ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие редактора ко второму изданию	13
Предисловие к первому изданию	14
Коллектив авторов.	17
Список сокращений	18
Глава 1. Введение в иммунологию	19
1.1. Краткий обзор истории иммунологии	19
1.1.1. Зарождение иммунологии	19
1.1.2. Развитие иммунологии до середины XX века	21
1.1.3. «Новая иммунология» 50–80-х годов XX века	23
1.1.4. Современный этап развития иммунологии — молекулярная иммунология.	26
1.2. Естественная история иммунитета	27
1.3. Краткое изложение иммунологии.	32
1.3.1. Молекулы-мишени иммунитета (паттерны патогенности, антигены) и распознающие их рецепторы	33
1.3.2. Иммунная система.	35
1.3.3. Первая линия иммунной защиты.	39
1.3.4. Адаптивный иммунный ответ.	40
1.3.5. Эффекторный механизмы иммунного ответа. Взаимосвязь факторов врожденного и адаптивного иммунитета.	45
1.3.6. Иммунологическая память	48
Глава 2. Врожденный иммунитет.	51
2.1. Миелоидные клетки как основа врожденного иммунитета	51
2.1.1. Кроветворные стволовые клетки и миелопоэз.	51
2.1.2. Нейтрофилы	56
2.1.3. Эозинофилы	60
2.1.4. Тучные клетки и базофилы	62
2.1.5. Моноциты и макрофаги	67
2.1.6. Дендритные клетки	75
2.1.7. Клетки, вовлекаемые в иммунные процессы при воспалении	82
2.2. Распознавание чужого в системе врожденного иммунитета	83
2.2.1. Toll-подобные рецепторы	86
2.2.2. Лектиновые и другие мембранные паттернраспознающие рецепторы.	91
2.2.3. Цитоплазматические паттернраспознающие рецепторы	94
2.2.4. Активация клеток врожденного иммунитета	96
2.2.5. Биологическая опасность, ее маркеры и реакция на них организма.	102
2.3. Клеточные механизмы врожденного иммунитета	103
2.3.1. Молекулы адгезии.	103
2.3.1.1. Селектины и их рецепторы	104
2.3.1.2. Интегрины и их рецепторы	106
2.3.2. Хемотаксические факторы. Хемокины	113

2.3.2.1. Основные группы хемоаттрактантов	113
2.3.2.2. Хемокины и их рецепторы	114
2.3.2.3. Хемокины в очаге воспаления. Интерлейкин-8 и другие провоспалительные хемокины.	124
2.3.3. Эмиграция и хемотаксис лейкоцитов	127
2.3.4. Фагоцитоз	130
2.3.4.1. Адгезия фагоцитов к объектам фагоцитоза. Феномен опсонизации.	132
2.3.4.2. Рецепторы для распознавания опсоинов (Fc- и C3-рецепторы)	134
2.3.4.3. Активация, обусловленная связыванием рецепторов фагоцитов. Формирование фагоцитарной чаши.	139
2.3.4.4. Формирование и созревание фагосомы	140
2.3.5. Бактерицидная функция фагоцитов	142
2.3.5.1. Кислородзависимые факторы бактерицидности	143
2.3.5.2. Оксид азота и его производные	146
2.3.5.3. Факторы бактерицидности, не зависящие от кислорода и оксида азота	148
2.3.6. Секреторная и киллерная активность фагоцитов	151
2.3.6.1. Выброс фагоцитами продуктов деградации (дегрануляция)	152
2.3.6.2. Дегрануляция эозинофилов как основа внеклеточного цитоллиза	153
2.3.6.3. Контактная киллерная активность миелоидных клеток	156
2.4. Вклад лимфоидных клеток во врожденный иммунитет. Естественные киллеры	157
2.4.1. Характеристика естественных киллеров	158
2.4.2. Развитие и гомеостаз популяции естественных киллеров	161
2.4.3. Рецепторы естественных киллеров	165
2.4.3.1. Активирующие рецепторы естественных киллеров	166
2.4.3.2. Ингибирующие рецепторы естественных киллеров	169
2.4.4. Эффекторные функции естественных киллеров	171
2.4.4.1. Контактный цитоллиз и его стадии.	171
2.4.4.2. Цитолитический иммунный синапс и передача сигнала от рецепторов естественных киллеров.	174
2.4.5. Естественные киллеры и иммунная защита	176
2.5. Гуморальные факторы врожденного иммунитета	178
2.5.1. Система комплемента	178
2.5.1.1. Факторы системы комплемента	179
2.5.1.2. Активация комплемента по альтернативному пути	184
2.5.1.3. Активация комплемента по классическому пути	186
2.5.1.4. Активация комплемента по лектиновому пути	188
2.5.1.5. Атака клеточной мембраны.	189
2.5.1.6. Факторы контроля системы комплемента.	191
2.5.1.7. Роль комплементзависимых процессов в иммунной защите и повреждении	191

2.5.2. Белки острой фазы воспаления. Пентраксины	193
2.5.3. Биогенные амины	196
2.5.4. Липидные медиаторы. Эйкозаноиды	197
2.5.5. Цитокины	202
2.5.5.1. Общая характеристика цитокинов	202
2.5.5.2. Рецепторы для цитокинов	216
2.5.5.3. Внутриклеточная передача сигнала при действии цитокинов.	219
2.5.5.4. Особенности функционирования системы цитокинов. Цитокиновая сеть.	222
2.5.5.5. Провоспалительные цитокины	224
2.5.6. Интерфероны	237
2.5.6.1. Интерфероны типов I и III	238
2.5.6.2. Интерферон γ	247
Глава 3. Адаптивный иммунитет	252
3.1. Молекулы, распознающие антигены	252
3.1.1. Иммуноглобулины/антитела	252
3.1.1.1. Строение иммуноглобулинов. Полипептидные цепи	253
3.1.1.2. V-домены и антигенсвязывающие участки иммуноглобулинов	259
3.1.1.3. С-домены, изотипы и антигенные варианты иммуноглобулинов	260
3.1.2. В-клеточный рецептор	263
3.1.2.1. Мембранный иммуноглобулин.	263
3.1.2.2. Дополнительные полипептидные цепи В-клеточного рецептора	265
3.1.3. Т-клеточный рецептор и связанные с ним молекулы	266
3.1.3.1. Димеры $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$	266
3.1.3.2. Комплекс CD3	268
3.1.3.3. Корцепторы Т-клеток	270
3.1.4. Генетические основы формирования и перестройки генов антигенраспознающих рецепторов	272
3.1.4.1. Формирование генов рецепторов лимфоцитов	272
3.1.4.2. Соматический мутагенез V-генов иммуноглобулинов	280
3.1.4.3. Переключение константных генов иммуноглобулинов	281
3.1.4.4. Переключение синтеза с мембранных на секретируемые иммуноглобулины	283
3.2. Антигены	283
3.2.1. Антигены, распознаваемые В-клетками, и их взаимодействие с антителами	284
3.2.1.1. Чужеродность антигенов	284
3.2.1.2. Иммуногенность антигенов	286
3.2.1.3. Специфичность антигенов	291
3.2.1.4. Взаимодействие антигенов и антител	296
3.2.2. Главный комплекс гистосовместимости и антигены, распознаваемые Т-клетками	301

3.2.2.1. Главный комплекс гистосовместимости	302
3.2.2.2. Процессинг антигена для Т-клеток.	308
3.2.2.3. Особенности распознавания антигенных лигандов рецепторными комплексами Т-клеток	314
3.2.2.4. Суперантигены	317
3.3. Лимфоидные клетки	318
3.3.1. В-лимфоциты	320
3.3.1.1. Характеристика В-лимфоцитов	321
3.3.1.2. Развитие В-лимфоцитов.	322
3.3.1.3. Субпопуляции В-лимфоцитов	330
3.3.2. Т-лимфоциты	334
3.3.2.1. Субпопуляции Т-клеток.	334
3.3.2.2. «Классические» $\alpha\beta$ Т-клетки	336
3.3.2.3. Развитие $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов	338
3.3.2.4. Селекция тимоцитов и формирование субпопуляций CD4 ⁺ - и CD8 ⁺ -клеток.	346
3.3.2.5. Естественные регуляторные Т-клетки	355
3.3.2.6. НКТ-клетки	359
3.3.2.7. $\gamma\delta$ Т-клетки	361
3.4. Органы иммунной системы	364
3.4.1. Первичные лимфоидные органы	367
3.4.1.1. Костный мозг	367
3.4.1.2. Тимус	368
3.4.1.3. Бурса Фабриция. Аналоги бursы и тимуса	381
3.4.1.4. Гуморальные факторы, контролирующие развитие лимфоцитов	382
3.4.1.5. Апоптоз, его роль в развитии и функционировании клеток иммунной системы.	386
3.4.2. Вторичные (периферические) лимфоидные органы	393
3.4.2.1. Лимфатические узлы.	394
3.4.2.2. Селезенка	399
3.4.2.3. Лимфоидная ткань слизистых оболочек	400
3.4.2.4. Лимфоидная ткань, связанная с кожей	405
3.4.2.5. Рециркуляция лимфоцитов	406
3.4.2.6. Обновление и гомеостаз лимфоидной популяции.	410
3.5. Активация лимфоцитов и запуск иммунного ответа.	414
3.5.1. Презентация антигена.	414
3.5.1.1. Миграция клеток, участвующих в презентации антигена	416
3.5.1.2. Иммунный синапс.	419
3.5.1.3. Костимуляция	424
3.5.2. Активация Т-лимфоцитов	428
3.5.2.1. Молекулярные основы активации Т-клеток	429
3.5.2.2. Проявления активации Т-клеток	440
3.5.2.3. Пролиферативная экспансия клонов Т-хелперов.	442
3.5.3. Дифференцировка Т-хелперов	443
3.5.3.1. Th1- и Th2-клетки	444

3.5.3.2. Th17 и другие адаптивные субпопуляции Т-клеток.	450
3.5.3.3. Цитокины, контролирующие и опосредующие адаптивные реакции лимфоцитов	453
3.6. Иммунный ответ.	457
3.6.1. Клеточный иммунный ответ.	459
3.6.1.1. Цитотоксический Т-клеточный иммунный ответ	460
3.6.1.2. Воспалительный Т-клеточный иммунный ответ.	468
3.6.2. Гуморальный иммунный ответ	473
3.6.2.1. Активация В-лимфоцитов. Роль Т-клеток и цитокинов.	474
3.6.2.2. Дифференцировка и селекция В-клеток в зародышевых центрах	480
3.6.2.3. Дифференцировка плазматических клеток и секреция антител	485
3.6.2.4. Эффекторные функции антител	489
3.6.2.5. Гибридомы и моноклональные антитела. Генно-инженерные антитела	493
3.6.3. Иммунологическая память и вторичный иммунный ответ.	497
3.6.3.1. В-клетки памяти	498
3.6.3.2. Т-клетки памяти	499
3.6.3.3. Вторичный иммунный ответ	504
3.6.4. Неклассические проявления иммунных реакций	508
3.6.4.1. Функциональная активность В1-клеток	508
3.6.4.2. Тимуснезависимый иммунный ответ и антигеннезависимая дифференцировка антителообразующих клеток	511
3.6.4.3. Проявления активности $\gamma\delta$ Т- и $CD8\alpha^+$ Т-клеток	512
3.6.4.4. Иммунологические функции НКТ-клеток	516
3.6.5. Иммунные процессы в слизистых оболочках (мукозальный иммунный ответ)	519
3.6.5.1. Роль взаимодействия микробиоты с иммунной системой хозяина в формировании мукозального иммунного ответа.	519
3.6.5.2. Процессы в слизистых оболочках при внедрении патогенов; врожденные лимфоидные клетки (ILC, innate lymphoid cells).	523
3.6.5.3. Индуктивное и эффекторное звенья мукозального иммунного ответа.	524
3.6.5.4. Роль миграции клеток в мукозальном иммунитете	526
3.6.5.5. Адаптивный мукозальный иммунитет	529
3.6.5.6. Секреторный IgA как компонент мукозального иммунитета	530
3.6.5.7. Сохранение баланса между формированием эффективного иммунного ответа и поддержанием гомеостаза.	532
3.6.5.8. Роль эпителиальных клеток в защите слизистых оболочек от патогенов	534
3.6.5.9. Развитие мукозального иммунного ответа при повторном контакте с патогеном	536

3.6.6. Контроль и регуляция иммунного ответа	536
3.6.6.1. Генетический контроль иммунного ответа	537
3.6.6.2. Эндокринный и нервный контроль иммунного ответа	541
3.6.6.3. Регуляция иммунного ответа	546
3.6.6.4. Регуляторные Т-клетки	553

Глава 4. Иммунитет в защите и повреждении организма.

Патология иммунитета	562
4.1. Защитные функции иммунитета	562
4.1.1. Противоиnфекционный иммунитет	562
4.1.1.1. Инфекционные агенты как иммуногены. Запуск противоиnфекционного иммунитета.	562
4.1.1.2. Проявления иммунной защиты против основных групп патогенов.	577
4.1.1.3. Протективный иммунитет при инфекционных заболеваниях	584
4.1.2. Противоопухолевый иммунитет.	586
4.1.2.1. Концептуальные аспекты.	586
4.1.2.2. Антигены, ассоциированные с опухолями	587
4.1.2.3. Эффекторные механизмы противоопухолевого иммунитета	590
4.1.2.4. Механизмы избегания опухолью иммунного надзора	593
4.1.2.5. Пути активизации противоопухолевой защиты.	595
4.2. Иммунитет в аллогенных системах	596
4.2.1. Генетика гистосовместимости.	596
4.2.2. Трансплантационный иммунитет	598
4.2.3. Трансплантация костного мозга. Реакция «трансплантат против хозяина»	602
4.2.4. Пересадка органов в клинической практике. Подходы к преодолению трансплантационной реакции	606
4.2.5. Переливание крови	607
4.3. Иммунологическая толерантность и анергия	609
4.3.1. Искусственная иммунологическая толерантность к трансплантатам	609
4.3.2. Естественная иммунологическая толерантность	612
4.3.2.1. Ауто толерантность и ее механизмы.	612
4.3.2.2. Выбор между активацией и анергией в лимфоидной ткани слизистых оболочек	620
4.3.2.3. Иммунологически привилегированные органы	623
4.3.2.4. Иммунологические взаимоотношения матери и плода	625
4.4. Аутоиммунная патология	631
4.4.1. Иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний	632
4.4.1.1. Причины нарушения ауто толерантности.	632
4.4.1.2. Генетические аспекты аутоиммунной патологии.	640
4.4.1.3. Иммунологические механизмы повреждения при аутоиммунных процессах	641
4.4.2. Аутоиммунные заболевания	643

4.4.2.1. Органоспецифические аутоиммунные заболевания	644
4.4.2.2. Системные аутоиммунные заболевания	649
4.5. Гиперчувствительность	650
4.5.1. Аллергия немедленного типа (гиперчувствительность I типа)	652
4.5.1.1. Общая схема развития и проявления аллергических процессов	652
4.5.1.2. Аллергены	655
4.5.1.3. Индукция аллергического иммунного ответа	655
4.5.1.4. Механизмы реализации аллергических реакций	658
4.5.1.5. Роль нарушения баланса субпопуляций Т-клеток	665
4.5.1.6. Роль наследственных и внешних факторов в развитии аллергии	666
4.5.1.7. Аллергические заболевания	667
4.5.1.8. Принципы лечения аллергических заболеваний	670
4.5.2. Другие типы гиперчувствительности	673
4.5.2.1. Цитотоксический тип гиперчувствительности (гиперчувствительность II типа)	673
4.5.2.2. Гиперчувствительность, связанная с иммунокомплексной патологией (гиперчувствительность III типа)	675
4.5.2.3. Гиперчувствительность замедленного типа (гиперчувствительность IV типа)	678
4.6. Опухоли иммунной системы — лимфопролиферативные процессы	682
4.6.1. Лимфоидные клетки при лимфопролиферативных процессах и их соответствие нормальным прототипам	683
4.6.2. Генетические перестройки и вирусная инфекция при лимфопролиферативных процессах	685
4.7. Иммунодефициты	689
4.7.1. Первичные иммунодефициты	689
4.7.1.1. Общие проблемы генетики первичных иммунодефицитов	690
4.7.1.2. Локализация иммунологических дефектов при первичных иммунодефицитах	691
4.7.1.3. Нарушение иммунной защиты и проявления иммунопатологии при первичных иммунодефицитах. Проблемы диагностики и лечения	694
4.7.1.4. Классификация первичных иммунодефицитов и некоторые иммунодефициты, связанные с поражением врожденного иммунитета	698
4.7.1.5. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	704
4.7.1.6. Другие иммунодефициты с поражением лимфоцитов	711
4.7.2. ВИЧ-инфекция и синдром приобретенного иммунодефицита	718
4.7.3. Вторичные иммунодефициты	729
4.7.3.1. Иммунодефицитные состояния, обусловленные гибелью иммунцитов	730

4.7.3.2. Вторичные иммунодефициты, обусловленные функциональными нарушениями лимфоцитов	735
4.7.3.3. Физиологические иммунодефициты	737
4.8. Применение методов и принципов иммунологии в практической медицине: иммунодиагностика, иммунопрофилактика, иммунотерапия	743
4.8.1. Основы современной иммунодиагностики	743
4.8.1.1. Области использования иммунологических методов в клиничко-лабораторной практике	743
4.8.1.2. Методология лабораторной иммунодиагностики	744
4.8.1.3. Оценка состояния врожденного иммунитета	746
4.8.1.4. Оценка состояния адаптивного иммунитета	747
4.8.2. Иммунопрофилактика	750
4.8.2.1. Вакцинация против возбудителей инфекционных заболеваний	750
4.8.3. Иммунотерапия	761
4.8.3.1. Медикаментозная иммунотерапия	761
4.8.3.2. Иммунодепрессанты	765
4.8.3.3. Иммунобиотерапия	767
Послесловие	778
Глоссарий	780
Предметный указатель	798

Глава 1

Введение в иммунологию

1.1. КРАТКИЙ ОБЗОР ИСТОРИИ ИММУНОЛОГИИ

1.1.1. Зарождение иммунологии

По происхождению иммунология — прикладная медицинская наука. Ее предыстория насчитывает более 2 тыс. лет. На протяжении этого времени основным подходом в данной области был эмпирический поиск путей предотвращения инфекционных заболеваний. В основе такого поиска было достоверное наблюдение о том, что люди, перенесшие некоторые «заразные болезни», повторно ими не заболели. Ярко и очевидно этот факт проявлялся при оспе — именно это заболевание стало «плацдармом» для формирования иммунологии.

Описано предупреждение развития оспы у наследника китайского императора с помощью нанесения на слизистую носа материала из пустул людей, выздоравливающих от оспы. Это первое письменное свидетельство, которое однозначно можно отнести к области иммунологии (около 1 тыс. лет до н.э.). Профилактический опыт в данном случае был успешным. Подобный подход, позже названный европейцами вариоляцией (от лат. *variola* — оспа), был, по-видимому, независимо разработан в разных вариантах во многих регионах Азии. Во всяком случае, вариоляция была широко распространена к началу XVIII века, когда жена британского посла в Константинополе, леди Монтегю, в своих письмах (это был скорее роман в письмах) описала и пропагандировала эту процедуру. На протяжении XVIII века практика вариоляции, особенно после ее усовершенствования Р. Суттоном (*R. Sutton*), получила широкое распространение в Европе, вписавшись в идеологию эпохи Просвещения. Европейские монархи подвергали вариоляции своих детей и внуков в знак причастности прогрессивным веяниям времени (по настоянию Екатерины II оспа была привита ей и ее сыну — будущему императору Павлу I). Надо признать, что вариоляция несла значительный риск и нередко приводила к развитию заболевания и смерти, что в конце концов было осознано европейцами, не готовыми жертвовать даже единичными гражданами ради абстрактного прогресса (в азиатской традиции с большей легкостью относятся к индивидуальным утратам). Вариоляция была запрещена в большинстве стран.

В 90-х годах XVIII века английский врач Э. Дженнер (*E. Jenner*), работавший в сельской скотоводческой местности, сделал наблюдение, что коровницы, контактировавшие со скотом, больным коровьей оспой, если и заболели человеческой оспой, то переносили ее легко (самим коровницам этот факт был известен давно). Основываясь на этом подтвержденном, но все-таки эмпирическом факте, Э. Дженнер предпринял рискованный эксперимент на человеке: он привил коровью оспу от заболевшей ею коровницы 8-летнему Джеймсу Фиппсу. Реакция на прививку проявилась в виде

кратковременного недомогания. Повторная прививка коровьей оспы дала еще более слабую реакцию. После этого Дженнер предпринял шаг, который в настоящее время мог бы быть расценен как преступление: привил подростку материал от больного человеческой оспой. Заболевание не развилось. Отчет об этом успешном опыте вакцинации (от латинского *vacca* — корова) был опубликован в научной прессе в 1796 г. Однако эту публикацию нельзя расценивать как начало иммунологии, поскольку речь в ней шла о конкретной профилактической процедуре, а не об общих принципах и правилах, которые можно было бы расценивать как фундамент новой науки. На протяжении XIX века вакцинация приобрела широкое распространение в цивилизованном мире и применялась в практически неизменном виде до недавнего времени, когда международное сообщество признало факт элиминации оспы (1980).

Рождение иммунологии как науки связано с именем Л. Пастера (*L. Pasteur*). Широко известно, что Л. Пастер создал микробиологию и доказал роль микроорганизмов в развитии и распространении заразных (инфекционных) заболеваний. Он же сформулировал общие принципы иммунологической профилактики инфекционных заболеваний, что рассматривают как отправную точку иммунологии как самостоятельной науки. В качестве точки отсчета ее существования принимают 1880 г., когда были опубликованы результаты исследований Л. Пастера по созданию и успешному испытанию живой ослабленной вакцины против куриной холеры. Суть экспериментов состояла в том, что курам прививали вибрионы куриной холеры, долгое время культивированные в неблагоприятных условиях, что не вызывало у животных заболевания и в то же время предотвращало развитие заболевания при последующем введении активных возбудителей холеры кур, убивавших невакцинированных птиц. Фактически был получен результат, сходный с результатом Э. Дженнера, но с двумя существенными различиями. Во-первых, Л. Пастер ставил эксперимент на птицах, а не на человеке. Во-вторых, профилактический эффект основывался не на «перекрестной защите», индуцированной предварительным введением родственного, но иного инфекционного агента, а на сознательно разработанной процедуре «ослабления» (аттенуации) возбудителя, используемого для профилактической иммунизации. Тем не менее термин «вакцинация» применяют ко всем типам профилактики, основанным на предварительном введении инфекционного материала, возбудителя или его молекул.

В результате этого исследования Л. Пастер ввел еще один, более значимый термин — **иммунитет**. Он происходит от латинского *immunitas* — освобождение. Феодалное право обозначало этим термином наличие у некоторых слоев населения привилегий, их освобождение от податей и т.д. Термин сохранился в качестве правового до наших дней и используется для обозначения неприкосновенности дипломатов — дипломатического иммунитета. Интересно, что в древности термином «иммунитет» обозначали также устойчивость к ядам, в том числе приобретенную благодаря приему их в малых дозах («Фарсалия» Лукана, I век н.э.). Слово «иммунитет» с медицинским значением («освобождение от болезни») впервые зафиксировано в 1869 г. в словаре Литтре (*Littrais*). Л. Пастер вкладывал в это понятие близкий, но более конкретный смысл — снижение вероятности развития инфекционного заболевания после повторного заражения, т.е. после ранее перенесенной инфекции.

Серия исследований Л. Пастера привела к созданию вакцин против сибирской язвы и краснухи свиней. В 1885 г. Л. Пастер и его ученики создали вакцину против бешенства, на этот раз предназначенную для человека (элемент риска при этом также присутствовал, но апробация вакцины была оправдана предшествующим экспериментальным опытом; важно отметить, что для оценки эффективности вакцины вирус бешенства не вводили). Фактически при этом использовали уже современные принципы клинических испытаний препаратов.

1.1.2. Развитие иммунологии до середины XX века

В ближайшие десятилетия после открытий Л. Пастера в результате интенсивной деятельности в основном французско-русской (в Институте Пастера работало много русских, внедрявших затем идеи и практические подходы иммунологии в России) и немецкой школ были достигнуты успехи в развитии прикладной иммунологии и заложены основы иммунологической теории.

Первыми следует упомянуть работы И.И. Мечникова, открывшего фагоцитоз и интерпретировавшего его как фундаментальный механизм иммунитета. В это время был создан ряд новых вакцин, причем не только учениками Л. Пастера, но и немецкими учеными, тяготевшими, главным образом, к школе Р. Коха (*R. Koch*). В этом ряду надо выделить работы Э. фон Беринга (*E. von Behring*), показавшего (совместно с С. Китазато, 1890) возможность иммунизации против инактивированных токсинов (анатоксинов) и «переноса иммунитета» с сывороткой крови. Фактически опыт с переносом иммунитета послужил первым свидетельством существования **антител** — гуморальных факторов, опосредующих специфичный в отношении возбудителя инфекционного заболевания иммунитет. Термин «антитело» ввел П. Эрлих (*P. Ehrlich*) в 1891 г. Р. Кох, прославившийся открытием и изучением возбудителя туберкулеза и внесший большой вклад в развитие иммунологии, описал реакцию на туберкулин (1890), ставшую первым примером иммунного процесса, обусловленного лимфоцитами (задолго до того, как возможность развития таких реакций была теоретически обоснована).

Ученые один за другим описывали новые иммунологические феномены и факторы. И.И. Мечников первым стал говорить о существовании специализированной системы (иммунной системы), функция которой — формирование и осуществление реакций иммунитета. Л. Дейтч (*L. Deutsch*) ввел термин «**антиген**» (1903) для обозначения веществ, на которые реагирует иммунная система, обеспечивая их удаление из организма. Разработав способ окрашивания клеток, П. Эрлих описал основные разновидности лейкоцитов, которые уже тогда считали эффекторными (исполнительными) клетками иммунитета. Он же описал тучные клетки — главные эффекторы аллергических реакций немедленного типа. **Аллергия** была открыта в 1902 г. Ш. Рише (*C. Richet*) и П. Портье (*P. Portier*), описавшими феномен анафилаксии. Ж. Борде (*J. Borda*) открыл **систему комплемента**. Начало развиваться учение о неинфекционном иммунитете, т.е. о возможной направленности иммунологических механизмов не против инфекционных агентов, а против тканей — чужеродных и даже собственных. Основы иммунологических процессов, направленных против чужеродных тканей внутри вида

животных, были в принципе раскрыты К. Ландштейнером (*K. Landsteiner*), показавшим наличие генетически детерминированного полиморфизма на примере эритроцитов — он открыл группы крови системы АВ0. Возможность аутоиммунных процессов, т.е. иммунных процессов, направленных против собственных антигенов, была обоснована П. Эрлихом и Ю. Моргенротом (*J. Morgenroth*) в первые годы XX века.

Этот новый и разнообразный фактический материал осмысливали в процессе его накопления. К началу XX века существовало два основных теоретических направления в иммунологии — клеточное, созданное И.И. Мечниковым, и гуморальное, родоначальником которого был П. Эрлих (именно за альтернативные, но равные по значимости теории иммунитета они были удостоены Нобелевской премии в 1908 г.). И.И. Мечников полагал, что в основе иммунной защиты лежат клеточные механизмы фагоцитоза, хотя и не отрицал вклада гуморальных факторов (прежде всего антител), например, в качестве опсонизирующих агентов. В теориях П. Эрлиха содержались элементы, значительно опережающие время, в частности идея предсуществования и селекции рецепторов для антигенов, ставшая через полвека на ином научном фундаменте основой современной иммунологии.

Открытия, разработки и теории рубежа XIX–XX вв. послужили основой классической иммунологии. За работы этого периода было присуждено шесть Нобелевских премий, в том числе самая первая премия по физиологии и медицине, присужденная Э. фон Берингу (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Нобелевские премии по физиологии или медицине, присужденные за исследования, относящиеся к области иммунологии

Год	Ученые	Формулировка
1901	Е. von Behring (Германия)	За работы по серотерапии и ее использование в борьбе против дифтерии
1905	R. Koch (Германия)	За исследования и открытия в области туберкулеза
1908	И.И. Мечников (Россия, Франция), Р. Ehrlich (Германия)	За создание теорий иммунитета
1913	C. Richet (Франция)	За открытие и изучение анафилаксии
1919	J. Bordet (Бельгия)	За открытие комплемента
1930	K. Landsteiner (Австрия)	За открытие групп крови человека
1951	M. Theiler (ЮАР)	За создание вакцины против желтой лихорадки
1960	F.M. Burnet (Австралия), Р. Medawar (Великобритания)	За исследование приобретенной иммунологической толерантности
1972	R. Porter (Великобритания), G. Edelman (США)	За установление химического строения антител
1980	B. Benacerraf (США), J. Dausset (Франция), G. Snell (США)	За открытие поверхностных структур клеток, регулирующих иммунологические реакции
1984	N. Jerne (Великобритания), С. Milstein (Великобритания), G. Koehler (Германия)	За разработку теории идиотипической сети; за разработку технологии гибридом

Окончание табл. 1.1

Год	Ученые	Формулировка
1987	S. Tonegawa (Япония)	За открытие генетических механизмов генерации разнообразия антигенраспознающих рецепторов
1996	R. Zinkernagel (Швейцария), P. Doherty (США)	За открытие механизмов распознавания антигенов Т-клетками с участием молекул МНС
2011	B. Beutler (США), J. Hoffmann (Люксембург, Франция)	За открытия, касающиеся активации врожденного иммунитета
	R. Steinman (Канада)	За открытие дендритных клеток и изучение их значения для приобретенного иммунитета
2018	G. Smith (США), G. Winter (Великобритания)	За фаговый дисплей пептидов и антител
	J. Allison (США), Т. Honjo (Япония)	За открытие противораковой терапии путем подавления негативной иммунной регуляции

Однако на протяжении 20–30 гг. XX века иммунология постепенно превращалась в раздел медицинской микробиологии и интенсивность ее развития существенно снизилась. Единственное серьезное фундаментальное достижение за этот период — создание иммунохимии (*K. Landsteiner*, *M. Heidelberger* и др.) в результате приложения к иммунологии законов химической кинетики. Это способствовало прогрессу в понимании взаимодействия антигенов и антител в период, когда антитела еще не были выделены в чистом виде и их природу только начали изучать (работы *A.W. Tiselius* по электрофорезу сывороточных белков, показавшие, что антитела принадлежат преимущественно к фракции γ -глобулинов).

1.1.3. «Новая иммунология» 50–80-х годов XX века

Несмотря на то, что во время Второй мировой войны фундаментальные научные исследования практически не проводили, именно тогда была доказана роль лимфоцитов в иммунологических процессах. Сразу после окончания войны начался новый этап развития иммунологии, на котором доминировало неинфекционное клеточное направление. Работы в области инфекционной иммунологии (в тот период они практически полностью сводились к вакцинологии) продолжались, но были оттеснены на периферию науки, поскольку основывались исключительно на принципах «классической иммунологии» предшествующего периода. Тогда иммунологические процессы особенно четко разделили на специфические (в современной терминологии — адаптивный иммунитет) и неспецифические (такowymi считались проявления врожденного иммунитета); последние не вызывали интереса в рамках «новой иммунологии». Довольно активно проводили исследования в области гуморального иммунитета; достаточно сказать, что именно в этот период антитела не только были выделены, но и достаточно полно охарактеризованы с химической точки зрения в качестве особых белков — иммуноглобулинов в работах Р. Портера (*R. Porter*) и Дж. Эдельмана (*G. Edelman*). Однако основные успехи нового витка развития иммунологии были связаны не с ними.

Иммунология в течение четырех послевоенных десятилетий была основана прежде всего на изучении роли лимфоцитов в иммунитете. П. Медавар (*P. Medawar*) в исследованиях, начатых еще во время войны, доказал

иммунологическую природу отторжения аллотрансплантатов и вместе с другими исследователями показал, что главный фактор трансплантационного иммунитета не антитела, а лимфоциты, способные перенести эту форму иммунитета интактным реципиентам (*N.A. Mitchison*). Одновременно с этим генетики обнаружили гены, которые кодируют молекулы, определяющие тканевую несовместимость. Главные из этих генов образуют комплекс, названный главным комплексом гистосовместимости — МНС (от *Major histocompatibility complex*). В контексте этих исследований сформировалось очень важное противопоставление «свое—чужое».

Эти экспериментальные факты, а также революционные достижения в области биологии (точнее, возникшей тогда молекулярной биологии) вступили в противоречие с «инструктивными» теориями синтеза антител, возникшими в 1930-е годы. Суть этих теорий сводилась к тому, что уникальная структура антител и их способность специфически связывать антиген обусловлена влиянием антигена на химическую структуру белка-антитела или на его конформацию (по современной терминологии — фолдинг). Такие представления противоречили аксиомам молекулярной биологии и были отвергнуты. Взамен было предложено несколько вариантов селекционных теорий, возрождавших представления П. Эрлиха (теория боковых цепей) о стимуляции антигеном синтеза предсуществующих комплементарных ему рецепторов. Наиболее полно отражала воззрения тех лет (а по принципиальным позициям — и сегодняшнего дня) селекционно-клональная теория Ф.М. Бернета (*F.M. Burnet, 1957*), особенно в совместной редакции Ф.М. Бернета и Дж. Ледерберга (*J. Lederberg*).

Суть селекционно-клональной теории сводится к следующему. В организме спонтанно возникают клоны лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецепторы, специфичные ко всем возможным антигенам (точнее их участкам — эпитопам). При этом один клон распознает один эпитоп. Характер реакции лимфоцитов на распознаваемый их рецепторами антиген зависит от степени зрелости: недостаточно зрелые лимфоциты погибают, а зрелые пролиферируют и дифференцируются в антителообразующие и другие эффекторные клетки. Поэтому клоны, распознающие антигены, представленные в данном организме, погибают и остаются только клоны, распознающие чужеродные антигены.

В процессе экспериментальной разработки этой проблемы П. Медавар и его сотрудники открыли явление иммунологической толерантности, т.е. «терпимости» к чужеродным субстанциям, если они вводились до завершения созревания иммунной системы. Тем самым было показано, что дискриминация «своего» и «чужого» не задана генетически, а формируется в онтогенезе.

В 60-е годы XX века был достигнут значительный прогресс в анализе гетерогенности лимфоцитов. Открытие иммунологической роли тимуса [Ж. Миллер (*J.F.A.P. Miller*), 1961] позволило разделить лимфоциты на две популяции — тимусзависимые (Т) и независимые от бursы — органа, в котором развиваются эти клетки у птиц (В). Было показано, что при образовании антител В- и Т-клетки кооперируют, причем В-клетки служат предшественниками антителопродуцентов, а Т-клетки — их «помощниками» (Т-хелперы). В то же время Т-клетки могут выступать в качестве самостоятельных исполнителей иммунологических функций (например,

при отторжении трансплантата или защите от вирусов) в качестве цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров). В начале 1970-х годов возникло учение о Т-супрессорах — клетках, подавляющих иммунный ответ, в частности на аутоантигены. Тогда же была открыта еще одна разновидность лимфоцитов, НК-клетки (естественные киллеры, *natural killers*) — аналоги цитотоксических Т-лимфоцитов в системе врожденного иммунитета.

Очередные вопросы касались природы антигенспецифических рецепторов В- и Т-клеток и механизмов распознавания ими антигенов. Ответы на эти вопросы в отношении В-лимфоцитов были найдены быстро. На поверхности В-клеток обнаружили мембранные иммуноглобулины — антитела, определявшие специфичность клонов В-клеток (что подтвердило одно из положений теории Бернета). Развитием идей Ф.М. Бернета стало создание гибридомной технологии, позволившей получать моноклональные антитела [Дж. Кохлер (*G. Koehler*), Ц. Мильштейн (*C. Milstein*), 1975]. Обеспечив слияние антителообразующих клеток с опухолевыми (т.е. придав антителопродукентам способность к неограниченной пролиферации), удалось разделить популяцию на клоны и выделить их гомогенные продукты — моноклональные антитела. Биотехнологическая важность этого достижения (возможность получать гомогенные антитела заданной специфичности в неограниченном количестве) даже превзошла его теоретическую значимость. Фактически это определило переход иммунологии на новый уровень, произошедший примерно десять лет спустя. В конце 1970-х годов была в принципе раскрыта природа разнообразия антигенраспознающей способности антител — С. Тонегава (*S. Tonegawa*) открыл и расшифровал процесс реаранжировки (перестройки) вариабельных генов В-лимфоцитов; позже было показано, что на той же основе формируется разнообразие V-генов Т-лимфоцитов.

Установление природы антигенраспознающего рецептора Т-клеток и закономерностей распознавания антигенов этими лимфоцитами было другой важнейшей проблемой иммунологических исследований в 1970-е годы. Главный прорыв в этой области связан с работами Р. Цинкернагеля (*R. Zinkernagel*) и П. Догерти (*P. Doherty*), установивших, что Т-клетки распознают не свободный антиген, а его фрагмент, встроенный в состав молекул МНС. Природа Т-клеточного рецептора (TCR) была установлена только в начале 1980-х годов. Оказалось, что TCR — не иммуноглобулины, но родственные им молекулы двух разных типов.

В 1980-е годы сформировалось учение о цитокинах, однако оно было основано на данных, полученных в предшествующие десятилетия. Были расшифрованы основные процессы, происходящие в тимусе, связанные с дифференцировкой и селекцией Т-лимфоцитов. В начале 1980-х годов произошло событие, оказавшее большое влияние на иммунологию: было описано новое заболевание — иммунодефицит вирусной природы — синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), — которое сразу приобрело высокую социальную значимость. Это способствовало росту финансирования исследований в области иммунологии и повышению их методического уровня, что затронуло как фундаментальную науку, так и прикладные клинико-иммунологические исследования. В этот период начинается распространение базовых методов современной иммунологии — иммуноферментного анализа, а затем — проточной цитометрии.

Этот период развития иммунологии, показавший важность клеточных основ адаптивного иммунитета и фактически игнорировавший факторы врожденного иммунитета, завершился во второй половине 80-х годов XX века, когда в иммунологию стали интенсивно внедрять методы и принципы молекулярной иммунологии.

1.1.4. Современный этап развития иммунологии — молекулярная иммунология

Молекулярно-биологические методы и технологии стали неотъемлемой частью иммунологии на рубеже 80-х и 90-х годов XX века, что ознаменовало ее переход на новый уровень. В это время важным показателем достоверности данных стало применение при исследованиях генетических подходов. Чрезвычайно широкое применение получили трансфекция и нокаут генов, а также использование клеточных клонов и моноклональных антител. Для этого периода характерно активное обращение (на новом методическом и идеологическом уровнях) к инфекционной иммунологии, включая создание вакцин нового типа. Одновременно обострился интерес к практическому применению получаемых результатов (возможно, это стало следствием чрезвычайного удорожания научных исследований, проведению которых необходимо было дать практическое обоснование). Излюбленной областью создания и применения новых молекулярно-биологических моделей стала иммуноонкология. Понятие «вакцина» претерпело изменения: теперь этим термином стали обозначать не только профилактические антиинфекционные препараты, как прежде, но и препараты для лечения онкологических, аллергических и аутоиммунных заболеваний. Однако следует признать, что, несмотря на большую интенсивность исследований и чрезвычайно высокий методический и технологический уровень работ, проводимых в данных направлениях, реальные практически значимые достижения пока единичны.

К особенностям этого периода развития иммунологии можно отнести чрезвычайно высокие требования к методической стороне исследований, явно выраженную прикладную ориентацию и очевидное пренебрежение теоретическими обобщениями. Экспериментальные достижения этого периода очень многочисленны, но их значимость не всегда можно оценить. Назовем лишь некоторые из них: расшифровка сигнальных путей, обеспечивающих активацию лимфоцитов и клеток врожденного иммунитета; изучение дендритных клеток, как клеток, связывающих врожденный и адаптивный иммунитет (с дендритными клетками связаны многие попытки практического применения достижений иммунологии, в частности при создании вакцин разного рода); расшифровка факторов и механизмов, определяющих распределение клеток в организме и пути их рециркуляции, а также гомеостаз лимфоидных клеток; открытие механизмов формирования лимфоидных органов; обнаружение гетерогенности хелперных Т-лимфоцитов и их связи с патологией; повторное открытие супрессорных Т-клеток (теперь в качестве регуляторных Т-лимфоцитов) и др.

Наиболее крупным теоретическим обобщением, повлекшим большое число экспериментальных исследований и практически значимых разработок, послужило учение Ч. Джейнуэя (*Ch. Janeway*) и его последователей о природе распознавания во врожденном иммунитете и иерархических взаимодействиях

врожденного и адаптивного иммунитета. При этом, во-первых, был открыт новый тип иммунологического распознавания, заставивший отказаться от представлений о неспецифичности врожденного иммунитета, во-вторых, было обосновано представление о невозможности запуска адаптивного иммунитета без предварительной активации врожденного иммунитета. Исследования, проводимые в области иммунологии в XXI веке, в большей или меньшей степени ориентированы на эту концепцию. В последние годы получило развитие учение о лимфоидных клетках врожденного иммунитета (ILC, innate lymphoid cells), не несущих на своей поверхности уникальных антигенраспознающих рецепторов, но способных дублировать некоторые функции Т-лимфоцитов адаптивного иммунитета. Всего различают 5 подсемейств ILC; три из них, ILC1, ILC2 и ILC3, похожи на CD4⁺-хелперные клетки Th1, Th2 и Th17 соответственно. Аналогия подкрепляется сходством внутриклеточных механизмов, которые определяют дифференцировку каждого из подсемейств, а также спектром продуцируемых цитокинов. Традиционные NK-клетки также относятся к ILC и, как было сказано выше, представляют собой аналоги цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов.

В настоящее время часто высказывают опасение, что иммунология как самостоятельная научная дисциплина исчезает, растворяясь в молекулярной биологии (аналогичное «растворение» в микробиологии констатировалось в предвоенный период). Едва ли это возможно, поскольку у иммунологии есть собственный объект исследований — специфические взаимодействия между антигенами и их рецепторами, лежащие в основе дискриминации «свое—чужое», — имеющий разнообразные проявления и со временем приобретающий все новые аспекты.

1.2. ЕСТЕСТВЕННАЯ ИСТОРИЯ ИММУНИТЕТА

Филогенез иммунитета неотделим от истории возникновения и развития многоклеточных организмов. Возникновение *Metazoa* (многоклеточные) означает формирование автономных организмов, имеющих внутреннюю среду, заполненную принадлежащими данному организму клетками и ограниченную барьером, отделяющим ее от окружения. Окружение *a priori* враждебно организму, поскольку служит источником агрессии, конкуренции и т.д. Агрессия может состоять в проникновении других организмов (прежде всего одноклеточных) во внутреннюю среду многоклеточного организма с последующей конкуренцией за территорию и ресурсы, а также возможным активным повреждением клеток или их отравлением токсинами и метаболитами. Таким образом, сам факт возникновения обособленного сообщества клеток, имеющего хотя бы элементарные интегрирующие системы и воспроизводящегося как единое целое, послужило достаточным основанием для возникновения «службы» поддержания клеточного и молекулярного постоянства внутренней среды. Такая «служба» и стала прообразом иммунной системы.

Из сказанного выше следует, что первое условие формирования иммунитета — наличие «охраняемой» замкнутой территории с ее обязательным отграничением от внешней среды. Второе условие — появление факторов, специализированных для обеспечения постоянства охраняемой внутренней среды путем ее освобождения от поступивших извне агентов (т.е. для обеспечения

иммунитета в его прямом первоначальном смысле — освобождение). Со времен И.И. Мечникова общепризнано, что таким фактором стали специализированные клетки мезенхимального происхождения — подвижные амебоциты, предки фагоцитов млекопитающих. Они обладают выраженной способностью к фагоцитозу — механизму, обеспечивающему элиминацию потенциально агрессивных клеток, проникших во внутреннюю среду организма.

Важное условие эффективной работы этого гомеостатического механизма — способность защитных клеток отличать потенциально агрессивные чужие клетки от собственных. Принцип, на который опирается такое распознавание, стал основой иммунитета во всех его проявлениях. Таким образом, иммунная система, не имея возможности «дождаться» проявления агрессивности проникших извне клеток, рассматривает в качестве потенциально опасных любые чужеродные клетки и молекулы. По-видимому, такое «решение» эволюции наиболее универсально и оправдано: действительно чужеродные объекты практически всегда вредны, даже если они не проявляют активной агрессии.

Возникновение рецепторов, позволяющих «опознать» чужое, стало третьим основополагающим событием на пути формирования иммунитета (после возникновения внутренней среды многоклеточных и специализированных клеток-фагоцитов). Действительно, наличие патогенраспознающих рецепторов, как их теперь называют, — чрезвычайно древнее «изобретение» эволюции, общее для животных и растений. Отметим сразу, что иммунитет растений и животных эволюционировал в последующем разными путями, однако общий принцип распознавания чужеродных объектов сохранился.

В процессе эволюции вида закреплялись гены, кодирующие молекулы, предназначенные для распознавания не просто «чужого», но заведомо опасного для данного организма. Эти рецепторы — мембранные или растворимые молекулы, обладающие пространственным сродством (и потому способные их распознавать) к наиболее общим и связанным с патогенностью молекулярным маркерам чужеродных агентов: компонентам клеточной стенки бактерий, эндотоксинам, нуклеиновым кислотам и т.д. Каждый рецептор распознает не индивидуальную молекулу, а целую группу подобных молекул, служащих **паттернами («образами») патогенов**. Молекулы-рецепторы представлены не только на поверхности клеток-эффекторов иммунитета, но и в везикулах, в которые попадают чужеродные агенты при фагоцитозе. Патогенраспознающие молекулы присутствуют также в жидких средах организма и способны инактивировать токсины и убивать чужеродные клетки. Относительно небольшое число генов, кодирующих такие рецепторы, обеспечивает распознавание практически всех патогенов, не составляя чрезмерной «обузы» для генома многоклеточного организма.

В результате распознавания образов патогенов происходит активация клеток — иммунцитов, что позволяет им убивать и затем элиминировать патогены. Это происходит с помощью цитолиза — внутриклеточного (наиболее совершенного, связанного с фагоцитозом), внеклеточного (вызываемого секретлируемыми факторами) и контактного. Патогены могут быть убиты или подготовлены к фагоцитозу растворимыми бактерицидными факторами и рецепторными молекулами. Во всех случаях окончательное расщепление убитых патогенов происходит в процессе фагоцитоза.