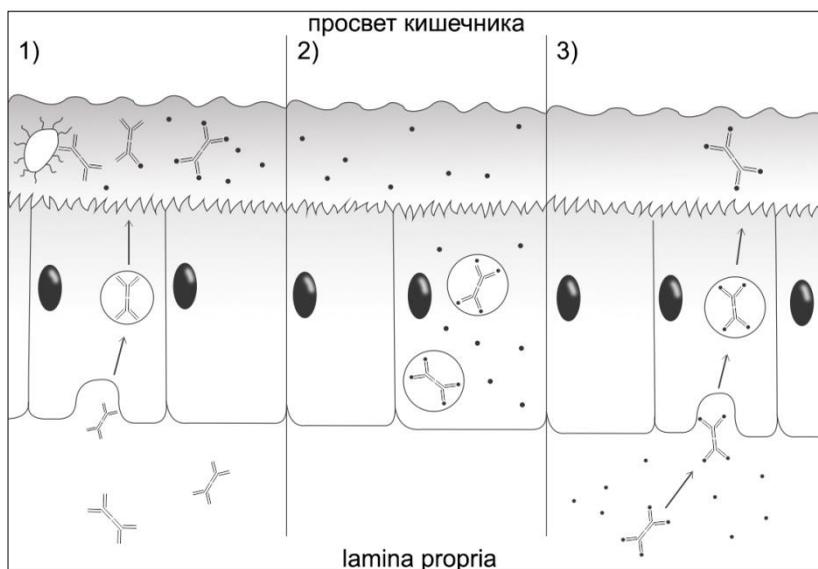


Рис. 12. Функции антител: защита от инфекционных агентов, проходящих через слизистые

- 1) – связывание и обезвреживание патогенов в просвете кишечника;
- 2) – связывание и обезвреживание внутриклеточных патогенов, проникших из просвета кишечника;
- 3) – связывание патогенов в *lamina propria* и их транспорт в просвет кишечника

Различные классы антител обладают особыми свойствами и функциями, общая информация о которых представлена в табл. 3.

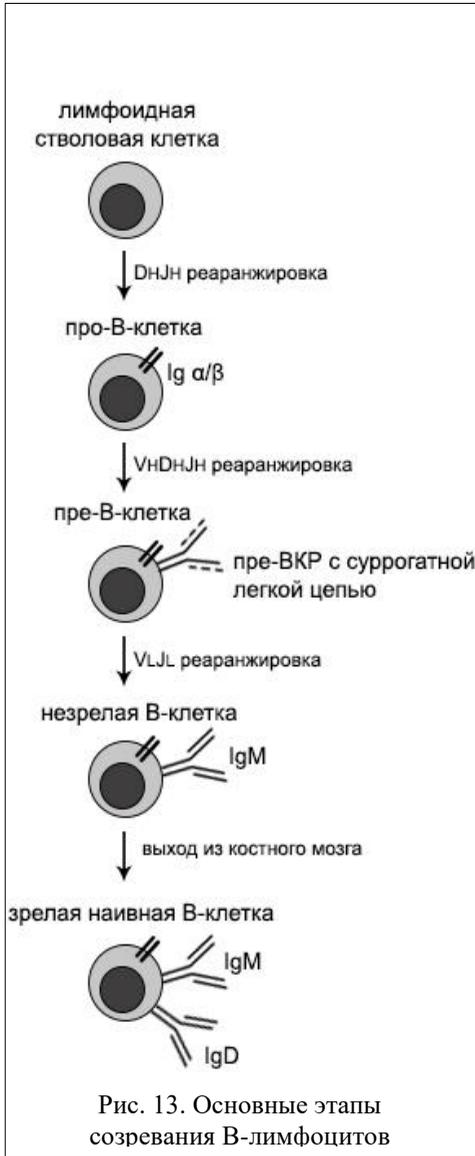
Таблица 3 Структурные и функциональные особенности различных классов иммуноглобулинов

Класс антител	IgG	IgM	IgD	IgA	IgE
Молекулярный вес	150 кДа	900 кДа	180 кДа	165 кДа	200 кДа
Нормальные концентрации	8-20 г/л	0,5-2 г/л	35 мг/л	2-4 г/л	15-400 мкг/л
Содержание	~80 %	5-10 %	0,2 %	10-15 %	0,002 %
Период полувыведения	$\lambda$ ~23 дня	$\lambda$ ~5 дней	Не секретируется	$\lambda$ ~5,5 дней	$\lambda$ ~2 дня
Особенности	Составляет ~15 % белков плазмы Представлен 4-мя подклассами	Формирует пентамер Единственный собственный класс до 5 месяцев	Может присутствовать одновременно с IgM	Может быть мономером или димером	Обладает высокой аффинностью к Fc $\epsilon$ R на тучных клетках и базофилах
Функции	Нейтрализация токсинов и вирусов	Секретируется первым после встречи с антигеном	Используется в качестве маркера зрелости В-клеток	Защита слизистых	Противопаразитарная защита
	Агглютинация	Агглютинация	Функции неизвестны	Агглютинация	
	Антителозависимая цитотоксичность	Изогем-агглютинационная активность		Нейтрализация вирусов	
	Активация системы комплемента по классическому пути	Активация системы комплемента по классическому пути			
	Опсонизация				
	Трансцитоз через плаценту (кроме IgG2)				

## Формирование разнообразия антител

Каждое антитело характеризуется специфичностью к одной антигенной детерминанте (эпитопу). Так как количество возможных эпитопов потенциально неограниченно, разнообразие антител, необходимых для эффективной защиты организма, также должно быть потенциально бесконечным. Разнообразие антител создается в процессе созревания В-лимфоцитов в костном мозге и реаранжировки сегментов генов В-клеточного рецептора.

В костном мозге созревающая В-клетка последовательно проходит несколько этапов (рис. 13). Общий предшественник В- и Т-лимфоцитов – лимфоидная стволовая клетка – не экспрессирует молекулы, входящие в состав В-клеточного рецептора. Однако уже на этапе про-В-клетки на мембране лимфоцита можно обнаружить гетеродимер  $Ig\alpha/Ig\beta$  (CD79), который необходим для передачи сигнала от будущего В-клеточного рецептора внутрь лимфоцита. На стадии пре-В-клетки лимфоцит запускает экспрессию тяжелой цепи IgM. Конъюгация этой молекулы с суррогатной легкой цепью иммуноглобулина и формирование пре-В-клеточного рецептора позволяет клетке провести проверку работоспособности тяжелой цепи будущего иммуноглобулина. На последнем костномозговом этапе развития В-лимфоцита – этапе незрелой В-клетки – на поверхности лимфоцита экспрессируется полноценный В-клеточный рецептор, состоящий из двух тяжелых и двух легких цепей IgM. Такие клетки поступают в циркуляцию, где созревают и становятся зрелыми наивными В-лимфоцитами, способными к одновременной экспрессии IgM и IgD.



Этап созревания про-В-клетки в пре-В-лимфоцит связан с реаранжировкой сегментов генов, кодирующих тяжелую цепь будущего В-клеточного рецептора (рис. 14). Вариабельный домен тяжелой цепи кодируется тремя видами сегментов: V (variable), D (diversity) и J (joining), которые последовательно соединяются посредством вырезания разделяющих их интронов. На первом этапе происходит реаранжировка D и J сегментов. Затем к последовательности DJ присоединяется V-сегмент. Полученная комбинация VDJ соединяется с сегментами, кодирующими три константных домена (C) тяжелой цепи IgM. Транскрипция, сплайсинг и трансляция приводят к формированию полноценной тяжелой цепи В-клеточного рецептора.

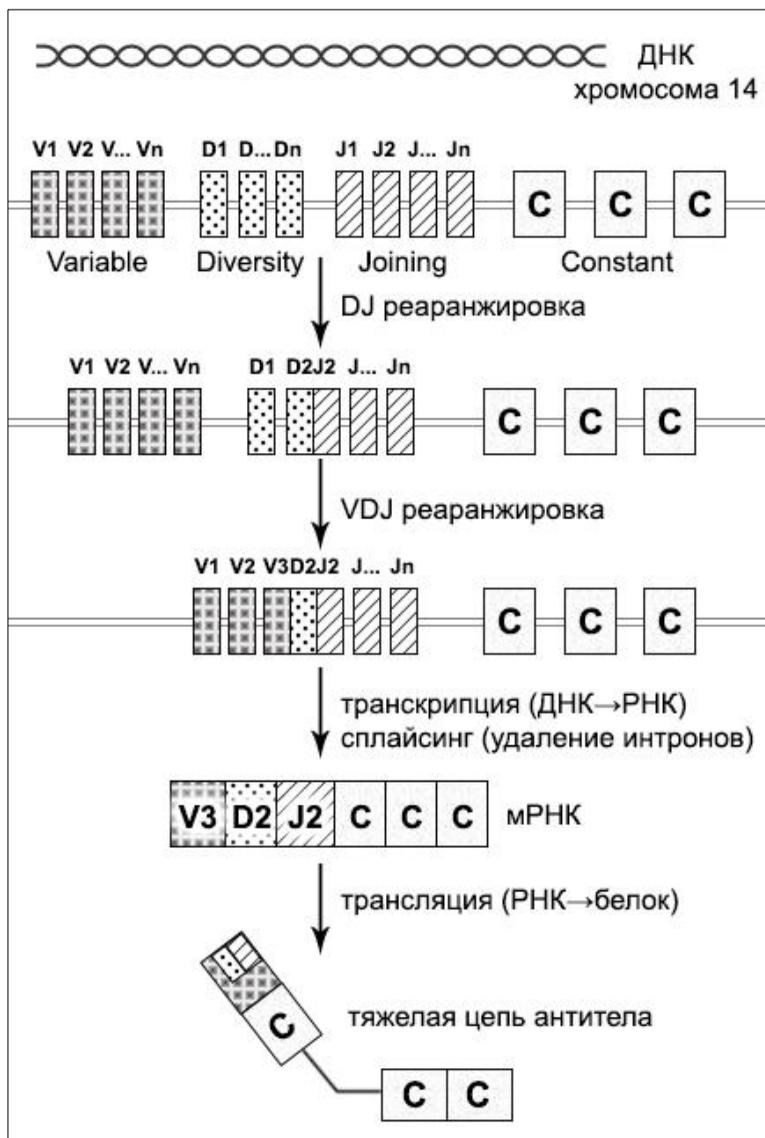


Рис. 14. Основные этапы реаранжировки сегментов генов тяжелой цепи В-клеточного рецептора

Созревание пре-В-клетки в незрелый В-лимфоцит сопряжено с реаранжировкой сегментов генов, кодирующих легкую цепь рецептора (рис. 15). Основным отличием от создания гена тяжелой цепи является отсутствие D-сегментов во второй (для κ-цепи) и двадцать второй (для λ-цепи) хромосомах.

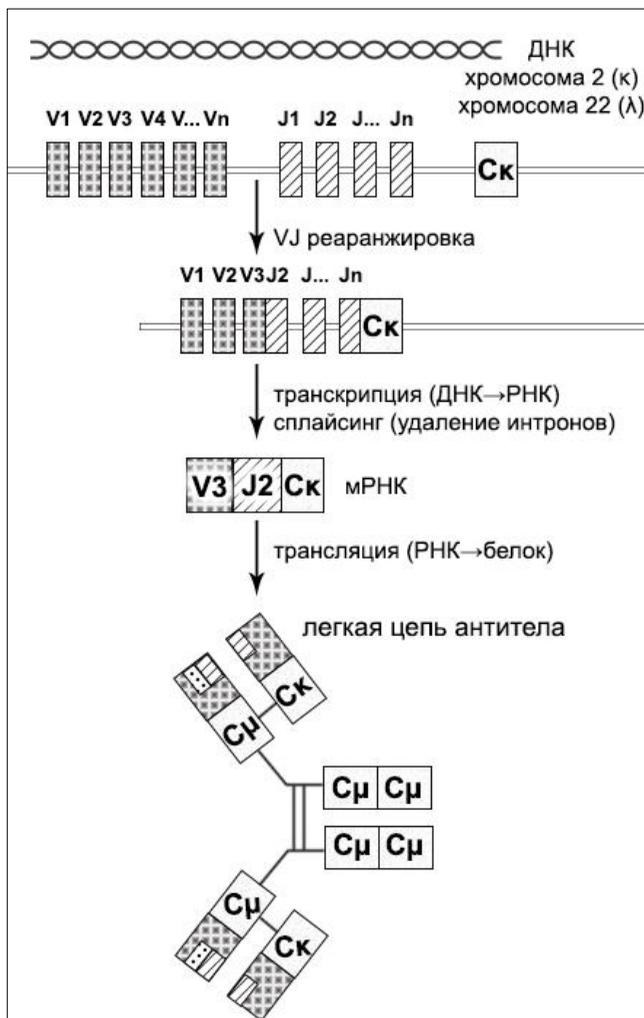


Рис. 15. Основные этапы реаранжировки сегментов генов легкой цепи В-клеточного рецептора

Важно отметить, что V, D и J сегменты генов представлены не в единичном экземпляре (рис. 16). Во время реаранжировки происходит рекомбинация случайно выбранных сегментов, что, во многом, и обеспечивает разнообразие формируемых рецепторов.

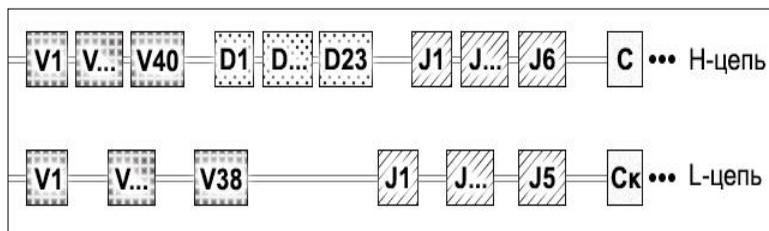


Рис. 16. Разнообразие сегментов генов В-клеточного рецептора у человека

Рекомбинация V, D и J сегментов генов становится возможной благодаря созданию контролируемых двухцепочечных разрывов ДНК. Такие разрывы происходят в определенных местах, содержащих последовательности RSS (англ. recombination signal sequences). В ДНК последовательности RSS представляют собой консервативный гептамер и богатую А-Т связями последовательность из 9 нуклеотидов, разделенных «пробелами» из 12 или 23 пар нуклеотидов (12-RSS и 23-RSS соответственно). Согласно правилу «12/23», рекомбинация возможна только между сегментами, связанными разными RSS (рис. 17). Это защищает клетку от формирования генов, содержащих по несколько V, D или J сегментов. Сегменты генов, расположенные между двумя реаранжируемыми последовательностями вырезаются и остаются в клетке в виде замкнутого кольца – BREC (англ. B-cell receptor excision circle – эксцизионное кольцо В-клеточного рецептора).

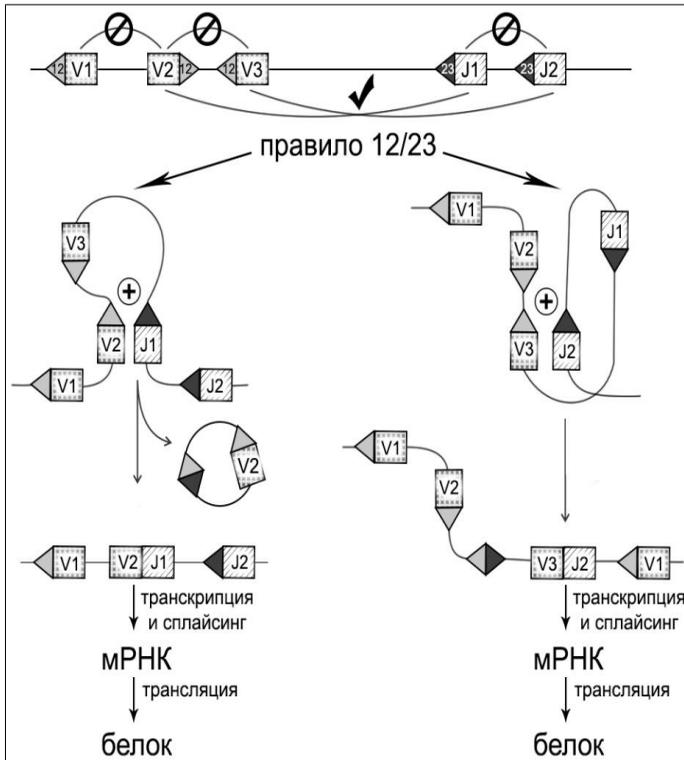


Рис. 17. Правило генетической рекомбинации «12/23»  
 Рекомбинация сегментов генов В-клеточного рецептора  
 с образованием кольцевой ДНК (слева) или с инверсией участка ДНК  
 (справа)

Важными участниками процесса реаранжировки являются RAG (англ. recombination activating genes) белки. Именно эти ферменты распознают 12-RSS и 23-RSS и сближают сегменты генов (рис. 18). Затем ряд ферментов вырезает ставший лишним участок ДНК и сшивает вновь сформированные последовательности. Следует особо отметить фермент – терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансферазу (TdT) – который добавляет случайный набор нуклеотидов между сшиваемыми сегментами гена, внося тем самым значительный вклад в формирование разнообразия В-клеточных рецепторов.

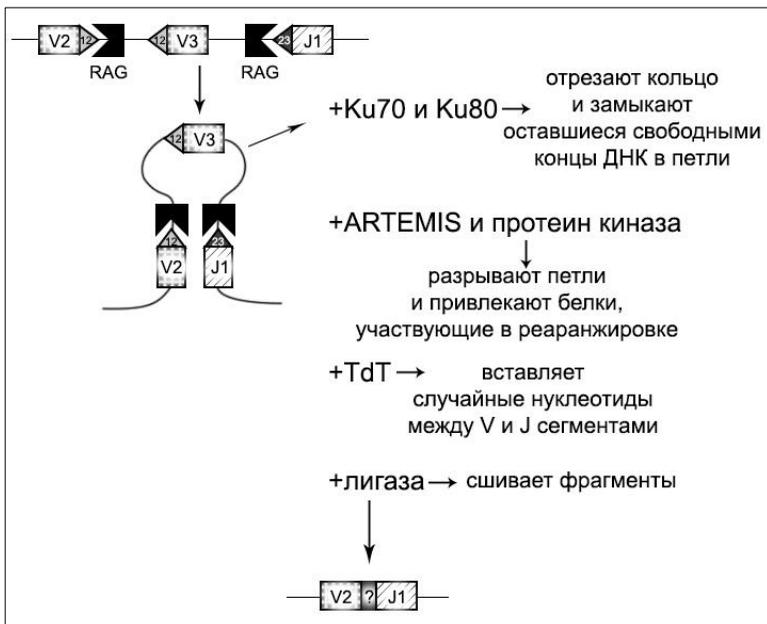


Рис. 18. Роль RAG1/2 в реаранжировке сегментов генов В-клеточного рецептора

В контексте формирования В-клеточного рецептора важно также рассмотреть вопрос о механизме переключения классов иммуноглобулинов. В рамках данного процесса реаранжировке подвергается участок хромосомы, которая кодирует константные домены тяжелых цепей иммуноглобулинов. При этом специфичность антител (структура переменного домена) не изменяется. В процессе переключения класса иммуноглобулина вырезается участок хромосомы, который находится между реаранжированным VDJ-регионом и определенным С-сегментом. Регионы, кодирующие определенные цепи иммуноглобулинов ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$  и  $\epsilon$ ) располагаются в строго определенном порядке (рис. 19). Каждый регион, за исключением  $C\delta$ , соседствует с так называемым S-регионом (англ. switch). Фермент цитидиндезаминаза, индуцированный активацией (AID), атакует два S-региона соответствующих сегментов генов, что приводит к делеции участка хромосомы и созданию нового гена тяжелой цепи иммуноглобулина.

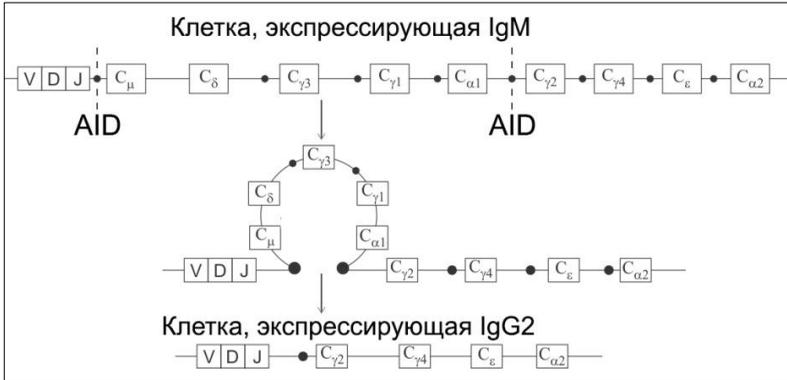


Рис. 19. Переключение класса иммуноглобулинов  
 AID – цитидиндезаминаза, индуцированная активацией; черные кру-  
 ги – S-регионы

Фермент AID трансформирует дезоксицитозин ДНК в дезоксиуридин (рис. 20). В свою очередь, другой фермент – урацил-ДНК-гликозилаза (UNG) – удаляет несвойственный ДНК нуклеотид. Апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза (APE) вырезает неполноценные участки ДНК, оставляя одноцепочечные разрывы.

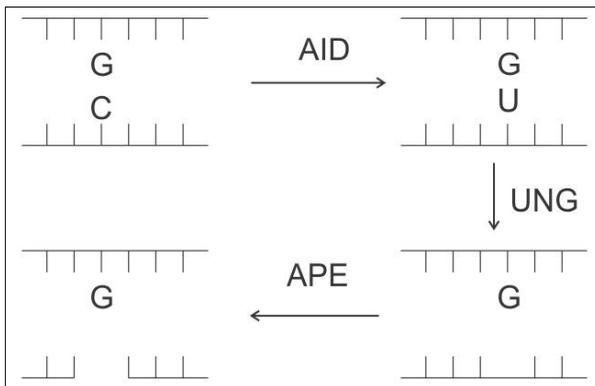


Рис. 20. Механизм появления одноцепочечных разрывов  
 в молекуле ДНК: AID – цитидиндезаминаза, индуцированная актива-  
 цией; UNG – урацил-ДНК-гликозилаза;  
 APE – апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза; G – гуанин,  
 C – цитозин, U – урацил

В данной системе вероятность появления двухцепочечного разрыва достаточно мала. Поэтому для создания таких разрывов и последующей перестройки цепей нуклеиновых кислот используется система восстановления несоответствий (англ. mismatch repair – MMR). Система MMR удаляет участок ДНК, предшествующий разрыву, а полимеразы, склонные к ошибкам, достраивают цепь, внося мутации в последовательность нуклеотидов (рис. 21).

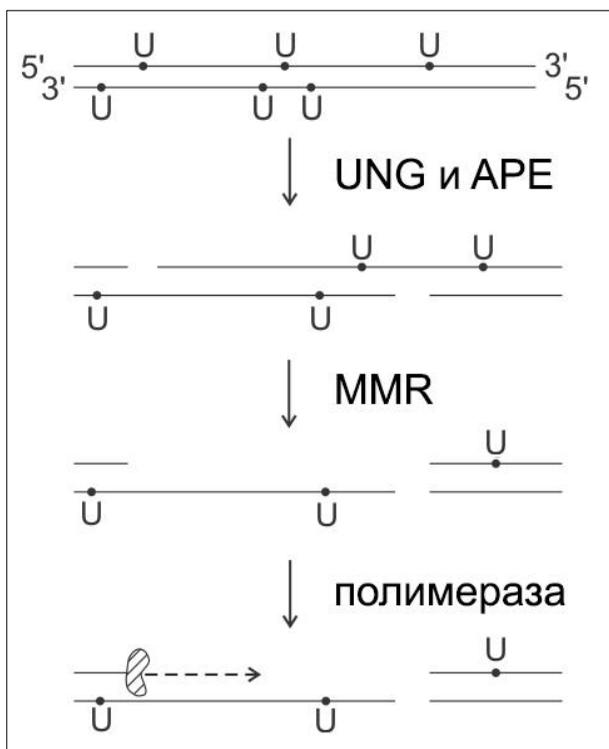


Рис. 21. Механизм появления двухцепочечных разрывов в молекуле ДНК: MMR – система восстановления несоответствий; AID – цитидиндезаминаза, индуцированная активацией; UNG – урацил-ДНК-гликозилаза; APE – апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза; U – урацил

Для реализации переключения классов иммуноглобулинов требуется контакт В-лимфоцита с Т-клеткой (для инициации процесса необходим сигнал через рецепторную пару CD40/CD40L). Взаимодействие двух типов лимфоцитов (т.н. Т-В кооперация) начинается с распознавания и интернализации В-клеткой нативного антигена, от которого клетка получает первый активирующий сигнал (рис. 22). В-лимфоцит процессирует антиген и презентрует его CD4-позитивной Т-клетке в составе молекулы МНС II класса. Т-лимфоцит, несущий специфический рецептор, распознает презентруемый антиген, индуцирует экспрессию молекулы CD40L и цитокинов. Взаимодействие CD40/CD40L предоставляет В-лимфоциту второй сигнал, необходимый для запуска смены классов иммуноглобулинов и пролиферации, а цитокины направляют дифференцировку: в присутствии интерлейкина-4 такие сигналы направляют В-клетку в сторону синтеза IgE, а в присутствии интерлейкина-10 – в сторону синтеза IgA и IgG. Следует отметить, что активация приводит к усилению экспрессии молекулы B7 на поверхности В-лимфоцита. Взаимодействие B7 с CD28 на Т-клетке передает активирующий сигнал обратно Т-лимфоциту, поддерживая его функциональную активность.

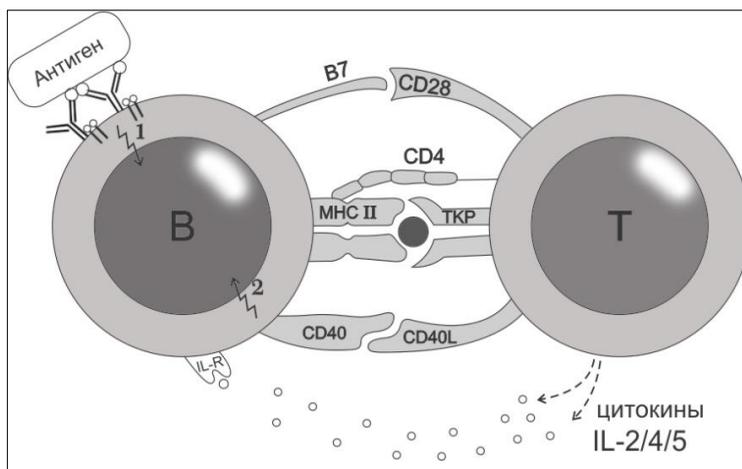


Рис. 22. Т-В клеточная кооперация

## Основные типы гипер-IgM синдрома

### *Гипер-IgM синдром 1 (HIGM1)*

Гипер-IgM синдром 1 (HIGM1) – наиболее часто встречающийся вариант заболевания (X-сцепленная патология). В основе развития HIGM1 лежат мутации в гене *CD40L*, экспрессируемого на поверхности активированных Т-лимфоцитов. Комплементарный CD40L рецептор (CD40) экспрессируется на В-лимфоцитах, макрофагах, эндотелиальных клетках и тимических эпителиоцитах. Связывание CD40 и CD40L индуцирует в клетке сигнальный каскад, приводя к активации, дифференцировке, переключению класса и пролиферации.

Так как взаимодействие CD40L на активированных Т-клетках и CD40 на В-лимфоцитах является ключевым событием в переключении классов антител, у пациентов, больных HIGM1, нарушение экспрессии CD40L блокирует переключение изотипов и способствует синтезу исключительно IgM. Более того, отсутствие сигналов, передаваемых через рецепторную пару CD40/CD40L, приводит к невозможности развития герминативных центров в лимфатических узлах и ограничивает генерацию В-клеток памяти.

Важно отметить, что при HIGM1 нарушается не только работа В-лимфоцитов. Отсутствие нормальной Т-В кооперации приводит к снижению способности индуцировать Th1 иммунный ответ, контролирующей инфекции, вызываемые внутриклеточными микроорганизмами.

В крови больных, страдающих от HIGM1, выявляют низкие концентрации иммуноглобулинов классов G, A и E, но высокие, либо нормальные количества IgM. Мутации в гене *CD40L* не приводят к изменению численности Т- и В-лимфоцитов и не нарушают индуцированный митогенами пролиферативный ответ Т-клеток *in vitro*. Вместе с тем, на фоне HIGM1 снижается пролиферация Т-лимфоцитов, индуцируемая антигенами, уменьшается продукция цитокинов, в том числе необходимых для противовирусной защиты организма. Также в сыворотке крови больных HIGM1 часто обнаруживают различные

аутоантитела класса М, что далеко не всегда приводит к соответствующим клиническим проявлениям.

Гипер-IgM синдром 1 характеризуется повторными инфекциями, особенно бактериальными инфекциями различной локализации (респираторного и желудочно-кишечного трактов, центральной нервной системы), высокой частотой аутоиммунных и онкологических заболеваний. У трети больных отмечаются различные варианты гематологических нарушений: анемия, нейтропения, и т.д. Чаще всего синдром впервые проявляется уже в младенческом или раннем детском возрасте. Следует отметить, что HIGM1 – заболевание с плохим прогнозом. Причиной смерти в большинстве случаев являются интерстициальная пневмония и поражение печени.

Лечение HIGM1, прежде всего, направлено на коррекцию содержания антител в крови больных. Регулярная заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином восполняет дефицит IgG и может способствовать снижению концентрации IgM. На фоне заместительной терапии восстанавливаются показатели физического развития детей. Вместе с тем, у больных HIGM1 остается повышенным риск развития осложнений, таких как пневмоцистная пневмония и диарея, лечение которых требует применения антибиотиков. Нейтропения, аутоиммунные и прочие осложнения контролируются использованием стероидов, иммунодепрессивных и цитокиновых препаратов. Несмотря на принимаемые меры, долгосрочный прогноз для пациентов с HIGM1 неблагоприятен: лишь 20 % больных доживают до 25 лет. В настоящее время для лечения HIGM1 применяется трансплантация костного мозга, которая может привести к полному восстановлению иммунной системы.

### *Гипер-IgM синдром 2 (HIGM2)*

Гипер-IgM синдром 2 (HIGM2) является аутосомно-рецессивным заболеванием, связанным с дефицитом цитидиндезаминазы, индуцированной активацией (AID). Фермент AID играет важную роль в переключении классов иммуноглобулинов и соматических гипермутациях при формирова-

нии В-клеточного рецептора. Неспособность клеток переключать класс иммуноглобулинов приводит к снижению концентраций IgG и IgA и увеличению содержания IgM в крови больных. Количество Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и, в частности, В-клеток памяти у пациентов с HIGM2 находится в пределах нормы. В клинической картине доминируют повторные бактериальные инфекции респираторного и желудочно-кишечного трактов. Характерной чертой является лимфоидная гиперплазия с гигантскими герминативными центрами, состоящими из делящихся В-лимфоцитов. Примерно у четверти больных развиваются аутоиммунные заболевания, такие как: артрит, аутоиммунный гепатит, диабет 1-го типа, болезнь Крона и т.д. В большинстве случаев, люди с дефицитом AID заболевают в раннем детстве. Подтвердить диагноз можно, идентифицировав мутацию в гене *AID*. Единственной формой лечения HIGM2 на сегодняшний день является заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином.

### ***Гипер-IgM синдром 3 (HIGM3)***

Гипер-IgM синдром 3 (HIGM3) развивается в результате редкой аутосомно-рецессивной мутации в гене, кодирующем рецептор CD40. Молекула CD40 экспрессируется на поверхности В-лимфоцитов, моноцитов, дендроцитов и активированных эпителиоцитов. В-клеткам сигнал, поступающий с CD40, необходим для деления, переключения изотипов антител, соматических гипермутаций и формирования герминативных центров во вторичных лимфоидных органах. Связывание CD40 запускает сигнал, увеличивающий экспрессию B7 на В-лимфоцитах. Взаимодействие B7 с лигандами на Т-клетках (CD28) передает дополнительный костимулирующий сигнал Т-лимфоциту, что необходимо для полноценной активации клетки.

Клинические проявления HIGM3 сходны с проявлениями при HIGM1: тяжелые бактериальные, вирусные и оппортунистические инфекции, нейтропения и т.д. Лечение включает заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином и профилактику инфекций.

### *Гипер-IgM синдром 4 (HIGM4)*

Гипер-IgM синдром 4 (HIGM4) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефицитом урацил-N-гликозилазы (UNG). У больных HIGM4, в виду отсутствия UNG, активированные В-клетки не способны к переключению классов иммуноглобулинов, но могут претерпевать соматическую гипермутацию. Выраженное снижение концентраций IgG и IgA на фоне повышенного содержания сывороточного IgM не сопровождается изменением численности и субпопуляционного состава лимфоцитов. Клиническая картина при дефиците UNG напоминает проявления дефицита AID: бактериальные инфекции, лимфоидная гиперплазия и т.д.

Таким образом, гипер-IgM синдромы могут быть следствием нескольких причин и приводить к развитию различных иммунологических нарушений и клинических проявлений. Своевременная диагностика, назначение заместительной и противoinфекционной терапии способны увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов.

## **ТЯЖЕЛЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ**

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД, англ. Severe combined immune deficiency – SCID) – это первичное иммунодефицитное состояние. Причиной ТКИД может служить целый спектр различных генетических нарушений. Мутация может быть сцеплена с полом, передаваться как доминантный или рецессивный признак, возникать спонтанно и не проследиваться в семейной истории. Несмотря на разнообразие этиологических факторов, клинически все варианты ТКИД похожи. Для пациентов характерны множественные инфекции, которые развиваются уже в раннем детском возрасте и затрагивают, в основном, респираторный и кишечный тракты. Наиболее частыми проявлениями являются кандидоз слизистой оболочки рта, частые диареи, интерстициальная пневмония. Для больных с ТКИД опасны даже относительно безвредные микроорганизмы. Важно отметить, что при данном иммунодефиците заболевания могут быть вызваны даже введением живых вакцин.

При ТКИД нарушается как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ. Основные нарушения наблюдаются среди Т-лимфоцитов, В-клеток и естественных киллеров. Без соответствующего лечения дети с ТКИД умирают в течение первого года жизни.

### **Нарушение эмбрионального развития тимуса**

Тяжелый комбинированный иммунодефицит может развиваться по ряду причин. К первой группе таких причин относится нарушение эмбрионального развития тимуса.

Тимус (вилочковая железа) – это центральный орган иммунной системы, в котором происходит созревание, дифференцировка и отбор работоспособных неаутореактивных Т-лимфоцитов. Тимус формируется из выпячивания вентральной части одного из глоточных карманов зародыша. К концу второго месяца эмбрионального развития в вилочковой железе человека появляются первые тимоциты (незрелые Т-лимфоциты). К моменту рождения в крови здорового ребенка

присутствуют полностью функциональные CD4-позитивные и CD8-позитивные Т-клетки.

Так как без структур тимуса развитие функциональных Т-лимфоцитов оказывается невозможным, в крови пациентов с ТКИД данного типа отсутствуют Т-клетки. При этом нарушение эмбрионального развития тимуса не сказывается на формировании В-лимфоцитов и естественных киллеров. Таким образом, фенотип ТКИД у пациентов с нарушенным эмбриональным развитием вилочковой железы можно описать как  $T^+V^+NK^+$ .

К нарушению эмбрионального развития тимуса могут приводить несколько различных мутаций. Одна из них – аутосомно-рецессивная мутация в гене *WHN*, расположенном в регионе 17q11.2. Данный ген кодирует белок FOXP1, который экспрессируется на эпителии тимуса и коже. В тимусе FOXP1 регулирует созревание и дифференцировку предшественников эпителиальных клеток в специализированные эпителиоциты коркового и мозгового веществ вилочковой железы. В коже этот белок регулирует экспрессию кератина и, как следствие, рост волос и ногтей/когтей. У больных с дефектом белка FOXP1 развивается синдром, получивший название *Nude* (англ. голый). Данный синдром характерен отсутствием тимуса и тотальной алопецией (облысением). Возможно врожденное отсутствие головного мозга и расщепление позвоночника.

Другой синдром со схожими проявлениями – синдром Ди Джорджа – развивается вследствие аутосомно-доминантной мутации, при которой из региона 22q11.2 удаляется более 35 генов. Важно отметить, что в 80 % случаев такие мутации происходят *de novo* и не прослеживаются в семейной истории. Кроме отсутствия тимуса, у пациентов с синдромом Ди Джорджа развиваются врожденный порок сердца, дефект паращитовидных желез и дефекты лица. Часто наблюдается замедленное развитие, аутоиммунные заболевания и расщепление нёба. Большинство пациентов, однако, имеют лишь некоторые из проявлений синдрома.

Третий синдром, связанный с нарушением эмбрионального развития тимуса – синдром CHARGE. Название является акронимом от основных проявлений: *Coloboma* (дефект оболочек глаза), *Heart defects* (дефекты сердца), *Atresia choanae* (закрытие

просвета внутренних отверстий носа другими костями), growth Retardation (задержка роста и развития), Genital abnormalities (аномалии генитального тракта), Ear abnormalities (аномалии ушей, в том числе вислоухость и глухота). Синдром CHARGE развивается вследствие аутосомно-доминантной мутации в гене *CHD7* (8q12.1). Кодированный им белок CHD7 – АТФ-зависимая хеликаза (англ. Chromodomain-Helicase-DNA-binding protein 7) – ремоделирует хроматин и регулирует транскрипцию. Дефект данного белка приводит к разнообразным нарушениям, в том числе гипоплазии или отсутствию вилочковой железы и развитию тяжелого комбинированного иммунодефицита.

Еще одной причиной нарушения эмбрионального развития тимуса могут стать дефекты внутриутробного развития, вызванные диабетом матери.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит, связанный с нарушением эмбрионального развития тимуса, поддается лечению. Одним из вариантов может стать трансплантация очищенных от тимоцитов фрагментов вилочковой железы здорового человека в четырехглавую мышцу бедра больного. Также возможно переливание долгоживущих Т-лимфоцитов от совместимого донора.

## **Дефекты Т-клеточного рецептора**

### ***Нарушение V(D)J рекомбинации***

Следующая группа причин, обуславливающих развитие тяжелого комбинированного иммунодефицита, связана с дефектами Т-клеточного рецептора (ТКР).

Т-клеточный рецептор состоит из двух полипептидных цепей –  $\alpha$  и  $\beta$  (95 % Т-клеток) или  $\gamma$  и  $\delta$  (5 % Т-клеток) – имеющих одинаковый по длине внеклеточный и короткий цитоплазматический домены (рис. 23). Внеклеточную часть рецепторных цепей Т-лимфоцита можно разделить на константный и вариабельный домены, последний из которых, как и у В-клеточного рецептора, отвечает за распознавание антигена.

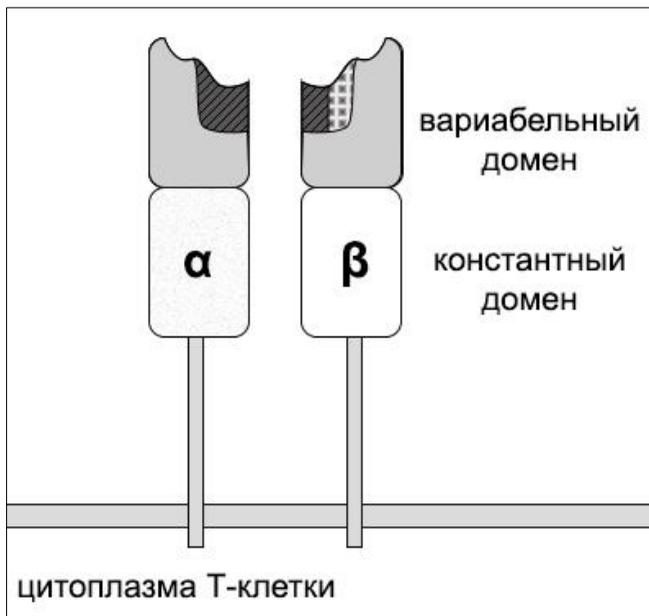


Рис. 23. Общая схема строения Т-клеточного рецептора

Гены, кодирующие цепи Т-клеточного рецептора, не наследуются, но, как и у В-лимфоцита, формируются посредством реаранжировки сегментов в процессе созревания Т-клетки в вилочковой железе. Всё разнообразие генов, кодирующих белковые цепи  $\alpha\beta$ - и  $\gamma\delta$ -ТКР, формируется при реаранжировке четырех локусов: D ( $\delta$ -цепь), G ( $\gamma$ -цепь), B ( $\beta$ -цепь) и A ( $\alpha$ -цепь). Они перестраиваются последовательно, подчиняясь строгому порядку. Первыми в процесс реаранжировки вступают сегменты генов ТКР-D локуса. Следом начинается реаранжировка ТКР-G. Эти два этапа рассматриваются как ранние, так как происходят до начала экспансии тимоцитов. Следующим шагом в формировании генов ТКР является реаранжировка сегментов ТКР-B (рис. 24). Этот этап созревания является ключевым, так как прошедшие его клетки подвергаются  $\beta$ -селекции.

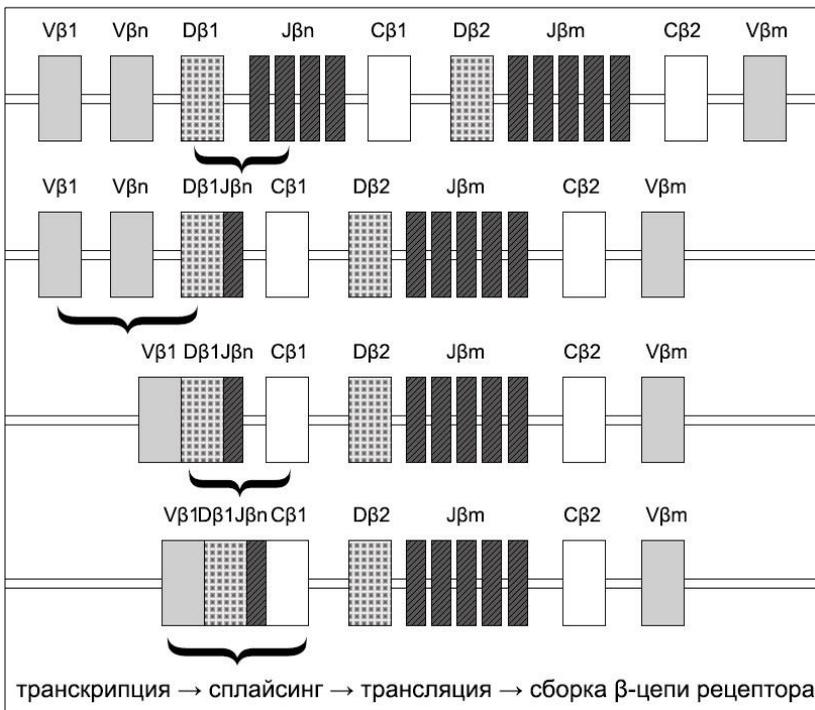


Рис. 24. Рееаранжировка сегментов генов β-цепи  
Т-клеточного рецептора

В последнюю очередь происходит рееаранжировка ТКР-А (рис. 25). На 14q11 хромосоме сегменты ТКР-D расположены внутри ТКР-А (ТКР-AD локус). По этой причине последовательная рееаранжировка А-локуса приводит к удалению генов δ-цепи. Таким образом, одна из аллелей всех αβ-Т-лимфоцитов не несет в своем составе генов D-локуса, а 80 % Т-клеток удаляют эти гены и на второй аллели. После вырезания δ-участка происходит продуктивная перестройка сегментов генов А-локуса, за которой следует экспрессия αβ-ТКР на поверхности тимоцитов.

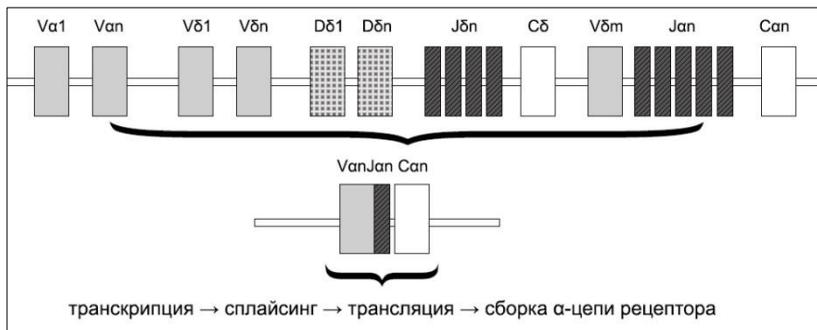


Рис. 25. Рearанжировка сегментов генов  $\alpha$ -цепи  
Т-клеточного рецептора

Аффинность ТКР определяется результатом реаранжировки сегментов генов в каждом из локусов. Несмотря на структурную схожесть этих генетических элементов, их реорганизация позволяет создать все разнообразие репертуара ТКР. Это является возможным благодаря тому, что рекомбинация происходит между крупными участками ДНК, состоящими из V (Variable), D (Diversity) и J (Joining) генетических сегментов. Количество V, D и J сегментов в каждом локусе, а также возможность нуклеотидных вставок и делеций в местах их сочленений, определяют потенциальное комбинативное разнообразие.

Порядок реаранжировки сегментов генов ТКР контролируется на различных уровнях организации. Для того чтобы генетические сегменты могли включиться в процесс перестройки, они должны стать доступными для действия V(D)J-рекомбиназы. Как и у В-лимфоцитов, генетическая регуляция этого процесса связана с наличием особых рекомбинационных сигнальных последовательностей RSS (англ. recombination signal sequences). Они состоят из консервативных участков в шесть пар нуклеотидов (гептамер) и девять пар нуклеотидов (нонамер), разделенных относительно неконсервативными 12 или 23 парами нуклеотидов. Эти рекомбинационные сигнальные последовательности окаймляют генетические сегменты антигенраспознающего рецептора, и обозначаются как 12-RSS и 23-RSS соответственно. Рекомбинация инициируется связыванием

RSS со специфичными белками: RAG-1 и RAG-2. За этим шагом следует формирование комплекса между двумя RSS, прежде находившимися на удалении друг от друга (расстояние до  $10^6$  пар нуклеотидов). Внутри комплекса RAG-1 и RAG-2 создают двухцепочечные разрывы ДНК на обеих границах RSS, тем самым освобождая два «сигнальных» и два «кодирующих» конца нуклеиновой кислоты. Эти концы подвергаются процессингу и соединяются белками репарации ДНК (Ku70, Ku80, Artemis, ДНК-протеинкиназа, ДНК-лигаза VI и др.), формируя последовательности, кодирующие цепь рецептора, и эписомальный кольцевой участок ДНК – TREC (англ. T-cell receptor excision circle). Эффективное формирование комплексов происходит только между 12-RSS и 23-RSS. Это ограничение, (правило 12/23) приводит к тому, что рекомбинация происходит исключительно между генетическими сегментами, окаймленными RSS с разделителями различной длины, а, следовательно, находящимися на большом удалении друг от друга.

Мутации в генах, кодирующих белки RAG1/2, Ku70, Ku80, Artemis, ДНК-протеинкиназы, ДНК-лигазы VI, и других ферментов, участвующих в реаранжировке сегментов генов, блокируют формирование гена функционального Т-клеточного рецептора и способствуют развитию тяжелого комбинированного иммунодефицита. Важно отметить, что такие мутации блокируют также и формирование В-клеточных рецепторов, и созревание В-лимфоцитов. Поэтому фенотип тяжелого комбинированного иммунодефицита, связанного с нарушением процесса V(D)J рекомбинации, характеризуется как **T-B-NK<sup>+</sup>**.

### *Дефект передачи сигнала от Т-клеточного рецептора*

Для развития ответа на антиген сигнал, полученный Т-клеткой извне, должен быть передан в ядро лимфоцита. Однако сам по себе Т-клеточный рецептор не может осуществить этот процесс, так как его цитоплазматические домены слишком коротки и не несут последовательностей, способных взаимодействовать с сигнальными путями внутри клетки. Для передачи сигнала от Т-клеточного рецептора Т-лимфоцит использует так

называемый «CD3-комплекс». CD3-комплекс представляет собой совокупность нескольких полипептидных цепей (рис. 26). Эти цепи ( $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$  и иногда  $\eta$ ) формируют нековалентные связи между собой и с Т-клеточным рецептором. Цитоплазматические домены  $\gamma$ -,  $\delta$ - и  $\epsilon$ -цепей, входящих в состав CD3-комплекса, несут по одному иммунорецепторному тирозиновому активирующему мотиву (сокращенно ITAM).  $\zeta$ -цепи включают в свой состав по три ITAM. Остатки тирозина в ITAM фосфорилируются киназами семейства Src, что запускает сигнальный каскад и ведет к активации Т-лимфоцита. Следует уточнить, что  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепи CD3-комплекса не имеют отношения к цепям, составляющим  $\gamma\delta$ -Т-клеточный рецептор. Дефект любой из цепей CD3-комплекса нарушает процесс передачи сигнала от Т-клеточного рецептора и вызывает развитие тяжелого комбинированного иммунодефицита с фенотипом **T-B<sup>+</sup>NK<sup>+</sup>**.

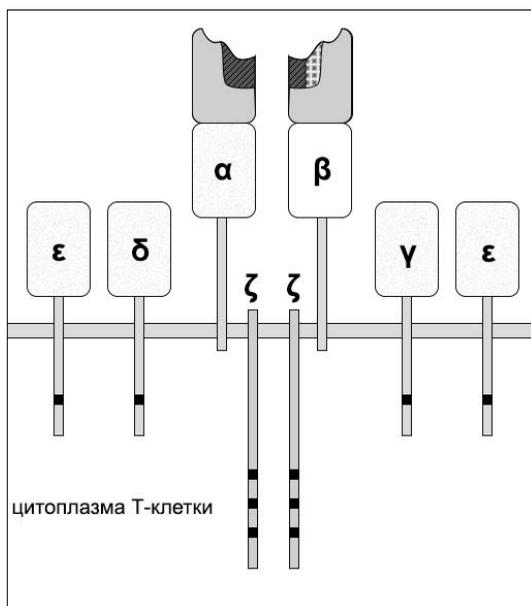


Рис 26. Т-клеточный рецептор и CD3-комплекс  
Черные прямоугольники – иммунорецепторные тирозиновые активирующие мотивы (ITAM)

Важно отметить, что дефекты других компонентов сигнальных путей, а именно ферментов Lck (англ. lymphocyte-specific protein tyrosine kinase) или ZAP-70 (англ. Zeta-chain-associated protein kinase 70) также могут привести к развитию тяжелого комбинированного иммунодефицита. В норме, активированный взаимодействием Т-клеточного рецептора со специфичным антигеном, фермент Lck фосфорилирует остатки тирозина в ITAM цепей CD3-комплекса, что позволяет другой киназе – ZAP-70 – приблизиться к ним. Киназа Lck фосфорилирует белок ZAP-70, который активирует LAT (англ. Linker for activation of T cells). В свою очередь LAT привлекает и связывает тирозинкиназу ITK (англ. interleukin-2-inducible T-cell kinase) и фермент PLC $\gamma$ 1 (англ. Phospholipase C, gamma 1). Киназа ITK фосфорилирует PLC $\gamma$ 1, тем самым катализируя гидролиз PIP $_2$  (англ. phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate) до IP $_3$  (англ. inositol 1,4,5-trisphosphate) и DAG (англ. diacylglycerol). Вторичный мессенджер IP $_3$  мигрирует в эндоплазматический ретикулум, где, взаимодействуя со специфическим рецептором, индуцирует высвобождение большого количества ионов Ca $^{2+}$  в цитозоль. Освобожденные ионы Ca $^{2+}$  связываются с белком кальмодулином, который, в свою очередь, связывает и активирует кальций-зависимую фосфатазу кальциневрин. В цитоплазме кальциневрин активирует транскрипционный фактор NFAT (англ. Nuclear factor of activated T-cells), который мигрирует в ядро клетки и принимает участие в транскрипции генов, кодирующих необходимые для ответа на антиген белки. Одновременно с этим, связанный с плазматической мембраной вторичный мессенджер DAG активирует протеинкиназу C (англ. Protein kinase C – PKC), чему способствуют высокие концентрации ионов Ca $^{2+}$ . Фермент PKC через ряд посредников способствует активации универсального транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, пролиферации и апоптоза.

К нарушению процесса Т-клеточного сигнализирования и, как следствие, к развитию тяжелого комбинированного иммунодефицита может также привести дефект в гене, кодирующем

фермент CD45. Цитоплазматический домен общего лейкоцитарного антигена CD45 обладает тирозин-фосфатазной активностью. В норме взаимодействие Т-клеточного рецептора со специфическим антигеном провоцирует CD45 к дефосфорилированию и активации тирозинкиназы Fyn, которая переносит фосфорильные группы на ИТАМ цепей CD3-комплекса, способствуя передаче сигнала внутрь клетки. Так как молекула CD45 играет важную роль во внутриклеточной сигнализации у Т-клеток и естественных киллеров, дефект в гене, кодирующем CD45, приводит к развитию ТКИД с фенотипом  $T^+B^+NK^{+/-}$ .

Для того чтобы разобраться в причинах исчезновения периферических Т-лимфоцитов при нарушении передачи сигналов от Т-клеточного рецептора, следует более подробно рассмотреть процесс созревания Т-лимфоцитов в тимусе (рис. 27).

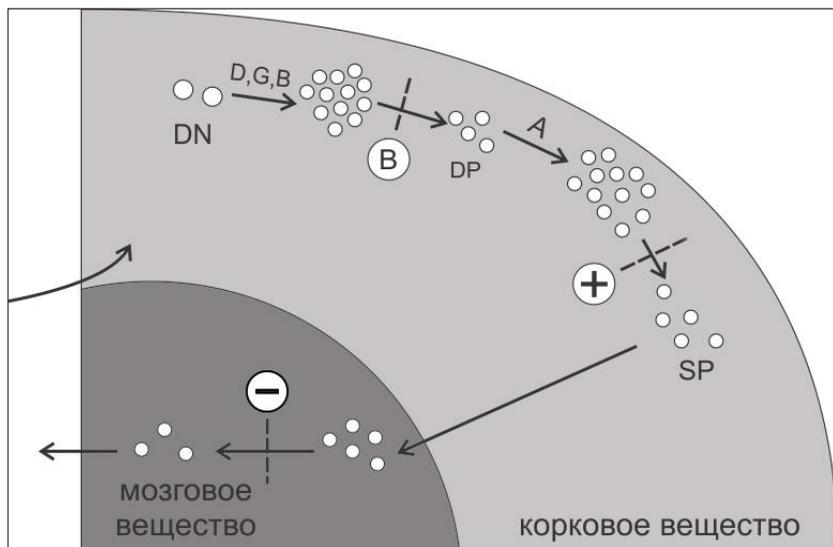


Рис. 27. Созревание Т-клеток в вилочковой железе: DN – дубль-негативные тимоциты; DP – дубль-позитивные тимоциты; SP – монопозитивные тимоциты. Этапы селекции: (B) –  $\beta$ -селекция; (+) – позитивная селекция; (-) – негативная селекция

Предшественники Т-клеток мигрируют в вилочковую железу из костного мозга. На начальном этапе они обозначаются как дубль-негативные (англ. double-negative cells – DN) клетки, не экспрессирующие такие характерные для Т-лимфоцитов поверхностные маркеры, как Т-клеточный рецептор, CD3-комплекс, молекулы CD4 и CD8. В этот период тимоциты активно пролиферируют. Последующая активация белков RAG1 и RAG2 приводит к запуску реаранжировки сегментов генов Т-клеточного рецептора.

Небольшая часть DN-timoцитов (<5%) успешно реаранжирует  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепи рецептора, в то время как основная масса клеток формирует  $\alpha\beta$ -Т-клеточный рецептор. Первым ключевым этапом в созревании  $\alpha\beta$ -timoцитов является успешная перестройка сегментов генов  $\beta$ -цепи. Клетки, экспрессирующие на своей поверхности белковую  $\beta$ -цепь, подвергаются  $\beta$ -селекции. Они формируют пре-Т-клеточный рецепторный комплекс, соединяясь с гликопротеином (33 кДа), известным как пре-Т $\alpha$ -цепь, и группой молекул CD3. Предположительно, такой пре-Т-клеточный рецептор распознает некий лиганд внутри тимуса, что приводит к получению клеткой сигнала на выживание и дальнейшее развитие (в т.ч. подавляет сигнал на перестройку второй аллели  $\beta$ -цепи, индуцирует экспрессию молекул CD4 и CD8, обуславливает пролиферацию). В случае, если реаранжировка  $\beta$ -цепи была произведена некорректно, клетка устраняется путем апоптоза.

Последующая успешная реаранжировка гена  $\alpha$ -цепи обуславливает экспрессию  $\alpha\beta$ -Т-клеточного рецептора. На этом этапе клетки несут на своей поверхности CD4 и CD8 корцепторы и называются дубль-позитивными (англ. double-positive cells – DP). Дубль-позитивные лимфоциты вступают в процесс положительной селекции, взаимодействуя с комплексом пептид-МНС на эпителиальных клетках тимуса. Тимоциты, несущие рецепторы, способные к такому взаимодействию, проходят позитивную селекцию, так как они должны быть способны проводить сигналы, опосредованные связыванием с антигенпрезенти-

рующими клетками. Клетки, не получившие сигнал на выживание и дальнейшее развитие, умирают в течение 3-4 дней. В процессе позитивной селекции тимоциты становятся прекоммитированными развиваться в CD4-позитивную, либо в CD8-позитивную субпопуляцию.

Тимоциты, экспрессирующие на своей поверхности только один из корецепторов (CD4, либо CD8), называются монопозитивными (англ. single positive – SP). Благодаря наличию хемокинового рецептора CCR7 они мигрируют в мозговое вещество вилочковой железы, где подвергаются процессу негативной селекции, в котором из общей популяции устраняются клетки, несущие высокоаффинные рецепторы к аутоантигенам, что предотвращает развитие аутоиммунных процессов. Зрелые неаутореактивные CD4-позитивные и CD8-позитивные Т-клетки покидают тимус и пополняют пул периферических лимфоцитов крови.

Дефекты реаранжировки сегментов генов, кодирующих Т-клеточный рецептор, как и срыв системы передачи сигнала от рецептора к ядру клетки, приводят к смерти Т-клеток в результате провала  $\beta$ -селекции, а также положительной и отрицательной селекций в тимусе. Как следствие, у людей, страдающих от представленных выше дефектов, отсутствуют как CD4-позитивные, так и CD8-позитивные периферические Т-лимфоциты.

## **Усиленный апоптоз иммунных клеток**

### ***Ретикулярный дисгенез***

Следующая большая группа причин развития тяжелого комбинированного иммунодефицита характеризуется усилением апоптоза иммунных клеток. В основе данного нарушения может лежать ретикулярный дисгенез, т.е. дефект стволовых кроветворных клеток у новорожденных. Ретикулярный дисгенез является наиболее тяжелой формой ТКИД. У больных ретикуляр-

ным дисгенезом нарушено кроветворение и лимфопоэз, в костном мозге почти нет клеток-предшественников лейкоцитов, отмечается глубокая панцитопения и недоразвитость лимфоидных органов. На периферии отсутствуют как лимфоциты, так и естественные киллеры (фенотип **T-B-NK<sup>-</sup>**).

В большинстве случаев ретикулярный дисгенез вызван мутацией в гене *AK2* (1p34), кодирующем фермент митохондрий аденилатциклазу 2 (AK2). Фермент AK2 регулирует перенос фосфорильной группы ( $PO_3^{2-}$ ) с АТФ до АМФ и обратно (рис. 28). Неспособность регулировать столь важный аспект энергетического обмена приводит к гибели активно делящихся клеток, в том числе клеток крови.

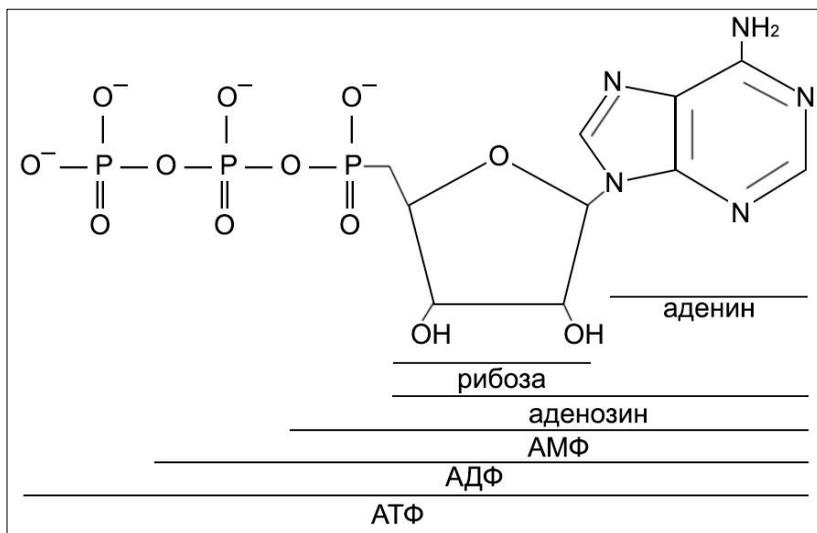


Рис. 28. Химическая структура аденозинтрифосфорной кислоты

Единственным средством лечения ретикулярного дисгенеза является аллогенная трансплантация стволовых клеток крови. Без лечения пациенты умирают от сепсиса в течение нескольких дней после рождения.

## *Аденозиндезаминазная недостаточность*

В основе усиленного апоптоза иммунных клеток и, как следствие, в основе тяжелого комбинированного иммунодефицита может лежать аденозиндезаминазная недостаточность. Данный дефект развивается вследствие аутосомно-рецессивной мутации в гене *ADA* (20q13.11), кодирующем фермент аденозиндезаминазу (*ADA*). Аденозиндезаминаза является важным участником катаболизма аденозина и 2-дезоксаденозина во всех клетках организма. Поэтому помимо ТКИД у пациентов с дефектом *ADA* развиваются аномалии скелета, врожденный гепатит, диабет 1-го типа, аутоиммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия, гипотиреоз, проблемы с легкими, глухота и неврологические аномалии.

В норме аденозин и 2-дезоксаденозин, как и другие рибонуклеозиды и дезоксирибонуклеозиды, необходимы для синтеза нуклеиновых кислот и деления клеток. Однако в высоких концентрациях эти вещества могут быть токсичными. Поэтому избыток рибонуклеозидов и дезоксирибонуклеозидов катаболизируется клеткой до относительно безвредной мочевой кислоты, которая экскретируется в кровь и выводится почками.

Дезоксаденозин и дезоксаденозин монофосфат стоят на пересечении двух путей метаболизма нуклеиновых кислот: анаболического и катаболического (рис. 29). Дезоксаденозин и дезоксаденозин монофосфат принимают участие в синтезе дезоксинуклеозид трифосфатов (*dNTP*), составляющих ДНК, а их избыток подвергается катаболизму и обезвреживается в реакции, индуцируемой аденозиндезаминазой. Без *ADA* весь имеющийся в клетке аденозин включается в синтез дезоксаденозин трифосфата (*dATP*), приводя к его накоплению.

Важно отметить, что *dATP*, накапливаясь, аллостерически ингибирует фермент рибонуклеотидредуктазу. В норме рибонуклеотидредуктаза катализирует образование дезоксирибонуклеотидов из рибонуклеотидов:  $ADP \rightarrow dADP$ ;  $GDP \rightarrow dGDP$ ;  $CDP \rightarrow dCDP$ ;  $UDP \rightarrow dUDP$  (*dTDP* синтезируется с участием

другого фермента – тимидилаткиназы – из дезокситимидин монофосфата). В свою очередь, сформированные под действием рибонуклеотидредуктазы, dNTP используются клетками в синтезе ДНК. Ограничение поступления новых dNTP вследствие отключения рибонуклеотидредуктазы накопившимся dATP препятствует синтезу ДНК, останавливает клеточное деление и приводит к генерализованному апоптозу Т-лимфоцитов и других метаболически активных клеток иммунной системы. Как следствие, у больных с дефектом ADA развивается тяжелый комбинированный иммунодефицит с фенотипом **Т<sup>-</sup>В<sup>-</sup>НК<sup>-</sup>**.

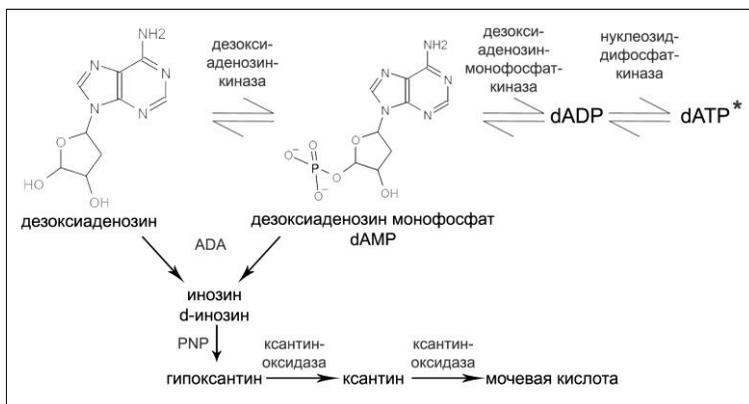


Рис. 29. Нормальный катаболизм и анаболизм нуклеозидов: ADA – аденозиндезаминаза; PNP – пурин-нуклеозид-фосфорилаза; dADP – дезоксиаденозин дифосфат; dATP – дезоксиаденозин трифосфат. Звездочкой (\*) отмечено, что dATP аллостерически угнетает рибонуклеотидредуктазу, необходимую для синтеза нуклеиновых кислот

Возможные способы лечения пациентов с дефектом ADA включают трансплантацию костного мозга от совместимого донора, терапию аутологичными стволовыми клетками или заместительную терапию пегилированной аденозиндезаминазой внутримышечно.

### ***Дефицит пурин-нуклеозид-фосфорилазы***

Тяжелый комбинированный иммунодефицит с фенотипом **Т<sup>+</sup>В<sup>-</sup>НК<sup>-</sup>** может быть вызван также аутосомно-рецессивной мутацией гена *PNP* (14q11.2), кодирующего пурин-нуклеозид-фосфорилазу (PNP). Фермент PNP следует за ADA в пути катаболизма пуринов. Под действием PNP инозин и d-инозин превращаются в гипоксантин, далее метаболизируемый до мочевой кислоты. В отсутствие PNP, как и при дефекте ADA, в клетках пациентов происходит накопление dATP, блокируется синтез ДНК и клеточное деление. Часто у больных с дефицитом PNP развиваются аутоиммунные заболевания и неоплазии.

Лечение дефицита PNP производится путем пересадки костного мозга. Однако успешная трансплантация не избавляет от многих неврологических проблем, в том числе гипертонии, мышечного гипотонуса, нарушения координации и психомоторных задержек.

### **Нарушение передачи сигналов от цитокинов**

#### ***Дефект общей $\gamma$ -цепи (CD132)***

Сцепленная с X-хромосомой форма тяжелого комбинированного иммунодефицита является самой распространенной, составляя 30–40 % от всех случаев заболевания. Данная форма ТКИД связана с мутациями в гене *IL2RG* (Xq13.1), кодирующем последовательность общей  $\gamma$ -цепи рецепторов сразу для нескольких интерлейкинов, а именно: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21. Важно отметить, что рецепторы перечисленных выше цитокинов являются комплексными, то есть состоят не из одной, а из 2-3 цепей (рис. 30). Специфичность и функция рецептора определяется структурой  $\alpha$ -цепи, иногда  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепями. В свою очередь, общая  $\gamma$ -цепь (CD132) вовлечена в передачу сигнала от цитокина в ядро клетки. Именно CD132 связывается с ферментом JAK3 (англ. Janus kinase 3), индуцирующим внутриклеточное сигнализирование.

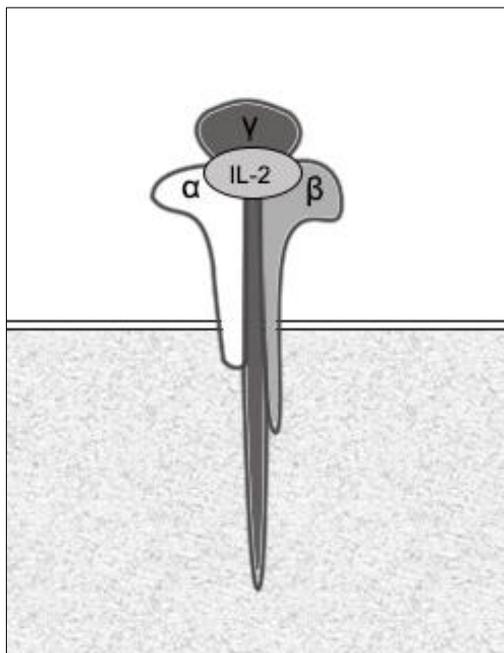


Рис. 30. Структура многокомпонентного рецептора к интерлейкину-2

Общая  $\gamma$ -цепь постоянно экспрессируется клетками-предшественниками лимфоцитов в костном мозге и зрелыми периферическими клетками, в том числе Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами и естественными киллерами. Сигналы, получаемые лимфоцитами через рецепторы, включающие общую  $\gamma$ -цепь, направляют дифференцировку, экспансию, многие эффекторные функции и апоптоз клеток. Критически важными для созревания и выживания Т-лимфоцитов и естественных киллеров являются ИЛ-7 и ИЛ-15. В отсутствие сигналов от этих цитокинов клетки погибают. Вместе с тем В-лимфоциты способны сохранять свою жизнеспособность даже в отсутствие сигналов от любого из цитокинов данной группы. Однако следует отметить, что эффекторные функции В-клеток контролируются ИЛ-21. Поэтому у людей с дефектом общей  $\gamma$ -цепи в

крови нет специфических антител, хотя В-лимфоциты присутствуют в циркуляции. Фенотип ТКИД при дефекте CD132 выглядит следующим образом: **T<sup>+</sup>B<sup>+</sup>NK<sup>-</sup>**.

Трансплантация костного мозга от совместимого донора позволяет многим людям с дефектом общей  $\gamma$ -цепи преодолеть иммунодефицитное состояние. В настоящее время также разрабатываются генетические методы терапии ТКИД: в собственные клетки костного мозга пациентов встраиваются генетические последовательности, кодирующие функциональные цепи CD132.

### *Дефект IL-7Ra (CD127)*

Интерлейкин-7 (ИЛ-7) – цитокин, контролирующий гомеостаз лимфоцитов. Данный интерлейкин продуцируется различными типами клеток, в том числе кератиноцитами кожи, фибробластами стромы костного мозга и лимфоидных органов, эпителиоцитами тимуса, простаты и кишечника. Сигналы, поступающие в иммунные клетки от ИЛ-7, защищают лимфоциты от апоптоза и способствуют их выживанию в течение продолжительного времени. Высокие концентрации ИЛ-7 могут запустить пролиферацию Т-лимфоцитов. Эффективное клеточное деление обеспечивается, в том числе, повышением экспрессии транспортеров глюкозы и, следовательно, увеличением эффективности ее захвата, а также ростом массы митохондрий, что помогает регулировать размер клетки и ее метаболизм. Также ИЛ-7, воздействуя на лимфоидные клетки врожденного иммунитета, принимает участие в развитии лимфоидных органов.

Рецептор к интерлейкину-7 состоит из двух субъединиц: специфической  $\alpha$ -цепи (CD127) и общей  $\gamma$ -цепи (CD132). Специфическая  $\alpha$ -цепь экспрессируется в основном на лимфоцитах, в том числе Т- и В-клетках разной степени зрелости и лимфоидных клетках врожденного иммунитета (англ. innate lymphoid cells – ILC). Молекула CD127 кодируется геном *IL-*

*7Ra* (5p13). Дефект данного гена приводит к неспособности клеток получать сигналы, опосредованные ИЛ-7. Следует отметить, что наиболее значительную роль ИЛ-7 играет в контроле роста и развития Т-лимфоцитов. Поэтому у больных с дефектом в гене *IL-7Ra* отсутствуют периферические Т-клетки, в то время как число В-лимфоцитов и естественных киллеров остается в пределах нормы (фенотип  $T^{-}V^{+}NK^{+}$ ).

### *Дефект Янус-киназы-3*

Фермент JAK-3 участвует в передаче сигнала, поступающего от цитокинов на рецепторы с общей  $\gamma$ -цепью. Зависимость клеток от нормальной работы JAK-3 обусловлена тем, что сами по себе цепи цитокиновых рецепторов не обладают ферментативной активностью и не могут взаимодействовать с компонентами сигнальных путей внутри клетки.

В норме воздействие цитокина на клетку индуцирует сборку комплексного рецептора и активацию ассоциированного с рецепторными цепями фермента JAK-3 (рис. 31). Будучи активированными, Янус-киназы фосфорилируют остатки тирозина на цепях рецептора, создавая тем самым сайты для связывания транскрипционных факторов STAT5 (англ. Signal transducer and activator of transcription 5). Фермент JAK-3 теперь может фосфорилировать находящиеся поблизости молекулы STAT5, что приводит к димеризации последних. Димеры STAT5 способны перемещаться в ядро клетки, где, связываясь с ДНК, индуцируют экспрессию специфичных генов. В рамках иммунной системы JAK-3 экспрессируется в Т-лимфоцитах и естественных киллерах. Поэтому у больных с дефектом гена, кодирующего JAK-3, иммунодефицит характеризуется фенотипом  $T^{-}V^{+}NK^{-}$ .

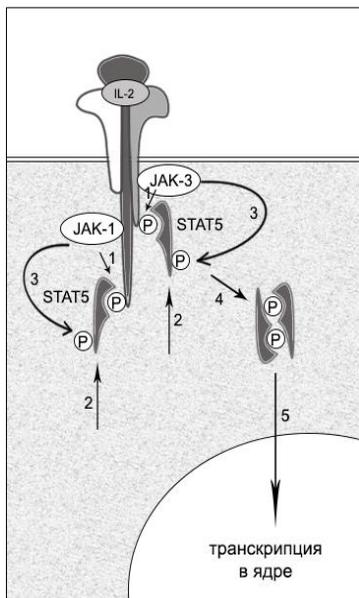


Рис. 31. Передача сигнала от цитокинового рецептора в ядро клетки по JAK-3/STAT5 сигнальному пути:

1 – фосфорилирование цепей рецептора ферментом JAK-3 создает сайт для связывания молекул STAT5; 2 – присоединение STAT5 к цепям рецептора; 3 – фосфорилирование STAT5 ферментами JAK-3 и JAK-1; 4 – димеризация фосфорилированных молекул STAT5; 5 – транслокация димеров STAT5 в ядро клетки

### Нарушение потока кальция

Ионы  $\text{Ca}^{2+}$  являются универсальными вторичными посредниками (мессенджерами) для всех эукариотических клеток. В отличие от первичных посредников – внеклеточных сигнальных агентов – вторичные посредники представляют собой физиологически активные регуляторные молекулы, действующие внутри клетки. Находясь в цитоплазме, ионы  $\text{Ca}^{2+}$  могут напрямую связываться с регуляторными белками или косвенно влиять на активность множества ферментов. Увеличение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме клетки может приводить к сокращению мышц, секреции нейромедиаторов, увеличению подвижности, росту, делению, апоптозу, и т.д. Всё зависит от

типа клетки и от того, какие именно сигнальные пути будут активированы в присутствии высоких концентраций  $\text{Ca}^{2+}$ .

Изменение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в клетках в ответ на активирующие сигналы происходит благодаря выходу в цитоплазму большого количества ионов, запасенных в хранилищах внутри клетки. В эндоплазматическом ретикулуле, являющемся основным таким резервуаром, концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в 500-10000 раз выше, чем в цитоплазме покоящейся клетки. Поэтому при выходе ионов в цитозоль изменение содержания кальция носит взрывообразный характер и даже получило название «кальциевый взрыв».

Ранее мы уже рассматривали последовательность сигнального пути, способного задействовать ионы  $\text{Ca}^{2+}$  в качестве вторичных посредников (см. раздел «Дефект передачи сигнала от T-клеточного рецептора»). Вкратце: связывание антигена с T-клеточным рецептором инициирует последовательное включение ряда сигнальных белков, в том числе Lck, ZAP-70, LAT, ITK, PLC $\gamma$ 1, PIP $_2$ , IP $_3$  и DAG. Вторичный посредник IP $_3$  мигрирует в эндоплазматический ретикулум, где индуцирует высвобождение большого количества  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоль (рис. 32). Освобожденные ионы связываются с  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимыми ферментами (например, кальмодулином и кальциневрином), которые активируют транскрипционные факторы, запускающие транскрипцию генов в ядре клетки. Экспрессируемые таким образом гены могут участвовать в любом аспекте функциональной активности лимфоцитов.

Ввиду важности  $\text{Ca}^{2+}$  в поддержании функциональной активности клеток, внутриклеточная концентрация этих ионов находится под строгим контролем и включает целую систему сенсоров, насосов и каналов. Основным белком-сенсором кальция является STIM1 (англ. Stromal interaction molecules 1). Этот протеин располагается в эндоплазматическом ретикулуле. Даже небольшое снижение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  заставляет STIM1 перемещаться в специализированные сочленения ЭПР с плазматической мембраной и связываться с ORAI1 (англ. Calcium-release-activated calcium modulator 1). Белок ORAI1 входит в состав CRAC-канала, пропускающего  $\text{Ca}^{2+}$  из внеклеточного пространства внутрь клетки. Поступающие извне ионы  $\text{Ca}^{2+}$  восполняют потраченные запасы ионов и дополнительно активируют сигнальные пути внутри клетки.

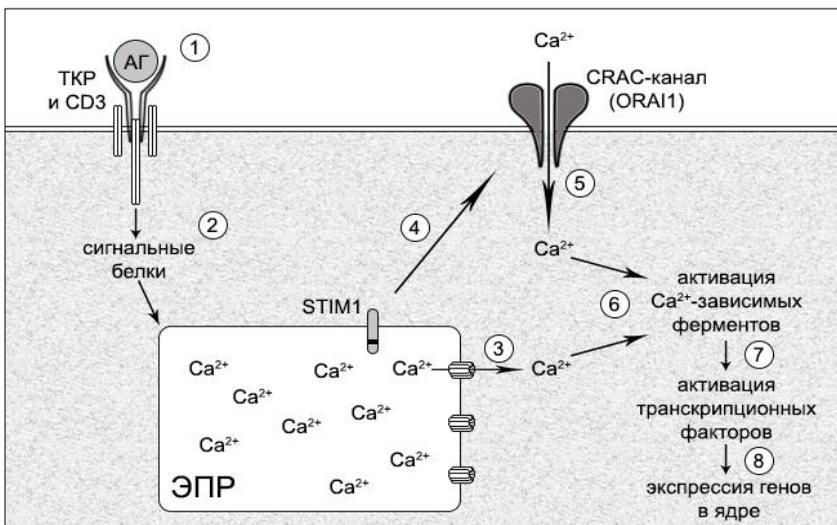


Рис. 32. Общая схема участия ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в передаче внутриклеточных сигналов в Т-лимфоците:

- 1 – презентация специфического антигенного пептида (АГ) Т-клетке через взаимодействие с Т-клеточным рецептором (ТКР);
- 2 – запуск сигнального каскада CD3-комплексом и передача сигнала на внутриклеточные сигнальные белки;
- 3 – выход большого количества ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазму клетки вследствие взаимодействия сигнальных белков со специфическими рецепторами на эндоплазматическом ретикулеуме (ЭПР);
- 4 – регистрация изменения количества ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в ЭПР кальциевым рецептором STIM1 и передача соответствующего сигнала на CRAC-канал;
- 5 – закачивание новых ионов  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь клетки через CRAC-канал;
- 6 – активация цитоплазматических  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых ферментов;
- 7 – активация транскрипционных факторов;
- 8 – запуск экспрессии генов в ядре клетки

Аутосомно-рецессивные мутации в генах, кодирующих STIM1 (11p15.5) и ORA1 (12q24) приводят к развитию тяжелого комбинированного иммунодефицита. Хотя в крови больных присутствуют все разновидности лимфоцитов (фенотип ТКИД  $\text{T}^+\text{B}^+\text{NK}^+$ ), отсутствие белков STIM1 и ORA1 делает нормальный внутриклеточный ток  $\text{Ca}^{2+}$  невозможным. Неспособные

проводить внутриклеточный сигнал лимфоциты не могут синтезировать РНК, пролиферировать, формировать иммунологические синапсы, продуцировать цитокины. Другими словами эти лимфоциты не способны выполнять свои функции. Более того, ионы  $\text{Ca}^{2+}$  служат в качестве вторичного посредника не только в клетках иммунной системы, но и в других клетках организма. Поэтому у больных с нарушенным током  $\text{Ca}^{2+}$  помимо тяжелого комбинированного иммунодефицита наблюдаются нарушения формирования мышечной ткани и эктодермальная дисплазия (проблемы с зубами, ногтями и волосами).

## ДЕФИЦИТ МОЛЕКУЛ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

Т-лимфоциты являются частью адаптивного звена иммунной системы. Эти клетки представлены двумя популяциями: CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами (Т-хелперами) и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами (Т-киллерами). Функция Т-клеток, экспрессирующих коактивационную молекулу CD4, состоит в регуляции иммунного ответа. Сигналы от CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, получаемые клетками врожденного и приобретенного иммунитета, способствуют их активации, пролиферации и миграции, индуцируют продукцию цитокинов и антител, или, напротив, угнетают эффекторные функции иммунных клеток. Вторая популяция Т-лимфоцитов – CD8<sup>+</sup> Т-клетки – избавляет организм от внутриклеточных патогенов: вирусов, внутриклеточных бактерий и паразитов. Также CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты убивают клетки, претерпевшие раковую трансформацию. Следует отметить, что и CD4<sup>+</sup> Т-клетки, и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты активируются и проявляют свою функциональную активность только в ответ на антиген. Антигены присутствуют в ядре и цитоплазме окружающих Т-лимфоциты клеток, они есть на клеточных поверхностях и даже в межклеточной жидкости. В этой связи особенно остро встает вопрос о том, как именно Т-лимфоциты фильтруют сигналы от окружающих их антигенов. Более того, как CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты без возможности заглянуть внутрь объектов, проводят поиск зараженных клеток?

Ответом на озвученные вопросы стали открытые в 1958 году Жаном Доссе, Барухом Бенасеррафом и Джорджем Снеллом антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС, англ. Major histocompatibility complex) или белки человеческого лейкоцитарного антигена (HLA, англ. Human leucocyte antigen). Функция белков главного комплекса гистосовместимости состоит в презентации Т-лимфоцитам любых антигенов, присутствующих внутри клеток. В этот список входят как собственные белки клеток, так и протеины, принадлежащие вторгнувшимся в клетку патогенам

## **Основные классы молекул главного комплекса гистосовместимости**

Существует два основных класса МНС-антигенов. Молекула МНС I класса состоит из одной полипептидной  $\alpha$ -цепи, связанной с небольшим инвариантным белком –  $\beta 2$ -микроглобулином. Антигены МНС I класса экспрессируются всеми ядерными клетками человеческого организма, т.е. всеми клетками, кроме эритроцитов. В составе МНС I класса, в основном, презентуются эндогенно синтезируемые пептиды. Другими словами, с использованием этих молекул все клетки организма демонстрируют иммуноцитам присутствующие внутри них пептиды (собственные и принадлежащие патогенам). Воспринимаемыми элементами в случае презентации антигенов в составе МНС I класса являются  $CD8^+$  Т-лимфоциты. Цитотоксические Т-клетки проводят мониторинг презентуемых пептидов на предмет присутствия чужеродных белков. В случае обнаружения таковых, Т-киллер уничтожает зараженную клетку.

Молекулы МНС II класса состоят из двух полноценных полипептидных цепей:  $\alpha$  и  $\beta$ . Они экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках (макрофагах, дендроцитах, В-лимфоцитах) и активированных Т-лимфоцитах. В составе МНС II класса презентуются пептиды, попавшие в клетку в ходе эндоцитоза: например, фрагменты объектов, поглощенных путем фагоцитоза. Воспринимаемыми элементами в ходе презентации служат  $CD4^+$  Т-лимфоциты. Распознавая пептиды, представляемые антигенпрезентирующими клетками, Т-хелперы активируются, пролиферируют, дифференцируются и становятся ключевыми участниками иммунного ответа.

И  $CD4^+$  Т-клетки, и  $CD8^+$  Т-лимфоциты могут распознавать антигены только в составе молекул МНС (рис. 33). Помимо самого антигена Т-клеточный рецептор взаимодействует непосредственно с презентующими молекулами, проверяя антигенпрезентирующие клетки на предмет совместимости (МНС-рестрикция). Чужеродные антигенпрезентирующие клетки, поступившие в организм, например, в результате пересадки

костного мозга от частично сопоставимого донора, не смогут эффективно взаимодействовать с Т-клеточными рецепторами и передавать активирующие сигналы Т-лимфоцитам. Более того, необходимым условием для активации Т-клетки является сигнал, получаемый в результате связывания коактивационной молекулы (CD4 или CD8) с цепью МНС. Сайт для связывания гликопротеина CD8 расположен на  $\alpha$ -цепи молекулы МНС I класса, но отсутствует на цепях МНС II класса. Напротив, сайт для связывания молекулы CD4 присутствует только на МНС II класса. Эта особенность определяет специфичность взаимодействия отдельных популяций Т-клеток с определенными молекулами главного комплекса гистосовместимости: Т-киллеров – с МНС I класса; Т-хелперов – с МНС II класса.

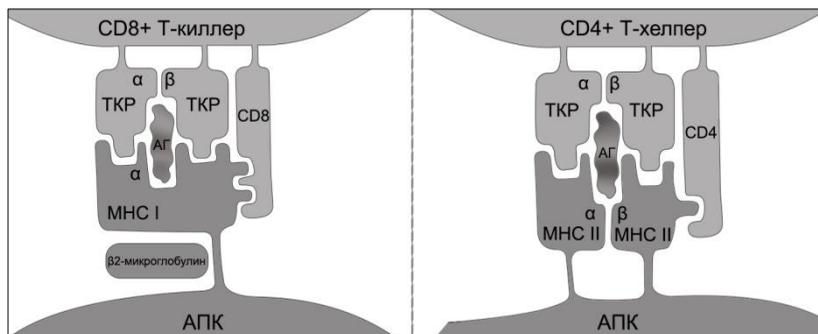


Рис. 33. Схема презентации антигенов в составе молекул главного комплекса гистосовместимости Т-лимфоцитам: МНС – главный комплекс гистосовместимости; ТКР – Т-клеточный рецептор

### Генетика и полиморфизм молекул главного комплекса гистосовместимости

У человека гены, кодирующие МНС/HLA, располагаются на коротком плече 6 хромосомы (6p21.3). В составе этого комплекса принято выделять три области, которые кодируют основные классы молекул главного комплекса гистосовместимости: кластер, кодирующий МНС I класса; кластер, кодирующий МНС II класса; и кластер, кодирующий МНС III класса (рис. 34). Гены, кодирующие МНС II класса, находятся ближе к центро-

мере хромосомы; МНС I класса – дальше от центромеры. Между ними расположены гены, кодирующие МНС III класса. Следует отметить, что гены из данной области не имеют прямого отношения к молекулам МНС (название дано кластеру только из-за его расположения). В регионе МНС III класса кодируются компоненты комплемента, белки теплового шока, цитокины и другие функциональные молекулы.

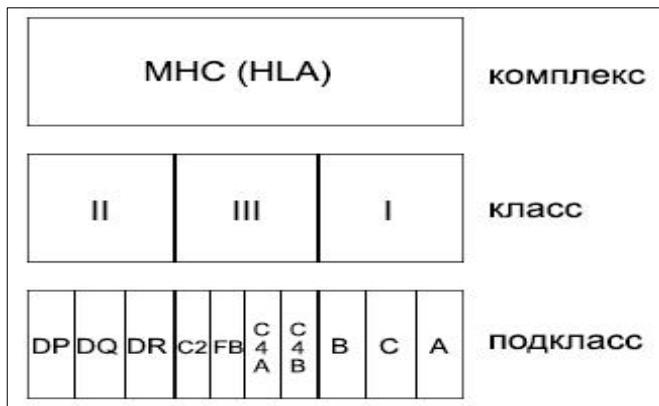


Рис. 34. Общая схема расположения генов, кодирующих классы и подклассы антигенов главного комплекса гистосовместимости

Молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса содержат в своем составе несколько подклассов: HLA-A, HLA-B и HLA-C. В каждом подклассе выделяют множество аллелей. Так известно более 3900 аллелей HLA-A; более 4700 аллелей HLA-B и более 3500 аллелей HLA-C. Продукт каждой аллели ( $\alpha$ -цепь МНС I класса) имеет отличную от других аминокислотную последовательность. Гены HLA наследуются и экспрессируются кодоминантно, т.е. в фенотипе реализуются варианты молекул, унаследованные от обоих родителей (рис. 35). Таким образом, на одной клетке могут одновременно находиться продукты 6 аллелей генов МНС I класса (3 от матери и 3 от отца).

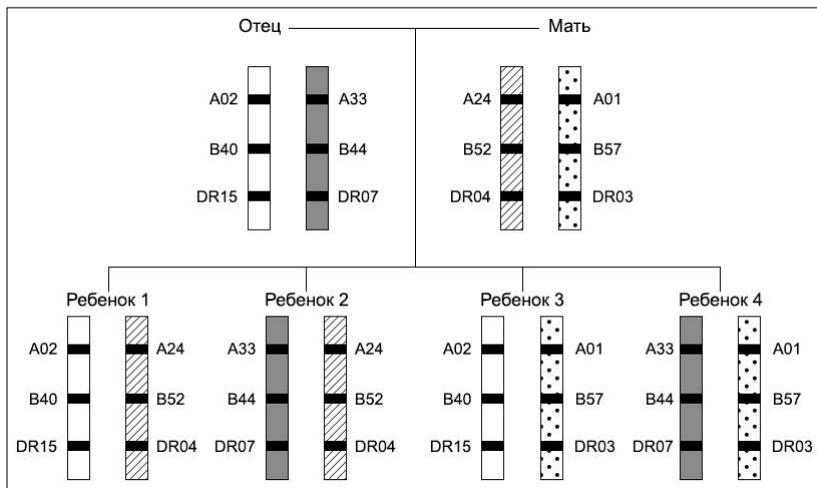


Рис. 35. Пример кодоминантного наследования различных аллелей человеческого лейкоцитарного антигена

Молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса также содержат в своем составе три подкласса: HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR. Каждый подкласс представлен большим количеством разнообразных аллелей. Так, например, насчитывается 78 аллелей HLA-DQA1 и 1079 аллелей HLA-DQB1; 7 аллелей HLA-DRA1 и 2311 аллелей HLA-DRB1; и т.д. Разработка новых методов генетического анализа позволяет обнаруживать новые варианты, поэтому число известных аллелей из года в год увеличивается. Следует отметить, что количество вариантов мембранных молекул МНС II класса велико не только из-за кодоминантной экспрессии (как у МНС I класса). Дополнительное разнообразие обеспечивается возможностью образовывать комбинации из родительских  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей, кодируемых одноименными регионами. При этом на одной клетке может одновременно экспрессироваться до 12 различных молекул МНС II класса.

Гены МНС обладают высоким уровнем полиморфизма. Число возможных комбинаций молекул МНС I класса превышает десятки миллионов, МНС II класса – триллион. С учетом двух классов МНС возможное число комбинаций в миллиард раз

превышает население Земли. Таким образом, каждый человек на планете (за исключением однойцевых близнецов) имеет уникальный набор молекул МНС.

Важно отметить, что различия в аминокислотных последовательностях цепей МНС определяют возможность этих молекул презентировать те или иные пептиды. Смотря на общую формулу строения аминокислот (рис. 36), легко вспомнить о том, что помимо кислотной и основной групп,  $\alpha$ -аминокислоты включают в свой состав радикал (R), который не участвует в образовании пептидной связи при синтезе белка, но определяет свойства аминокислоты. Радикалы отличаются друг от друга химической природой, в зависимости от которой различают 5 классов аминокислот: неполярные (гидрофобные), полярные (гидрофильные), ароматические (большой частью неполярные), отрицательно заряженные и положительно заряженные. Радикалы, дающие заряд аминокислотам, входящим в состав цепей главного комплекса гистосовместимости, определяют, какие именно пептиды могут быть связаны с молекулами МНС и представлены Т-лимфоцитам.

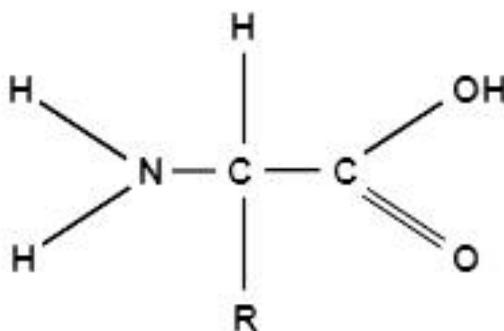
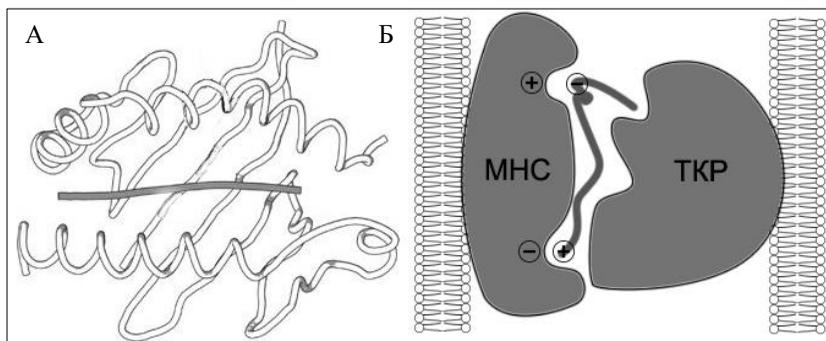


Рис. 36. Общая схема строения альфа-аминокислот:  
R – радикал, входящий в состав аминокислоты

Участок МНС, аффинно связывающий фрагмент антигена (пептид длиной 8-10 аминокислот для МНС I или 13-18 аминокислот для МНС II), представляет собой «платфор-

му», образованную  $\beta$ -складчатой структурой, окаймленную двумя  $\alpha$ -спиралями, разделенными глубокой бороздой (рис. 37). Короткий пептид помещается в формируемый МНС карман и закрепляется там, связываясь с так называемыми «якорными аминокислотами». Закрепление происходит посредством нековалентных взаимодействий: положительно заряженные аминокислоты пептида связываются с отрицательно заряженными якорными аминокислотами МНС и наоборот (рис. 37). В случае если заряды ключевых аминокислот пептида и якорных аминокислот совпадают, закрепление и презентация фрагмента антигена становятся невозможными. Именно поэтому у каждой аллели МНС есть свои «предпочтения» при презентации пептидов. Важно отметить, что некоторые аллели МНС могут «предпочитать» связывать и презентировать аутоантигены или аллергены (табл. 4). Эта особенность является основой для генетической предрасположенности к развитию аутоиммунных и аллергических заболеваний.



Рису. 37. Схема строения антигенсвязывающего кармана молекулы главного комплекса гистосовместимости: А – вид сверху; Б – вид сбоку. ТКР – Т-клеточный рецептор; МНС – главный комплекс гистосовместимости

Таблица 4

Ассоциации некоторых аутоиммунных заболеваний с отдельными аллелями главного комплекса гистосовместимости

Заболевания	Ассоциированная аллель МНС	Класс МНС
Ревматоидный артрит	HLA-DRB1: AA 11, 13, 71, 74	II
	HLA-DRB1: AA 11, 57, 74	II
	HLA-DRB1: AA 11, 71, 74	II
Целиакия	HLA-DQA1: AA 25 и 47; HLA-DQB1: AA 57 и 74	II
Псориаз	HLA-C*06:02	I
Анкилозирующий спондилит	HLA-B*27:02 и B*27:05	I
Системная красная волчанка	HLA-DRB1 AA 11, 12, 26	II
	HLA-DRB1*15:01-HLA-DQB1*06:02	II
	DRB1*0301	II
	HLA-DRB1 AA 13, 11; HLA-DRB1*15:01-HLA-DQB1*06:02	II
Диабет 1-го типа	HLA-DQ $\beta$ 1 57; HLA-DR $\beta$ 1 13; HLA-DR $\beta$ 1 71	II
	DRB1, DQB1	II
Рассеянный склероз	HLA-DRB1*15:01	II
	HLA-DRB1*15:01	II
Болезнь Крона	HLA-DRB1*01:03	II
Язвенный колит	rs6927022(HLA-DQA1); HLA-DRB1*01:03	II
Базедова болезнь	HLA-DPB1 AA35, AA55, DPB1*05:01	II
Дерматомиозит	HLA-DPB1*17	II

Важно отметить, что некоторые инфекции могут послужить триггерами (спусковыми крючками) для развития аутоиммунных заболеваний. Эта ситуация может быть опосредована несколькими особенностями взаимодействия Т-клетки, антигена и МНС на антигенпрезентирующей клетке. Пептиды некоторых патогенов могут частично мимикрировать пептиды собственного организма. Эта молекулярная мимикрия приводит к активации аутореактивных Т-клеток в условиях инфекционного процесса. Более того, некоторые бактериальные протеины и их эпитопы экспрессируются в определенных тканях человеческого организма. Вероятно, гены этих белков стали частью нашего

генома в результате горизонтального переноса. Экспрессия таких белков в здоровом организме не приводит к спонтанному развитию аутоиммунных заболеваний. Однако инфекция, вызванная микроорганизмом, несущим данный протеин, приведет к активации клеток врожденного иммунитета и специфических лимфоцитов, которые будут атаковать не только патоген, но и ткани собственного организма. Примером триггеров служат стрептококки, инфицирующие горло и мочевыводящие пути. Стрептококковая инфекция значительно повышает риск болезни сердца.

### Основные пути презентации антигенов

Презентируемые Т-лимфоцитам антигены могут производиться внутри самих клеток или поступать извне в результате эндоцитоза. В своей нативной форме антигены представляют собой крупные, чаще всего белковые молекулы. Для презентации Т-лимфоцитам они расщепляются на короткие пептиды и прикрепляются к цепям МНС. При этом механизм расщепления белков эндогенной и экзогенной природы существенно отличается.

Белки, синтезируемые внутри клетки, расщепляются, проходя по «протеасомальному пути». В рамках этого пути белки поступают в протеасому – крупный белковый комплекс, похожий на полую трубу (рис. 38) – где подвергаются протеолизу до пептидов и аминокислот.

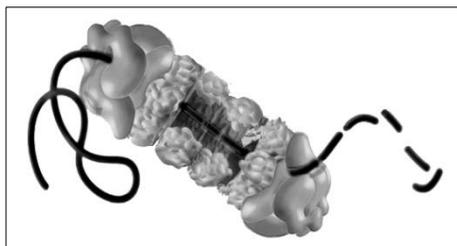


Рис. 38. Общая схема расщепления белков в протеасоме: полая трубка – протеасома; черная линия – белок, расщепляемый на пептиды и аминокислоты

Небольшая часть получившихся пептидов (не более 1 %) транспортируется из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум специальными молекулами-загрузчиками, такими как белок ТАР. В непосредственной близости от места поступления антигенов в ЭПР расположены свободные молекулы МНС I класса, соединенные с пептид-загружающим комплексом (тапасин, кальретикулин, ERp57, и т.д.). Вместе эти белки помещают пептид в антигенсвязывающий карман молекулы МНС I класса, после чего полноценные антигенпрезентирующие комплексы поступают в аппарат Гольджи и, в составе секреторных пузырьков, транспортируются к поверхности клетки. Встраиваясь в клеточную мембрану, молекулы МНС I класса презентуют входящие в их состав пептиды CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитам. Упрощенная схема протеасомального пути презентации антигенов в составе молекул МНС I класса представлена на рис. 39.

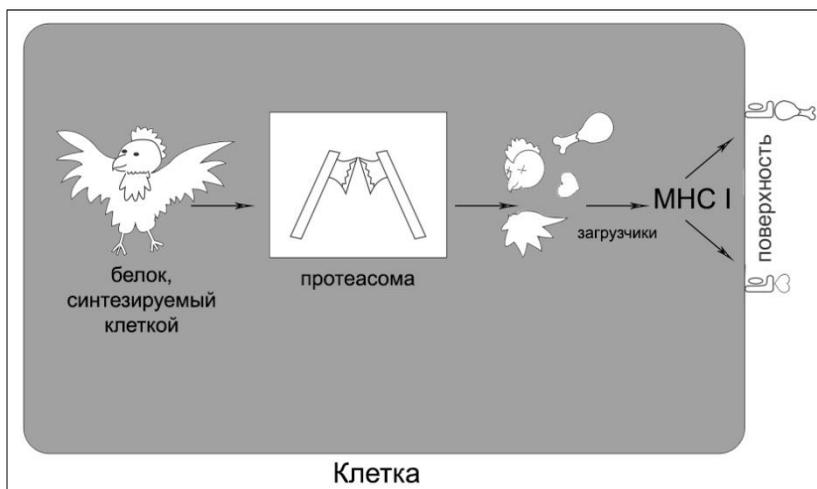


Рис. 39. Схема протеасомального расщепления и презентации эндогенных пептидов в составе молекул главного комплекса гистосовместимости I класса

Поглощенные в процессе эндоцитоза антигены расщепляются с использованием «эндосомального пути». В профессиональных антигенпрезентирующих клетках (макрофагах, дендро-

цитах и В-лимфоцитах) поглощенные антигены поступают в эндосому (рис. 40). В эндосоме белки расщепляются с образованием пептидов. В стенке эндосомы присутствуют свободные молекулы МНС II класса, которые могут связать продуцируемые экзогенные пептиды. Эндосома, содержащая «загруженные» молекулы МНС, направляется к поверхности клетки, где, сливаясь с мембраной, делает свое содержимое доступным для окружающих иммунных клеток, в частности CD4+ Т-лимфоцитов.

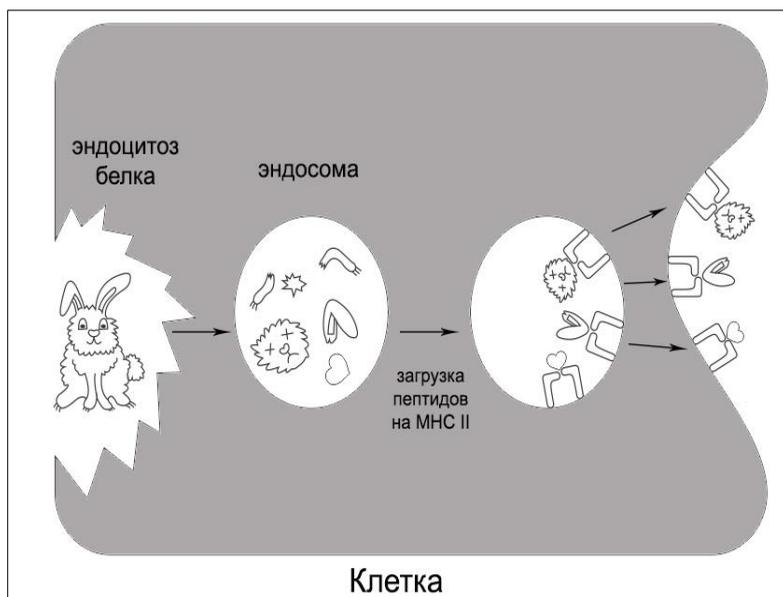


Рис. 40. Схема эндосомального расщепления и презентации экзогенных пептидов в составе молекул главного комплекса гистосовместимости II класса

Следует отметить, что молекулы МНС играют колоссально важную роль в процессе созревания Т-лимфоцитов в вилочковой железе. Первая встреча тимоцитов с этими молекулами происходит в процессе положительной селекции, в ходе которой сформированный случайным образом Т-клеточный рецептор проверяется на способность взаимодей-

ствовать с антигенами главного комплекса гистосовместимости и проводить сигнал внутрь клетки.

Тимоциты, неспособные взаимодействовать с молекулами МНС (сформированная связь должна достигать порогового уровня аффинности), удаляются из тимуса в ходе позитивной селекции. Тимоциты, формирующие высокоаффинные связи с собственными пептидами, презентированными в составе молекул МНС, удаляются из организма в ходе негативной селекции. Выживают лишь те Т-клетки, которые способны взаимодействовать с молекулами МНС собственного организма, но слабо реагируют на аутоантигены (рис. 41).

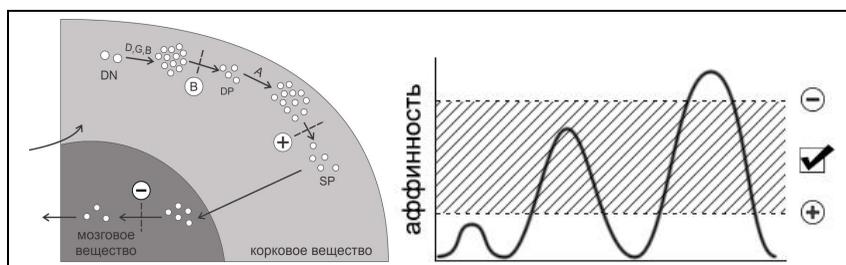


Рис. 41. Позитивная и негативная селекции тимоцитов в вилочковой железе: (+) – позитивная селекция; (-) – негативная селекция

### Синдром «голых» лимфоцитов I типа

Аутосомно-рецессивные мутации генов, кодирующих белки TAP1, TAP2 или тапасин, могут привести к развитию первичного иммунодефицита, известного как синдром «голых» лимфоцитов I типа. Перечисленные белки участвуют в транспортировке процессированных в протеасоме пептидов из цитоплазмы клетки в эндоплазматический ретикулум, а также в загрузке перемещенных пептидов в антигенсвязывающий карман молекулы МНС I класса. В отсутствие TAP1, TAP2 или тапасина молекулы МНС I не могут быть загружены соответствующими пептидами и не выходят в аппарат Гольджи для последую-

щей экспрессии. В связи с этим у пациентов наблюдается сильное (в 30–100 раз) снижение числа молекул МНС I класса на поверхности ядерных клеток. Мутации в генах, кодирующих белки TAP1, TAP2 или тапасин чаще всего проявляются у людей, гомозиготных по HLA. Единообразие молекул главного комплекса гистосовместимости зачастую является следствием близкородственного (между двоюродными братьями и сестрами) брака родителей больного.

Больные синдромом «голых» лимфоцитов I типа в основном доживают до зрелого возраста. В детстве, после латентного – без серьезных проблем со здоровьем – периода длиной в 4–7 лет у пациентов начинают появляться рецидивирующие хронические вирусные и бактериальные инфекции верхних дыхательных путей (гнойный ринит, пансинусит, отит среднего уха). Часто в носовой полости обнаруживаются полипы. Спустя несколько лет инфекции распространяются на нижние дыхательные пути (бронхит, капиллярный бронхит, бактериальная пневмония, бронхоэктатическая болезнь). Патогенными микроорганизмами обычно являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Хронические бактериальные инфекции и бронхоэктатическая болезнь могут постепенно привести к дыхательной недостаточности и смерти больного.

Частым проявлением синдрома являются кожные изъязвления, которые могут впервые появиться как в детском, так и в зрелом возрасте. Некротизирующие гранулематозные поражения развиваются из небольшой пустулы или подкожного узелка и прогрессируют, расширяясь и изъязвляясь. Наиболее вероятным механизмом их развития является накопление естественных киллеров в зонах проникновения инфекционных агентов. Неконтролируемая сигналами от молекул МНС I класса, активность естественных киллеров приводит к появлению зон постоянного воспаления.

Интересно отметить, что у пациентов с синдромом «голых» лимфоцитов I типа обычно не развиваются тяжелые вирусные инфекции. Это несоответствие может быть объяснено эффективной работой гуморального звена иммунной системы.

### Синдром «голых» лимфоцитов II типа

Молекулы МНС II класса играют критически важную роль в презентации антигенов. В отсутствие этих молекул развивается первичный иммунодефицит, названный синдромом «голых» лимфоцитов II типа. Болезнь развивается вследствие мутаций в одном из четырех генов, кодирующих белки, которые регулируют экспрессию цепей МНС II класса. Две трети всех зарегистрированных случаев синдрома «голых» лимфоцитов II типа были следствием мутаций в гене *RFXANK*. Также причиной болезни могут стать мутации в генах *CIITA*, *RFX5* и *RFXAP*. Продукты большинства перечисленных генов являются субъединицами RFX комплекса, который регулирует транскрипцию генов МНС II класса, связываясь непосредственно с их промотерами.

Синдром «голых» лимфоцитов II типа является заболеванием, нарушающим работу как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. В отсутствие МНС II класса возникает дефект развития CD4+ Т-лимфоцитов в вилочковой железе. Поэтому у больных можно обнаружить дефицит периферических CD4+ Т-клеток. В отсутствие Т-хелперов становится невозможной кооперация Т- и В-лимфоцитов, а следовательно, В-клетки не получают сигналы, необходимые для эффективной продукции антител. В связи с этим одним из проявлений синдрома может быть выраженная гипогаммаглобулинемия.

Чаще всего заболевание проявляется в раннем детском возрасте в виде повторяющихся бактериальных, вирусных и грибковых инфекций. По причине непрекращающихся заболеваний большинство пациентов умирает в возрасте младше четы-

рех лет. Однако описаны случаи менее выраженного проявления нарушений, вызванных дефицитом МНС II класса (диагноз поставлен пациенту только в 15 лет).

### **Комбинированный дефицит молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов**

В случае комбинированного иммунодефицита снижение поверхностной экспрессии молекул МНС I класса происходит одновременно со снижением количества экспрессируемых антигенов МНС II класса. Вероятно, снижение уровня экспрессии молекул HLA I класса является прямым следствием мутаций комплекса RFX, который, как уже было сказано ранее, регулирует транскрипцию генов молекул HLA II класса. Это связано с тем, что  $\alpha$ -цепь МНС I класса и  $\beta 2$ -микроглобулин содержат мотивы, связывающие несколько субъединиц комплекса RFX.

Дефекты клеточного и гуморального иммунитета, развивающиеся вследствие комбинированного дефицита МНС I и II классов, ассоциированы с экстремально высокой склонностью пациентов к развитию вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций уже в ранние годы жизни.

## БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Первой ступенью защиты от бактериальных инфекций служат естественные, пассивные барьеры. Эпидермис – наружный эпителиальный слой кожи – эффективный физический барьер, предотвращающий проникновение патогенов. Поверхность кожи сухая и слабокислая (рН 5–6), что создает неблагоприятную среду для развития бактериальной инфекции. Слизистые оболочки также являются барьерной структурой: в слизи растворены противомикробные агенты, такие как лизоцим.

При повреждении пассивных барьеров функция защиты от бактерий ложится, в первую очередь, на компоненты врожденного иммунитета. Основными участниками иммунного ответа становятся клетки, широко представленные в тканях и барьерных органах: мастоциты (иное название тучных клеток), дендроциты (или дендритные клетки) и макрофаги. Большое количество паттерн-распознающих рецепторов (PRR) позволяет этим клеткам распознавать потенциальных агрессоров по наличию PAMP (молекулярные паттерны, ассоциированные с патогеном) и/или DAMP (молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью). Связывание PRR с соответствующими лигандами запускает в клетках врожденного иммунитета целый каскад провоспалительных реакций. Так секреция факторов воспаления приводит к развитию локальных воспалительных реакции: покраснения (*rubor*), припухлости или отека (*tumor*), жара или повышения местной температуры (*color*), боли (*dolor*). Эти основные признаки местного воспаления были описаны еще римским ученым Авлом Цельсом в трактате “О медицине”. Позже другой римский врач и естествоиспытатель Клавдий Гален добавил пятый признак – нарушение функции (*functio laesa*). Все пять воспалительных реакций определяются аутокринным (на саму клетку) и паракринным (на соседнюю клетку) действием всего нескольких групп биологически активных веществ.

- Гистамин – биогенный амин. Гистамин вызывает спазм гладких мышц, включая мышцы бронхов; расширяет просвет капилляров; понижает артериальное давление. Застой крови в капиллярах и увеличение проницаемости

их стенок вызывают отёк окружающих тканей и сгущение крови.

- Простагландины – производные арахидоновой кислоты, эйкозаноиды. Являются физиологически активными веществами липидного происхождения. Простагландины расширяют просветы сосудов, увеличивают их проницаемость и ингибируют агрегацию тромбоцитов. Это облегчает выход клеточных элементов из сосудистого русла в зону воспаления. Также простагландины увеличивают чувствительность ноцицептивных рецепторов к медиаторам боли.
- Лейкотриены – производные арахидоновой кислоты, эйкозаноиды – вызывают сокращение мышечной ткани бронхов, повышают проницаемость сосудов и являются хемоаттрактантами для нейтрофилов.
- Тромбоксаны – также производные арахидоновой кислоты, эйкозаноиды. Тромбоксаны являются наиболее мощными стимуляторами агрегации тромбоцитов. Более того, тромбоксаны вовлечены в хемоаттракцию и увеличение адгезии лейкоцитов.

Помимо перечисленных факторов воспаления тучные клетки, дендритные клетки и макрофаги, распознавшие PAMP и DAMP в зоне бактериального поражения, выделяют большое количество хемоаттрактантов, привлекающих нейтрофилы и другие лейкоциты в очаг воспаления. Прибывшие на место нейтрофилы фагоцитируют и уничтожают патогены. Для убийства поглощенных бактерий нейтрофилы используют естественные полипептидные антибиотики, входящие в состав собственных гранул:  $\alpha$ -дефензины, кателицидины, катионный белок BPI (бактерицидный протеин, повышающий проницаемость микробной стенки), серпроцидины (эластазу, протеиназу 3, азуроцидин, катепсин G). В антибактериальный арсенал нейтрофилов входят и другие кислороднезависимые факторы, в том числе лизоцим, лактоферрин и витамин B12-связывающий протеин. Более того, нейтрофилы вооружены разнообразными кислородзависимыми факторами, такими как: перекись водорода, гидроксильный радикал, гипохлористая кислота и другие активные

формы кислорода. Таким образом, прибывающие в зону развития воспаления нейтрофилы обладают высоким разрушительным потенциалом. Секретируя содержимое своих гранул в фагосомы, нейтрофилы уничтожают поглощенные патогены. При секреции этих же гранул во внешнюю среду, нейтрофилы могут уничтожать объекты, превышающие их размером и потому не подходящие для фагоцитоза. Однако такая внешняя секреция сопровождается повреждением окружающих тканей и усилением воспаления.

Также в зоне развития воспаления происходит активация системы комплемента. Активация каскада белков запускает сборку мембраноатакующего комплекса, уничтожающего патогены. Некоторые белки системы комплемента служат в качестве опсоинов, облегчающих фагоцитоз и уничтожение проникнувших в организм бактерий. Часть белков, образующихся в ходе активации системы комплемента, функционирует в качестве хемоаттрактантов, привлекающих новые лейкоциты в сайт развития инфекции.

Привлекаемые в зону инфекции и активируемые провоспалительными цитокинами моноциты и макрофаги фагоцитируют патогены и секретируют цитокины, действующие не только локально, но и системно (на удаленные органы или на организм в целом). Так, например, G-CSF, выделяемый макрофагами, мобилизует нейтрофилы и стимулирует их созревание в костном мозге. А воздействие секретируемого макрофагами цитокина MIP-1 (англ. macrophage inflammatory protein-1) на гипоталамус приводит к повышению температуры тела.

Компоненты врожденного иммунитета активируются и запускают развитие иммунного ответа сразу же после распознавания PAMP или DAMP. Часто они самостоятельно справляются с вторгнувшимися в организм патогенами и на этом иммунный ответ заканчивается. Макрофаги фагоцитируют погибшие в ходе воспалительной реакции клетки. Запускается регенерация поврежденных тканей. Однако если компоненты врожденного иммунитета не сумели сдержать инфекцию, для защиты организма активируется система адаптивного иммунитета. В этом случае роль врожденного иммунитета сводится к тому, чтобы

сдерживать развитие инфекции до прибытия основных эффекторов адаптивного иммунитета в зону проникновения бактерий.

Дендритные клетки, фагоцитировавшие патогены направляются в дренирующие лимфоузлы, где презентуют антигены Т-лимфоцитам. Наивные Т-клетки и Т-клетки памяти, несущие специфические рецепторы, активируются, пролиферируют и созревают. Часть клеток, ставших фолликулярными Т-лимфоцитами, направляется на границу В-зависимой зоны лимфоузла для помощи В-лимфоцитам. Другая часть Т-клеток становится эффекторными Т-лимфоцитами и направляется на периферию в зону развития воспаления для борьбы с инфекцией. Эффекторные Т-лимфоциты, экспрессирующие коактивационную молекулу CD8 (Т-киллеры), выполняют цитолитическую функцию, убивая зараженные внутриклеточными агентами клетки. В свою очередь, CD4-позитивные Т-лимфоциты (Т-хелперы) контролируют иммунный ответ через продукцию цитокинов:

- интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) – активирует макрофаги, стимулируя их на борьбу с патогенами;
- фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – стимулирует диapedез лейкоцитов;
- интерлейкин-3 (ИЛ-3) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) – стимулируют костный мозг для увеличения количества продуцируемых моноцитов;
- хемокиновый лиганд 2 (CXCL2) – усиливает хемоаттракцию лейкоцитов в зону развития инфекции.

В это же время в лимфатическом узле В-лимфоциты, специфичные к антигенам, поступающим в лимфоузел с током жидкости и приносимым фагоцитами, также активируются и, презентуя процессированные антигены фолликулярным Т-лимфоцитам, вступают в процесс Т-В-кооперации. При этом взаимодействии В-клетки получают сигналы для запуска пролиферации, созревания, смены класса иммуноглобулинов и продукции антител. Такие В-лимфоциты могут дифференцироваться в короткоживущие эффекторные В-клетки, долгоживущие плазматические клетки или В-клетки памяти. Производимые

В-лимфоцитами антитела, проникая с током крови в зону развития инфекции, связывают и опсонизируют патогены, внося значительный вклад в борьбу с инфекцией.

После уничтожения вторгнувшихся в организм бактерий иммунный ответ завершается. Излишек иммунных клеток погибает путем апоптоза. Фрагменты мертвых патогенов, иммуноцитов и поврежденных тканей фагоцитируются макрофагами. Выжившие Т- и В-лимфоциты, ставшие клетками памяти, еще долго циркулируют между кровью и вторичными лимфоидными органами, чем обеспечивают иммунологическую память и долговременную защиту организма.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ADA – Adenosine Deaminase – фермент аденозиндезаминаза  
AID – Activation-Induced Cytidine Deaminase – фермент цитидиндезаминаза, индуцированная активацией

APE – Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease – фермент апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза

BREC – B-Cell Receptor Excision Circle – эксцизионное кольцо В-клеточного рецептора

CD – Cluster of Differentiation – кластер дифференцировки

DAMP – Danger Associated Molecular Patterns – молекулярные последовательности, ассоциированные с опасностью

dATP – Deoxyadenosine Triphosphate – дезоксиаденозин трифосфат

dCDP – Deoxycytidine Triphosphate – дезоксицитидин трифосфат

dGDP – Deoxyguanosine Triphosphate – дезоксигуанозин трифосфат

DN – Double-Negative – дубль негативные клетки

dNTP – Deoxynucleotide Triphosphates – дезоксинуклеозид трифосфаты

DP – Double-Positive – дубль-позитивные клетки

dTDP – Deoxythymidine Triphosphate – дезокситимидин трифосфат

dUDP – Deoxyuridine Triphosphate – дезоксиуридин трифосфат

FcR – рецептор, распознающий Fc-фрагмент иммуноглобулина

HIGM – Hyper-Immunoglobulin M Syndrome – Гипер-IgM синдром

HLA – Human Leucocyte Antigen – человеческий лейкоцитарный антиген

H-цепи – Heavy – тяжелые цепи иммуноглобулинов

Ig – immunoglobulin – иммуноглобулин

ILC – Innate Lymphoid Cells – лимфоидные клетки врожденного иммунитета

ИТАМ – Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif –  
иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив  
JAK – Janus Kinase – Янус-киназа  
L-цепи – Light – легкие цепи иммуноглобулинов  
МНС – Major Histocompatibility Complex – главный ком-  
плекс гистосовместимости  
MMR – Mismatch Repair – система восстановления несо-  
ответствий ДНК  
NHEJ – Non Homologous End Joining – система репарации  
ДНК  
PAMP – Pathogen Associated Molecular Patterns –  
молекулярные последовательности, ассоциированные с  
патогеном  
PKC – Protein Kinase C – протеинкиназа C  
PNP – Purine Nucleoside Phosphorylase –пурин-нуклеозид-  
фосфорилаза  
PRR – Pattern Recognizing Receptor – паттерн-  
распознающие рецепторы  
RSS – Recombination Signal Sequences – рекомбинацион-  
ные сигнальные последовательности  
SCID – Severe Combined Immune Deficiency – тяжелый  
комбинированный иммунодефицит  
SP – Single-Positive – монопозитивные клетки  
TdT – Terminal Deoxynucleotidyl Transferase – фермент  
терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза  
TREC – T-Cell Receptor Excision Circle – эксцизионное  
кольцо Т-клеточного рецептора  
UNG – Uracil-DNA Glycosylase – фермент урацил-ДНК-  
гликозилаза  
АТФ – аденозин трифосфат  
ИЛ – интерлейкин  
ТКИД – тяжелый комбинированный иммунодефицит  
ТКР – Т-клеточный рецептор  
ЭПР – эндоплазматический ретикулум

## СПИСОК ТЕРМИНОВ

**Антиген** – любая молекула, которая специфично связывается с антителом. Могут быть внешнего и внутреннего происхождения. Все антигены могут связываться с антителами, но не все могут вызвать иммунный ответ. Антиген, способный вызывать иммунный ответ организма, называют иммуногеном.

**Антитела (иммуноглобулины, Ig)** – особый класс гликопротеинов. Формируются В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Избирательно связываются с конкретными видами молекул. На поверхности В-лимфоцитов присутствуют в виде мембраносвязанных рецепторов, в сыворотке крови и тканевой жидкости – в виде растворимых молекул. Используются иммунной системой для идентификации и нейтрализации чужеродных агентов, вызывают специфический иммунный ответ.

**Иммунитет** – феномен защиты организма от биологически опасных макромолекул и живых объектов.

**Иммунная система** – совокупность структурных элементов и процессов, обеспечивающих защиту организма от биологической агрессии.

**Иммунный ответ** – совокупность реакций иммунной системы в ответ на внедрение чужеродных и/или потенциально опасных веществ.

**Интерлейкины** – подсемейство цитокинов, образующихся внутри иммунной системы (иммуноцитами) и регулирующих ее же функции.

**Кластер дифференцировки (CD, англ. cluster of differentiation)** – номенклатура антигенов лейкоцитов. Список CD-антигенов, внесённых в номенклатуру, постоянно пополняется и в настоящее время содержит более 350 наименований.

**Клеточный рецептор** – молекула на поверхности клетки, клеточных органелл или растворенная в цитоплазме, которая может специфично реагировать на молекулы определенного хи-

мического вещества и передавать сигнал внутрь клетки или клеточной органеллы.

**Лиганд** – вещество, специфически соединяющееся с рецептором.

**Опсонины** – любые вещества, способствующие связыванию бактерий и корпускулярных антигенов фагоцитами (например, макрофагами) и последующему их фагоцитозу.

**Периферические органы иммунной системы** – селезенка, лимфатические узлы, скопления лимфоидной ткани под слизистыми поверхностями желудочно-кишечного, дыхательного, мочеполового трактов.

**Презентация антигена** – процесс, в ходе которого компоненты системы врождённого иммунитета стимулируют иммунный ответ системы приобретённого иммунитета путём представления (презентации) захваченного ими антигена клеткам адаптивного иммунитета.

**Хемокины** – цитокины, ответственные за направление миграции клеток.

**Центральные органы иммунной системы** – органы, где происходит формирование и созревание иммуноцитов: костный мозг, вилочковая железа (тимус) и сумка Фабрициуса (есть только у птиц).

**Цитокины** – белковые продукты клеток, секретируемые во внеклеточное пространство. Образуются почти всеми клетками организма. Регулируют дифференцировку и созревание многих иммунокомпетентных клеток, поддерживают их пролиферацию, направляют миграцию, контролируют продукцию антител и цитотоксическую активность, определяют интенсивность и продолжительность иммунного ответа.

**Экспрессия генов** – процесс, в ходе которого наследственная информация гена преобразуется в функциональный продукт (РНК или белок).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Черешнев В.А., Шмагель К.В. Иммунология: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. – М. НП «Центр стратегического партнерства», 2014. – 520 с.

Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А., и др. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте: моногр. – Ижевск ООО «Принт», 2018. – 175 с.

Кузнецова М.А., Кондратенко И.В., Бологов А.А. Гипер-IGM синдромы (ЛЕКЦИЯ) // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2005. – Т.4, №3–4. – С. 80–86.

Резник И.Б., Кузнецова М.А., Пашанов Е.Д., и др. Нарушение иммунного баланса и репертуара антител при генетических и приобретенных дефектах взаимодействия CD40L-CD40 (гипер-IGM синдром) // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2001. – Т.80, №4. – С. 9–14.

Глазкова Д.В., Богословская Е.В., Шипулин Г.А., Покровский В.И. Успехи генной терапии // Терапевтический архив. – 2011. – Т.83, №8. – С. 62–69.

Сермягина И.Г., Тверская С.М., Кондратенко И.В., Балашов Д.Н., Поляков А.В. ДНК-диагностика X-сцепленного тяжелого комбинированного иммунодефицита // Медицинская генетика. – 2006. – Т.5, № 1(43). – С. 31–35.