



АТЛАС

**Р.М. Хаитов
Ф.Ю. Гариб**

ИММУНОЛОГИЯ

2-е издание, обновленное



**Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020**

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Символы клеток и молекул системы иммунитета	9
Предисловие ко второму изданию	10
Предисловие к первому изданию (2010 г.)	12
Глава 1. Врожденный иммунитет.	13
1.1. Общие положения о врожденном иммунитете	13
1.2. Воспаление	19
1.3. Фагоцитоз	20
1.4. Клетки врожденного иммунитета	29
1.4.1. Нейтрофилы	29
1.4.2. Эозинофилы	35
1.4.3. Базофилы	37
1.4.4. Тучные клетки	38
1.4.5. Мононуклеарные фагоциты — моноциты и макрофаги	41
1.4.6. Дендритные клетки	53
1.4.7. Естественные киллерные клетки — НК-клетки	61
1.4.8. В1-клетки	71
1.4.9. NKT-клетки	72
1.5. Рецепторный аппарат клеток врожденного иммунитета	79
1.5.1. TLR-рецепторы	79
1.5.2. NLR-рецепторы	83
1.5.3. Рецепторы RLR — RIG-подобные рецепторы	87
1.6. Цитокины	88
1.6.1. Провоспалительные цитокины	89
1.6.1.1. Интерлейкин-1 (IL-1)	89
1.6.1.2. Интерлейкин-18 (IL-18)	96
1.6.1.3. Интерлейкин-6 (IL-6)	97
1.6.1.4. Фактор некроза опухоли (TNF)	100
1.6.2. Семейство интерлейкина-12: IL-12, IL-23, IL-27 и IL-35	105
1.6.3. Хемокины	110
1.6.4. Интерфероны I типа α/β (IFN α/β)	112
1.6.5. Интерферон II типа (IFN γ)	117
1.7. Гуморальные факторы врожденного иммунитета	123
1.7.1. Система комплемента	123
1.7.2. Пентраксины	129
1.7.3. Коллектины и фиколины	130
Глава 2. Адаптивный иммунитет.	133
2.1. Антигенраспознающие молекулы и их лиганды	133
2.1.1. Иммуноглобулины и антитела	133
2.1.2. Антигенраспознающие рецепторы Т-клеток	146
2.1.3. Гены антигенраспознающих молекул и их перестройка	148
2.1.4. Антигены и их взаимодействие с рецепторами Т- и В-клеток и антителами	154
2.1.5. Главный комплекс гистосовместимости (МНС, HLA), его продукты и их распознавание Т-клеточным рецептором	160
2.2. Клеточные основы адаптивного иммунитета	166
2.2.1. Лимфоидные органы и лимфоциты — общая характеристика	166
2.2.2. В-лимфоциты и их развитие	172
2.2.3. Тимус и развитие Т-лимфоцитов	174
2.2.4. Периферические отделы иммунной системы. Вторичные лимфоидные органы	193
2.2.5. Миграция и рециркуляция лимфоцитов	201
2.2.6. Гомеостаз лимфоидных популяций	204
2.3. Иммунный ответ	208
2.3.1. Общие положения	209
2.3.2. Антигенпрезентирующие клетки и их мобилизация при иммунном ответе	214
2.3.3. Представление антигена и костимуляция	217
2.3.4. Активация лимфоцитов	223
2.3.5. Цитокины	231
2.3.6. Активация, пролиферация и дифференцировка Т-хелперов. Роль цитокинов	240
2.3.7. Основные типы иммунного ответа. Варианты клеточного иммунного ответа	248
2.3.8. Гуморальный адаптивный иммунный ответ	256
2.3.9. Мукозальный иммунитет	264
2.3.10. Клетки памяти и вторичный иммунный ответ	268

2.3.11. Вакцины	276	3.1.21. Дефекты в системе Th1-цитокинов	343
2.3.12. Регуляция иммунного ответа	278	3.1.22. Дефекты в NF-κB-зависимом пути	345
2.3.13. Регуляторные Т-клетки	281	3.1.23. Приобретенный иммунодефицит человека	347
2.3.14. Группы крови АВ0	290	3.1.24. Вторичные иммунодефициты	350
2.3.15. Трансплантационный иммунитет	291	3.2. Аутоиммунные заболевания	351
2.3.16. Иммунная толерантность — естественная и индуцированная	295	3.2.1. Общие положения	351
2.3.17. Противоопухолевый иммунитет	299	3.2.2. Роль цитокинов семейства TNF в аутоиммунных процессах	355
Глава 3. Клиническая иммунология и аллергология	306	3.2.3. Системная красная волчанка	357
3.1. Иммунодефициты	306	3.2.4. Ревматоидный артрит	361
3.1.1. X-сцепленная агаммаглобулинемия	306	3.2.5. Синдром Шегрена	366
3.1.2. Гипер-IgM-синдром	309	3.2.6. Склеродермия	367
3.1.3. Общая переменная иммунная недостаточность	311	3.2.7. Болезнь Аддисона	369
3.1.4. Селективный IgA-дефицит	314	3.2.8. Псориаз	370
3.1.5. Гипер-IgE-синдром	315	3.2.9. Витилиго	372
3.1.6. Селективный дефицит антител при нормальных уровнях Ig	317	3.2.10. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы	373
3.1.7. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	318	3.2.11. Инсулинозависимый сахарный диабет 1 типа	375
3.1.8. Синдром Ди Джорджи	320	3.2.12. Рассеянный склероз	377
3.1.9. Синдром Вискотта–Олдрича	320	3.2.13. Миастения гравис	379
3.1.10. Атаксия-телеангиэктазия	322	3.2.14. Антифосфолипидный синдром	380
3.1.11. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	326	3.2.15. Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами	382
3.1.12. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром	327	3.2.16. Болезнь Крона	383
3.1.13. X-сцепленный синдром иммунодисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии	329	3.2.17. Целиакия	385
3.1.14. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	330	3.3. Гиперчувствительность и связанная с ней патология	387
3.1.15. Дефициты NK-клеток	331	3.3.1. Гиперчувствительность I типа. Аллергия немедленного типа	387
3.1.16. Хроническая гранулематозная болезнь	334	3.3.2. Другие типы гиперчувствительности	399
3.1.17. Синдром Чедиака–Хигаси	337	3.4. Лимфопролиферативные заболевания	402
3.1.18. Дефект адгезии лейкоцитов	339	Приложение. Нормативные материалы к оценке состояния иммунной системы у человека	405
3.1.19. Кожно-слизистый кандидоз	340	Список рекомендуемой литературы	407
3.1.20. Дефекты системы комплемента	341	Предметный указатель	409

ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ (2010 г.)

Современная иммунология сложна и наполнена фактами, трудными для восприятия малоподготовленными и начинающими специалистами. Именно поэтому лучшие учебники и руководства по иммунологии, вышедшие в последние десятилетия, обильно иллюстрированы. Таким образом родилась идея создания атласа, в котором рисунки служили бы основой содержания, а текст лишь комментировал их.

Необходимо отметить, что в 2006 г. под редакцией А.А. Воробьева, А.С. Быкова и А.В. Караулова был выпущен атлас «Иммунология и аллергология», составленный качественно и профессионально. Однако его авторы сосредоточили свое внимание преимущественно на клинических аспектах данной науки, выделив лишь наиболее важные проблемы фундаментальной иммунологии.

При составлении данного атласа была поставлена иная задача: отразить современные теоретические воззрения на природу иммунологических явлений и процессов, используя их как основу, описать патологию иммунитета и отметить другие практически значимые вопросы в этой области. При выборе между популярностью изложения и полнотой отражения существующих фактов предпочтение было отдано второму, вследствие чего в атласе иногда используются весьма сложные модели.

Основное беспокойство доставляла невозможность в полном объеме охватить необъятный свод современных иммунологических знаний. Эта проблема решалась путем отбора наиболее значимой их части, в чём уже содержался неизбежный элемент субъективизма. Вторая трудность состояла в очень быстром темпе развития науки, в частности современной иммунологии. Очевидно, что отражается лишь срез знаний на короткий временной промежуток. Уже через год часть фактов и приводимых трактовок может устареть и появятся новые научные данные, настоятельно

требующие отражения в атласе. В связи с чем рассматривается возможность периодического переиздания книги с внесением в нее экстренных поправок.

Структура атласа проста и вполне соответствует общепринятому делению иммунологии на разделы. Две первые главы посвящены фундаментальной иммунологии и двум типам иммунитета — врожденному и адаптивному. Третья глава — патологии иммунитета и другим аспектам клинической иммунологии. Для удобства главы разделены на разделы, которым предпосланы короткие тексты, отражающие основное научное содержание рубрики. Подписи под рисунками не ограничиваются техническим комментарием и, как правило, поясняют научный аспект иллюстрируемого явления.

В атласе использовался хорошо отработанный язык компьютерной графики, к которому прекрасно адаптированы современные читатели научной литературы. В ряде случаев (всегда оговоренных) цитировались рисунки других авторов, иногда с некоторыми модификациями. Неоценимую помощь в подготовке рисунков к печати оказала А.Ю. Закурдаева.

Активную роль в подготовке издания сыграли научные редакторы атласа — В.М. Манько и М.В. Пащенко, советы которых были для авторов поистине бесценны.

Подготовка атласа была достаточно длительным процессом, в течение которого отношение к поставленным задачам в определенной степени изменялось: повышалась требовательность к написанию собственных текстов. Вероятно, атлас не является примером совершенства, но хочется верить, что при последующих переизданиях книги удастся к нему приблизиться.

Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин

ГЛАВА 1. ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

1.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ О ВРОЖДЕННОМ ИММУНИТЕТЕ

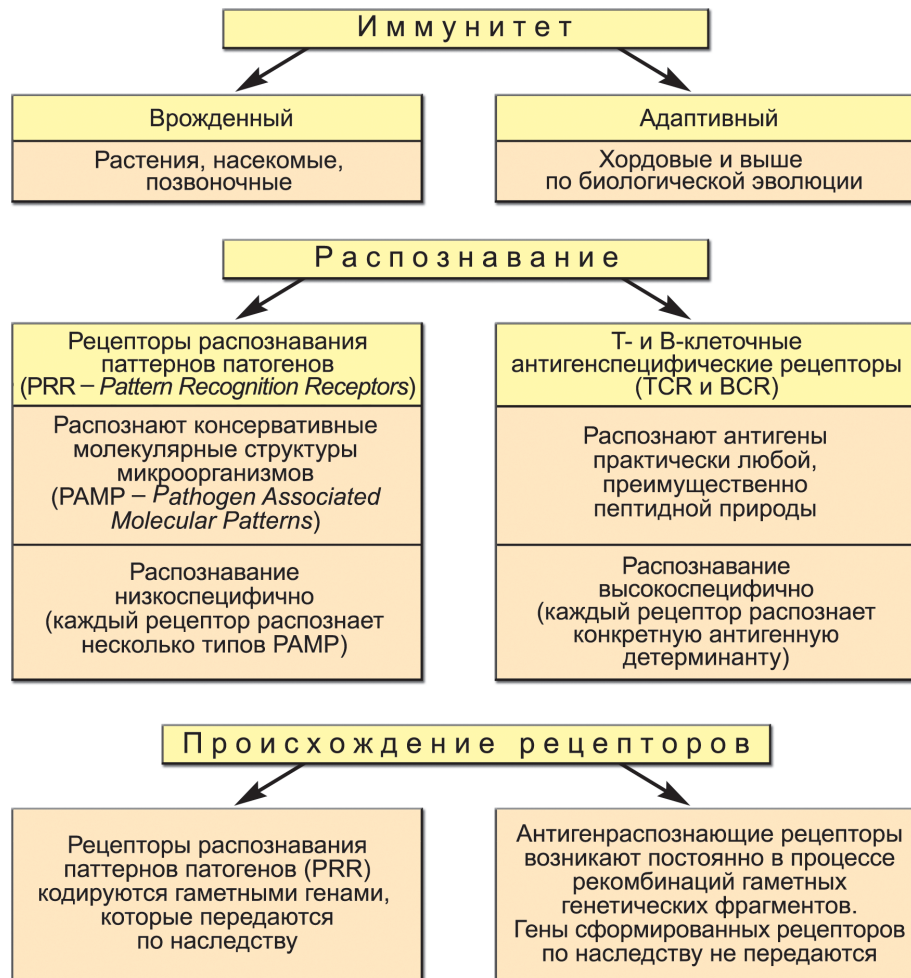


Рис. 1.1. Виды иммунитета

Иммунитет подразделяют на врожденный и адаптивный. Клетки врожденного иммунитета узнают чужеродный материал с помощью достаточно специфичных паттерн-распознающих рецепторов PRR (*Pattern Recognition*

Receptor), причем один рецептор может распознавать несколько разных консервативных молекулярных структур микроорганизмов — PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Pattern*). Рецепторы кодируются зародышевыми (неперестроенными) генами и передаются по наследству. Клетки адаптивного иммунитета характеризуются наличием клеточных антигенсвязывающих рецепторов, расположенных на Т-клетках (TCR) или В-клетках (BCR). На каждом Т- или В-лимфоците располагаются рецепторы только одной специфичности. Это достигается путем случайных рекомбинаций исходных генетических фрагментов, контролирующими антигенсвязывающие участки рецепторов. Новые генетические структуры, сформированные в процессе дифференцировки этих клеток, не передаются по наследству.

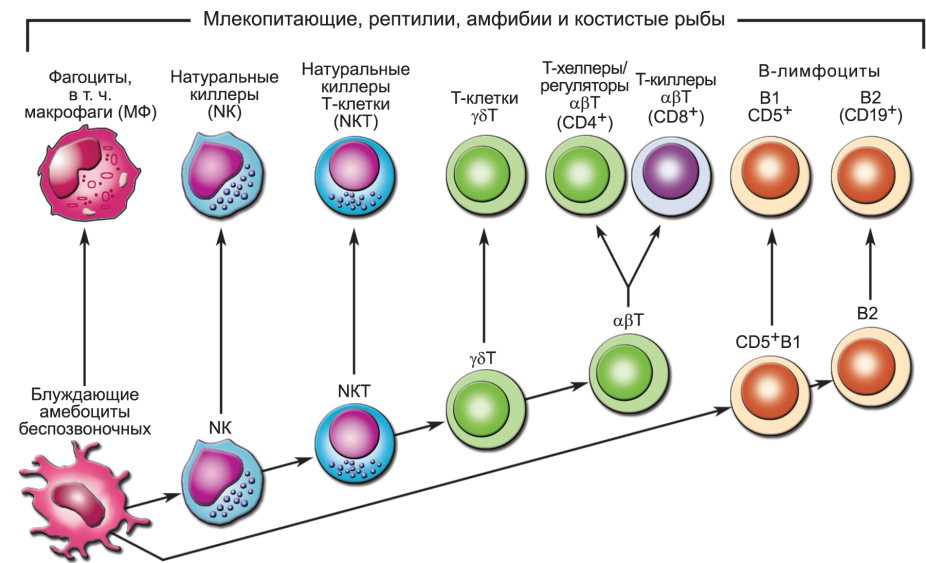


Рис. 1.2. Эволюционное происхождение клеток и рецепторов иммунной системы у млекопитающих

Родоначальными формами для всех иммунокомпетентных клеток, которыми мы располагаем, послужили архециты — блуждающие фагоцитирующие амебоциты губок и других беспозвоночных, сформированные 2,5 млрд лет назад. На них впервые появились иммуноглобулиноподобные адгезивные рецепторы CAP и RTK. Они обладали свойствами стволовых

клеток и трансформировались в амебоциты макрофагального и лимфоцитоподобного типов (1 млрд лет назад), в натуральные киллеры, имевшие с ними рецепторную общность и цитотоксическую активность. Дендритные клетки схожи по рецепторам и функциям с макрофагами. Промежуточная форма между NK- и Т-клетками названа NKT-лимфоцитами. Они уже имеют антигенраспознающие Т-клеточные рецепторы (CD3⁺) семейства иммуноглобулинов и сохраняют маркер NK-клеток CD56⁺. На следующем этапе сформировались Т-лимфоциты, у которых антигенсвязывающий рецептор состоял из γ - и δ -цепей ($\gamma\delta$ T), способный непосредственно или в комплексе с презентующей молекулой CD1⁺ распознавать гликолипидные антигены. Репертуар таких рецепторов относительно невелик и предназначен для связывания патогенов. $\alpha\beta$ T-клетки, несущие рецепторы из α - и β -цепей, предназначены для распознавания пептидных антигенов только в комплексе с молекулами HLA I и II классов, презентуемых другими клетками. Антигенпрезентирующей возможностью обладают, в основном, эволюционно предшествующие клетки, способные фагоцитировать и пиноцитировать антигенный материал, процессировать его до пептидов и гликолипидов и выносить на мембрану в комплексе с молекулами HLA или CD1⁺ соответственно. Относительно невысокую антигенную специфичность имеют В1-клетки (CD19⁺CD5⁺), секретирующие антитела класса М (IgM). Но вслед за ними сформировались В2-лимфоциты (CD19⁺), которые с возрастающей точностью взаимодействуют с антигеном в ходе иммунного ответа, и поэтому их можно охарактеризовать как «вершину эволюции» клеток иммунной системы. Важно, что эволюционное развитие клеток иммунной системы направлено на усиление межклеточных взаимодействий, а главное — на повышение специфичности антигенсвязывающих рецепторов. Фактором отбора явились патогенные микроорганизмы, которые, в свою очередь, совершенствовали способность противодействовать иммунным реакциям, направленным против них. Следовательно, иммунные клетки и патогены фактически развиваются в тесной взаимозависимости, т.е. коэволюционно.

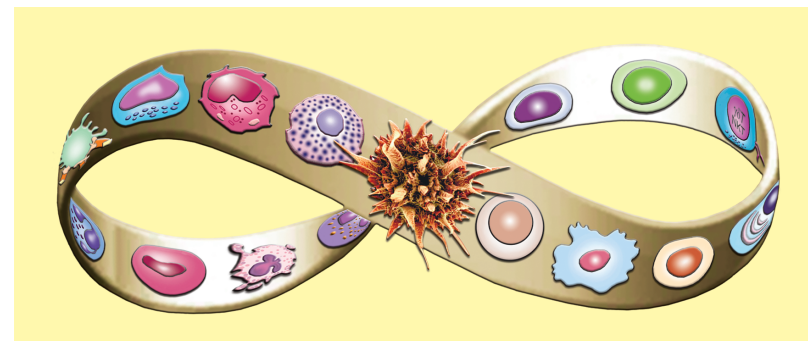


Рис. 1.3. Взаимосвязь между клетками врожденного и адаптивного иммунитета

Прогрессивная эволюция иммунной системы хорошо отражается в символе бесконечности — Ленте Мёбиуса. В левой петле показаны клетки врожденного иммунитета, а в правой — клетки адаптивных иммунных реакций. Обе ветви иммунитета объединяет дендритная клетка.

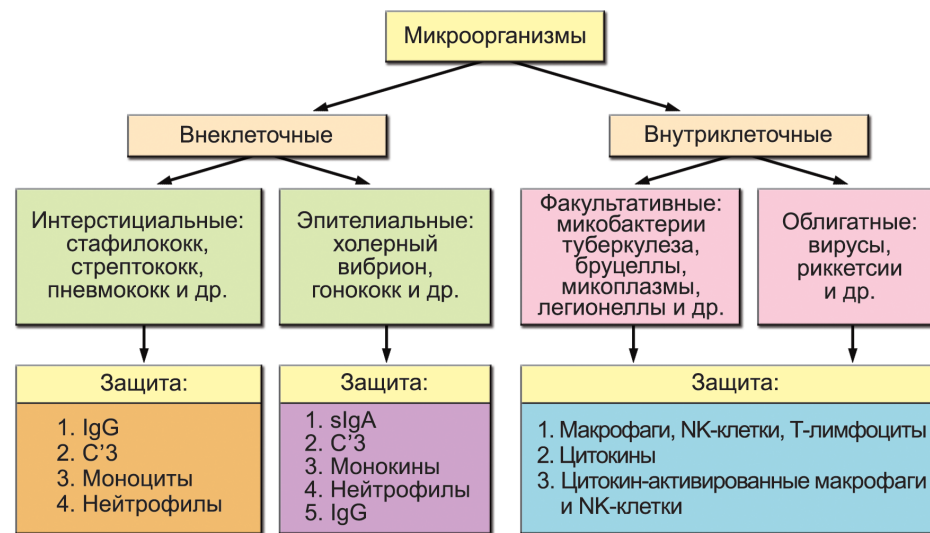


Рис. 1.4. Основные защитные механизмы иммунитета от внеклеточных и внутриклеточных патогенов

Клеточные и гуморальные факторы иммунитета, участвующие в элиминации конкретных возбудителей, зависят от локализации патогена. Этот

процесс можно разделить на две фазы: немедленного и раннего индукционного ответа. В основе немедленного ответа лежат опсонизация возбудителя комплементом и естественными антителами в месте входных ворот (чаще всего слизистые оболочки или кожа) и их фагоцитоз резидентными макрофагами (МФ) и незрелыми дендритными клетками (ДК). Эти клетки активируются и синтезируют комплекс провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые стимулируют клетки врожденного иммунитета, вызывают их приток в очаг воспаления. В этом заключается сущность раннего врожденного ответа.

Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP)		Тип микроба
Нуклеиновые кислоты	ssRNA dsRNA CpG	Вирус Вирус Вирус, бактерии
Белки	Пилин Флагеллин	Бактерии Бактерии
Липиды клеточной стенки	LPS Липотейхоевая кислота	Грамотрицательные бактерии Грамположительные бактерии
Углеводы	Маннан Глюканы	Грибы, бактерии Грибы
Молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением клеток (DAMP)		
Белки	HSP, S100 и другие	–
Кристаллы	Натрий-урат	–
Ядерные белки	HMGB1	–
Цитокины	IL-1, IL-33	–
Экстраклеточный матрикс, поврежденный протеолизом	Протеогликановые пептиды	–
Митохондрии и их компоненты	+	–

CpG – динуклеотид цитидин-гуанин; dsRNA – двухцепочечная RNA; HMGB1 – ядерный белок; HSP – белки теплового шока; LPS – липополисахарид; ssRNA – одноцепочечная RNA; S100 – внутриклеточный белок, связывающий кальций

Рис. 1.5. Молекулы, распознаваемые рецепторами врожденного иммунитета, — PAMP и DAMP

Врожденная иммунная система распознает молекулярные структуры, характерные для микробных патогенов, отличающихся от клеток млекопитающих. Микробные вещества, стимулирующие врожденный

иммунитет, называются «патоген-ассоциированными молекулярными паттернами» (PAMP). Разные классы микробов (например, вирусы, грамотрицательные и грамположительные бактерии, грибы) экспрессируют различные PAMP. Врожденная иммунная система эволюционировала таким образом, чтобы распознавать только ограниченное число молекул (большинство которых уникально для микробов), играющих важную роль в их жизнедеятельности.

Врожденная иммунная система распознает также эндогенные молекулы, образующиеся в поврежденных или погибающих клетках и высвобождающиеся из них. Эти вещества называются «молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением» (DAMP — *Damage-Associated Molecular Pattern*). DAMP образуются в результате повреждения клеток, вызванного инфекцией, однако они могут быть также показателем стерильного повреждения клеток, обусловленного самыми разнообразными причинами, включая токсины, ожоги, травмы или снижение кровоснабжения. В силу этого DAMP называют «сигналами опасности». Распознавание DAMP усиливает ответ врожденной иммунной системы на инфекцию.

Для полноценного иммунного ответа необходима реакция клеток врожденного иммунитета одновременно на PAMP и DAMP.

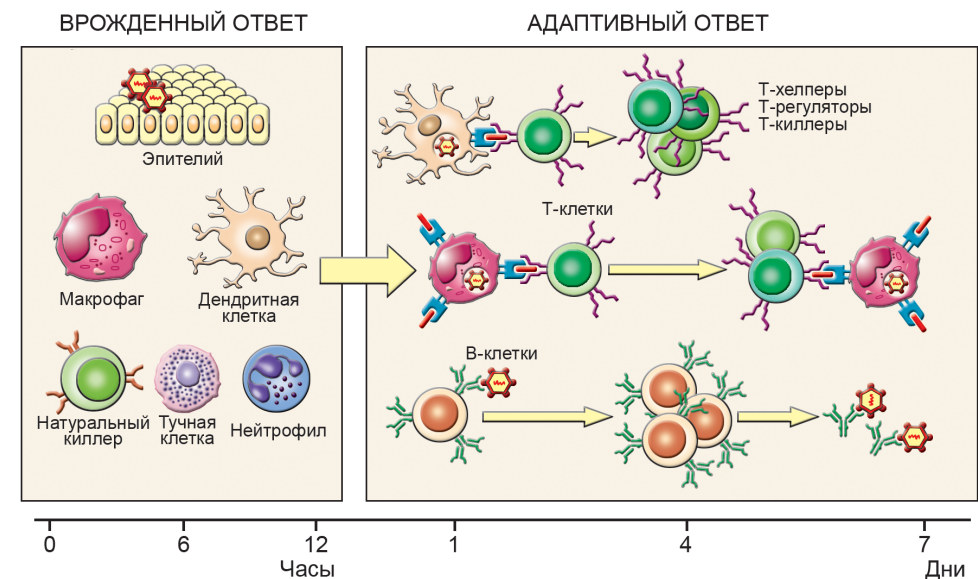


Рис. 1.6. Взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета

Механизмы врожденного иммунитета, как правило, достаточно эффективны при защите от инфекций. Но если патоген не элиминирован, то дендритные клетки и макрофаги процессируют его антигены и презентуют Т-лимфоцитам. Адаптивный иммунный ответ развивается позднее и обусловлен необходимостью более специфичного воздействия на патоген путем активации Т- и В-лимфоцитов. Кинетика иммунитета обоих типов может варьировать при разных инфекциях.

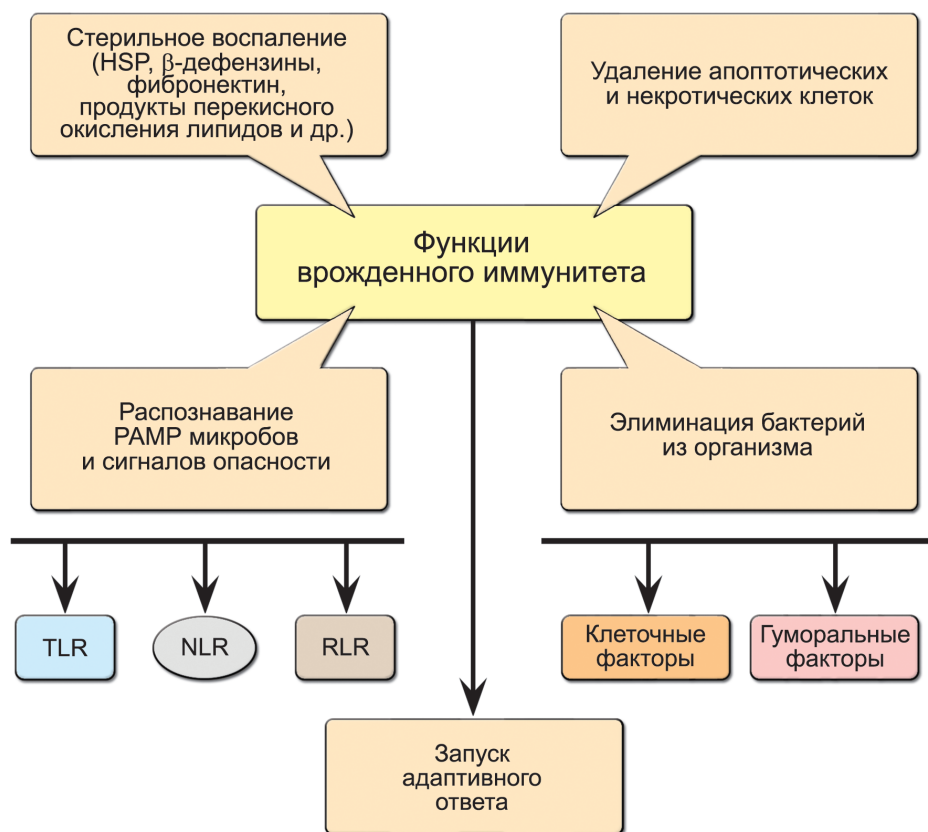


Рис. 1.7. Функции врожденного иммунитета — первой линии защиты

При микробной инвазии факторы врожденного иммунитета являются первым барьером на пути возбудителя, который распознается по характерным молекулам с помощью клеточных рецепторов PRR: TLR (*Toll-Like Receptor*), NLR (*NOD-Like Receptor*) и RLR (*RIG-Like Receptor*). В первые

часы развития инфекционного процесса элиминация микроорганизма осуществляется с помощью клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета. При их высокой активности возбудитель может быть уничтожен на месте входных ворот без развития адаптивного ответа. Указанные рецепторы могут распознавать также «сигналы опасности» — эндогенные молекулы, которые появляются при повреждении и смерти клеток под воздействием патогена, что дополнительно стимулирует ответ. В алгоритме иммунного ответа предусмотрено, что, если с помощью врожденных реакций не удастся удалить возбудителя, включается адаптивный, более специфичный, ответ путем презентации Т-клеткам конкретных антигенных детерминант, специально подготовленных дендритными клетками и макрофагами. Врожденные иммунные процессы приводят также к удалению постоянно возникающих апоптотических и некротических клеток и регенерации поврежденных органов.

	Врожденный иммунитет
Специфичность	К структурам, общим для микробов разных классов (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны – PAMP). К молекулярным сигналам опасности – DAMP
Рецепторы	Кодированы гаметными генами; ограниченное разнообразие (паттерн-распознающие рецепторы – PRR) Toll-подобный рецептор (TLR) N-формил-метионил-рецептор Маннозный рецептор Скавенджер-рецептор и др.: NLR, RLR, CLR
Распределение рецепторов на клеточные и гуморальные	Неклональное: идентичные рецепторы у разных клеток
Дискриминация «свое – не свое»	Да; здоровые клетки организма не распознаются или экспрессируют молекулы, предотвращающие реакции врожденного иммунитета
Количество рецепторов	Около 100 типов инвариантных рецепторов
Гены, кодирующие рецепторы	Закодированы в исходном геноме у всех клеток

Рис. 1.8. Характеристики рецепторов врожденного иммунитета

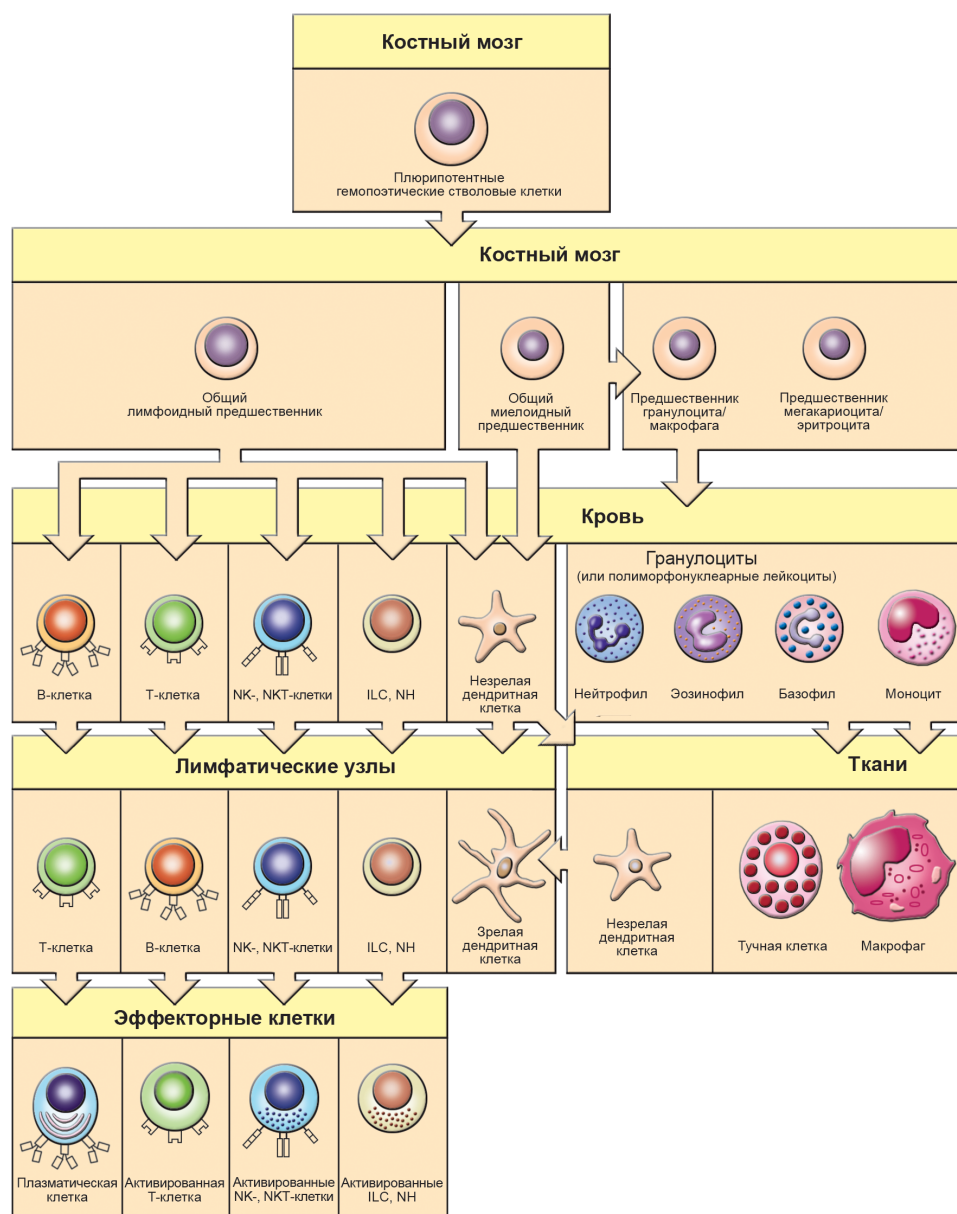


Рис. 1.9. Происхождение клеток иммунной системы

Клетки, выполняющие специализированную роль во врожденном и адаптивном иммунном ответе, — это фагоциты, дендритные клетки, антигенспецифические лимфоциты и другие лейкоциты, участвующие в элиминации антигена (АГ). Клетки иммунной системы в норме присутствуют в циркулирующей крови и лимфе, рассеяны практически во всех тканях, особенно в слизистых оболочках и в виде анатомически обособленных скоплений в лимфоидных органах. В процессе ответа происходит формирование эффекторных клеток, элиминирующих патоген.

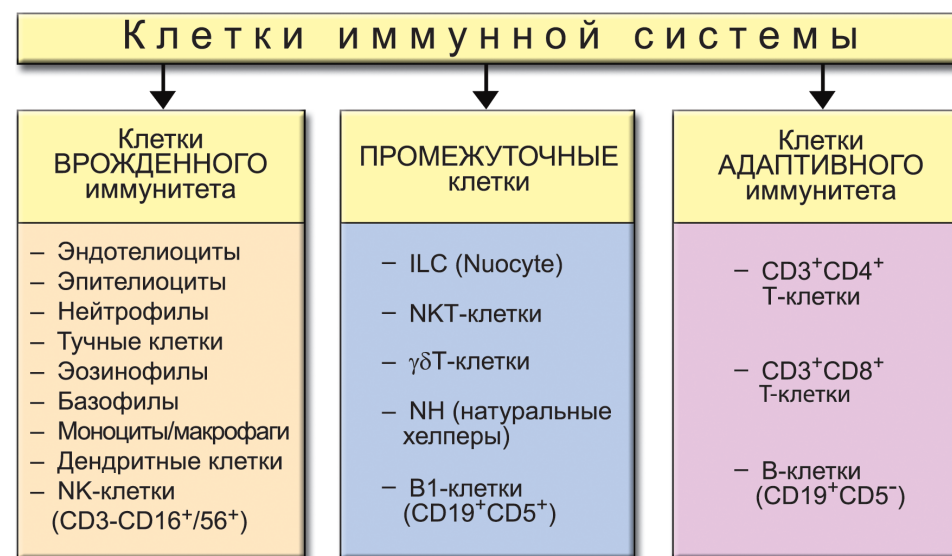


Рис. 1.10. Клетки иммунной системы

Клетки иммунной системы условно подразделяют на клетки врожденного и адаптивного иммунитета. Главным их отличием является специфичность распознавания: низкая у первых и высокая у вторых. Существует и третья группа клеток — промежуточная, несущая черты обеих групп. Наличие этой группы показывает единство происхождения и способов защиты организма от чужеродных веществ антигенной природы. Некоторые исследователи относят к клеткам врожденного иммунитета также эпителиоциты, кератиноциты и клетки эндотелия, так как они способны презентировать антиген и секретировать цитокины.

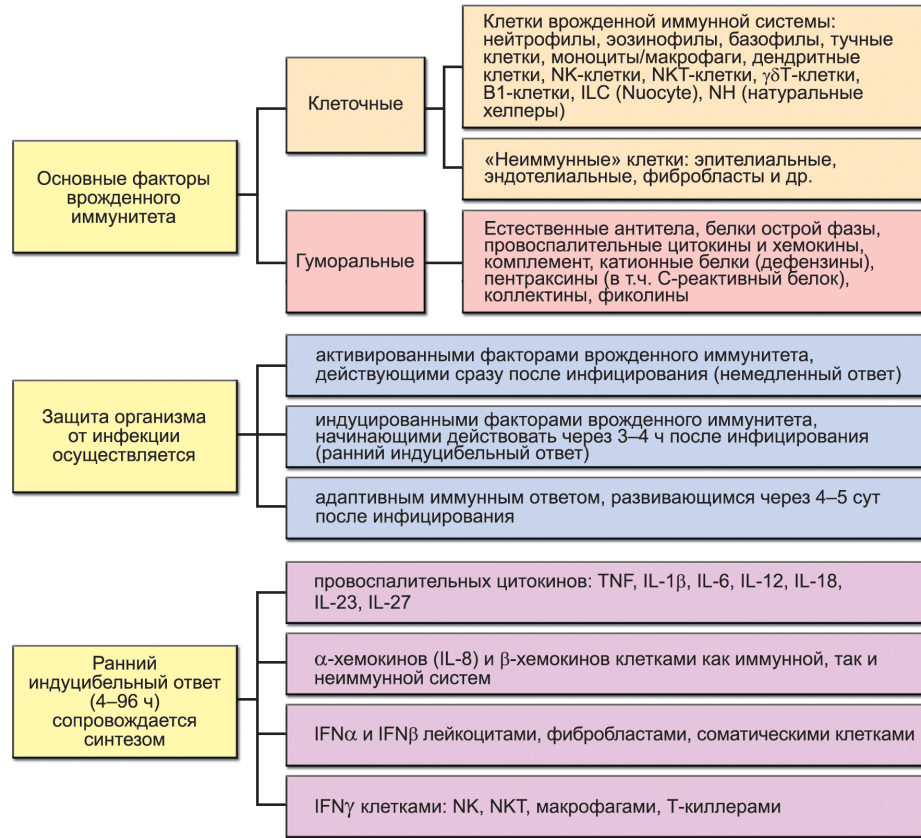


Рис. 1.11. Факторы врожденной защиты организма от патогенов

Проникшие в организм патогены могут размножаться внеклеточно и/или внутриклеточно. Главная роль в защите от внеклеточных микроорганизмов принадлежит опсонизирующим факторам (комплементу, антителам IgG) и фагоцитам (НФ, макрофагам и моноцитам), в защите от внутриклеточных бактерий — Т-киллерам, NK- и NKT-клеткам, макрофагам и стимулирующим их цитокинам, например IFN γ , который синтезируется Т-лимфоцитами и другими клетками. Инициация иммунного ответа происходит быстро — в первые часы после распознавания патогена и/или «сигналов опасности», происходящих от собственных стрессированных или поврежденных патогеном клеток. Ранний индуцибельный ответ сопровождается синтезом провоспалительных цитокинов, хемокинов и интерфе-

ронов, стимулирующих врожденные клеточные и гуморальные реакции иммунитета. Вслед за этими процессами могут включиться факторы адаптивного, более специфического, ответа.




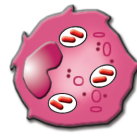
Зона обитания патогена	Внеклеточная		Внутриклеточная	
	Межклеточные зоны, кровь, лимфа	Поверхность эпителия	В цитоплазме клеток	В вакуолях фагоцита
Патогены	 Вирусы Бактерии Простейшие Грибы Черви	 <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Candida albicans</i> Черви	 Вирусы <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. Protozoa	 <i>Mycobacterium</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Leishmania</i> spp.
Протективный иммунитет	Комплемент Фагоцитоз Антитела	Антимикробные пептиды Антитела класса IgA	Натуральные киллеры Т-киллеры	Активация макрофагов цитокинами Т-клеток и натуральными киллерами

Рис. 1.12. Патогены локализуются в разных участках организма, поэтому защита от них осуществляется разными механизмами

Размножающиеся возбудители инфекций часто проходят внеклеточную фазу, при которой они становятся уязвимыми к циркулирующим иммунным молекулам и клеткам. Поэтому удаление микроорганизмов в основном происходит путем фагоцитоза. Блокирование адгезии патогенов к эпителию слизистой происходит под влиянием секреторного IgA. Разрушение бактерий достигается также антимикробными пептидами. При внутриклеточной локализации патогенов непосредственно в цитоплазме, таких как вирусы, необходимо разрушить зараженную клетку вместе с патогеном с помощью натуральных киллеров (НК) и Т-киллеров. Но если патогены способны выживать в фагосомах макрофага, например как микобактерии туберкулеза, то макрофаги могут стимулироваться воздействием на них интерфероном — IFN γ , секретлируемым Т-лимфоцитами, НК и макрофагами.