

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Стерлинг Дж. Уэст

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Коллаген — самый распространенный белок в теле. Мутации в коллагене I и II типа могут приводить к патологии скелетно-мышечной системы.
2. Гиалиновый хрящ — основной вид хряща в диартродальных суставах. Он не имеет сосудов и нервных окончаний и состоит в основном из коллагена II типа и агрекана.
3. Синовиальная жидкость — это селективный трансудат плазмы. Она вязкая из-за секреции синовиоцитами гиалуроновой кислоты в синовиальную жидкость.
4. Сигнальный путь Wnt/ β -катенин — важнейший путь активации остеобластов и регуляции костной массы.
5. Сигнальный путь RANKL/RANK/OPG — важнейший сигнальный путь дифференцировки/активации остеокластов и костного ремоделирования.

1. Назовите две основные функции опорно-двигательного аппарата.

Структурная поддержка и целенаправленные движения. Движения человеческого тела зависят от эффективности взаимодействия между суставами и нейромышечными единицами, вызывающими движения в них.

2. Назовите пять компонентов опорно-двигательного аппарата.

Мышцы, сухожилия, связки, хрящ, кость. Все эти структуры важны в формировании функционального и мобильного сустава.

3. Разные соединительные ткани различаются по содержанию макромолекул. Перечислите основные макромолекулярные «строительные блоки» соединительной ткани.

Коллаген, эластин и адгезины, а также протеогликаны.

КОЛЛАГЕН

4. Сколько существует типов коллагена? В каких тканях каждый из них преобладает?

Коллагены — самые распространенные протеины тела и составляют 20–30% общей массы тела. Существует около 29 различных типов коллагена. Самые частые перечислены в табл. 3.1. Они могут быть подразделены на семь подклассов. Уникальные свойства и организация каждого типа коллагена определяют его вклад в функцию той ткани, в которой он является основным структурным компонентом. Аномалии типов коллагена могут вызывать заболевания.

5. Расскажите о структурных свойствах, общих для всех молекул коллагена.

Важным структурным свойством всех молекул коллагена является их форма в виде тройной спирали. Эта уникальная форма обусловлена тремя цепями полипептидов (α -цепи), свернутыми друг

вокруг друга в большую спираль с правым вращением. От amino- и карбоксил-терминальных концов обеих спиральных доменов α -цепей отходят неспиральные компоненты, называемые телопептидами. В большинстве интерстициальных коллагенов спиральные домены не прерываются, тогда как в других классах коллагенов спиральные домены могут прерываться 1–12 неспиральными сегментами. Первичная структура спирального домена α -цепи характеризуется повторениями триплета Gly-X-Y. На месте X и Y может быть любая аминокислота, но чаще всего это пролин и гидроксипролин соответственно. В целом примерно 25% последовательностей доменов тройной спирали состоят из пролина и гидроксипролина. Также часто обнаруживается гидроксизин. В наиболее распространенных интерстициальных коллагенах (например, типы I и II) регион тройной спирали содержит около 1000 аминокислотных остатков (Gly-X-Y) (рис. 3.1).

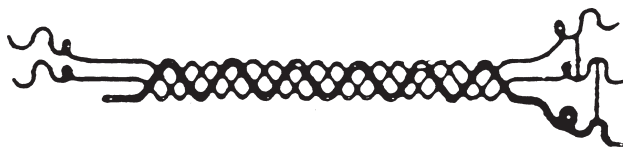


Рис. 3.1. Схематическое изображение молекулы интерстициального (фибриллярного) коллагена, демонстрирующее ее тройную спиральную конфигурацию с терминальными телопептидами

6. Назовите основные классы коллагена и типы коллагена, входящие в каждый класс.

- Фибриллообразующие (интерстициальные) — типы I, II, III, V, XI (см. табл. 3.1). Это самый распространенный класс коллагена. Эти коллагены образуют внеклеточный материал большинства соединительных тканей. Их прочность на разрыв и растяжение соответствует таковой у стальной проволоки.
- Фибрилл-ассоциированные коллагены с прерывистыми тройными спиралями (FACIT) —

Таблица 3.1. Типы коллагена, распределение в тканях и болезни, вызванные мутациями коллагена

Классы	Распределение в тканях	Болезни
Фибриллообразующие (интерстициальные) коллагены		
Тип I	Кости, сухожилия, кожа, капсула сустава / синовиальная оболочка	Несовершенный остеогенез, синдром Элерса–Данлоса
Тип II	Гиалиновый хрящ, межпозвонковый диск, стекловидное тело	Хондродисплазия, синдром Стиклера
Тип III	Кровеносные сосуды, кожа, легкие	Синдром Элерса–Данлоса (сосудистый)
Тип V	Как при типе I	Синдром Элерса–Данлоса (классический)
Тип XI	Как при типе II	Спондилоэпифизарная дисплазия, синдром Стиклера
Сетеобразующие коллагены		
Тип IV*	Базальная мембрана	Синдром Альпорта
Тип VIII	Эндотелий, десцеметова оболочка	Дистрофия роговицы
Тип X	Ростовая пластинка хряща	Метафизарная дисплазия
Коллагены FACIT		
Тип IX	Как при типе II, роговица	Множественная эпифизарная дисплазия
Тип XII	Как при типе I	
Тип XIV	Как при типе I	
Тип XVI	Некоторые ткани	
Тип XIX	Клетки рабдомиосаркомы	
Четкообразный филаментообразующий коллаген		
Тип VI	Большинство соединительных тканей	Редкие мышечные болезни
Коллаген якорных фибрилл		
Тип VII	Дермоэпидермальные, роговица, слизистая оболочка полости рта	Дистрофический буллезный эпидермолиз
Коллаген с трансмембранным доменом		
Тип XIII	Эндомизий, плацента, мозговые оболочки	
Тип XVII*	Кожа, гемидесмосомы, роговица	
Другие коллагены		
Тип XV	Многие ткани, особенно мышечные	Синдром Ноблоха (Knobloch)
Тип XVIII	Многие ткани	

Примечание. * Синдром Гудпасчера развивается в результате аутоиммунного ответа против коллагена IV типа; буллезный пемфигоид развивается в результате аутоиммунного ответа против коллагена XVII типа.

типы IX, XII, XIV, XVI, XIX. Эти коллагены ассоциируются с фибриллярными (интерстициальными) коллагенами и обнаруживаются в тех же тканях.

- Коллагены со специализированными структурами или функциями:
 - ✦ коллаген базальной мембраны — тип IV;
 - ✦ нефибриллярные коллагены — типы VI, VII, XIII, XV, XVII, XVIII;
 - ✦ коллагены с короткими цепями — типы VIII, X.

7. Как синтезируются интерстициальные (фибриллообразующие) коллагены?

1. Существует по крайней мере 30 генов, кодирующих различные цепи коллагена. У взрослых экспрессию генов коллагена регулируют TGF- β (позитивно) и IFN- γ , TNF- α (негативно). Из-

ученные к настоящему времени гены коллагена содержат кодирующие последовательности (эксоны), которые прерываются большими некодирующими последовательностями (интронами). Идет транскрипция ДНК с формированием предшественника мРНК, который затем перерабатывается в функциональную мРНК путем иссечения и сплайсинга, с помощью которых удаляется мРНК, кодирующая интронами. Переработанные мРНК покидают ядро клетки и транспортируются в полирибосомальный аппарат эндоплазматического ретикулума для трансляции в полипептидные цепи.

2. Полипептидные цепи гидроксилируются пролилгидроксилазой и лизингидроксилазой. Эти ферменты в качестве кофакторов требуются O_2 , Fe^{2+} , α -кетоглутарат и аскорбиновая кис-

лота (витамин С). Для стабильного образования тройной спирали важен гидроксипролин. Снижение его содержания наблюдается при цинге (дефицит аскорбиновой кислоты), что приводит к формированию нестабильных молекул, теряющих свою структуру и разрушающихся протеазами.

3. Гликозилирование остатков гидроксизина, что важно для секреции мономеров (молекул) проколлагена.
4. Образование дисульфидных связей между цепями с последующим образованием тройной спирали проколлагена.
5. Секреция проколлагена во внеклеточное пространство.
6. Протеолиз amino- и карбоксил-концевых телопептидов проколлагенпептидазой, что приводит к преобразованию проколлагена в коллаген.
7. Сборка коллагеновых мономеров (молекул) в фибриллы (микрофибриллы) путем четверть-ступенчатого сдвига, за которым следует поперечная сшивка фибрилл.
8. Боковая и «конец в конец» агрегация фибрилл с формированием коллагенового волокна. Каждая молекула коллагена имеет 300 нм в длину, 1,5 нм в ширину и пять заряженных участков, отстоящих друг от друга на 68 нм. Заряженные участки выстраиваются в прямую линию при образовании фибрилл, даже если отдельные молекулы отстоят на четверть своей длины от других.

Таким образом, существует множество этапов образования коллагена, на которых дефект биосинтеза коллагена может привести к развитию заболевания (рис. 3.2; также см. главу 55).



Рис. 3.2. Самосборка молекул коллагена в фибриллы с помощью поперечных связей

8. Какие ферменты важны для процесса деградации коллагена? Как они регулируются?

Наиболее важные коллагенолитические ферменты, ответственные за расщепление коллагена I типа, принадлежат к группе матриксных металлопротеиназ (ММП). Коллагеназы секретируются в латентной форме и при активации расщепляют молекулу коллагена в одном конкретном месте после того, как остатки глицина расположатся примерно в трех четвертях расстояния от amino-терминального конца (между 775 и 776 остатками α_1 [I] цепи). Затем желатиназы и стромелизины деградируют развернутые фрагменты. Как α -макроглобулин, так и тканевые ингибиторы металлопротеаз (TIMP от 1 до 4) способны подавлять активность коллагеназ. Не исключено, что другие типы коллагена имеют свои специфические коллагеназы, способные их деградировать. Для изучения обмена коллагена используются сывороточные пептиды проколлагена, гидроксипролин мочи, поперечные связи пиридинолина/деоксипиридинолина в моче, C-телопептиды сыворотки и N-телопептиды мочи.

ЭЛАСТИН И АДГЕЗИНЫ

9. Что такое эластин и где он локализуется?

Волокна эластина при гидратации могут растягиваться, после чего возвращаться к своей обычной длине. Они синтезируются в основном гладкомышечными клетками и в меньшей степени фибробластами. Они составляют существенную часть сухой массы связок (до 70–80%), легких, крупных кровеносных сосудов, таких как аорта (от 30 до 60%), и кожи (от 2 до 5%). Эластин — это полимер тропоэластиновых мономеров, содержащий 850 аминокислот, преимущественно валин, пролин, глицин и аланин. Когда молекулы тропоэластина связываются для образования волокна, остатки лизина соединяются с образованием десмозина и изодесмозина, характерных только для эластина. Мутации гена эластина могут быть причиной **растяжимой кожи** и **подклапанного аортального стеноза**. Эластазы, относящиеся к сериновым протеазам, способны деградировать эластин. Эластазы локализируются в тканях, макрофагах, лейкоцитах и тромбоцитах. Такие эластазы при васкулитах могут вызывать повреждение стенки кровеносных сосудов с формированием аневризм. Для определения степени деградации эластина используют уровни десмозина в моче.

10. Что такое фибриллин-1 и фибриллин-2?

Эти фибриллины — крупные гликопротеины, кодируемые геном, расположенным на хромосоме 15 (фибриллин-1) и хромосоме 5 (фибриллин-2). Они функционируют как часть микрофибриллярных белков, ассоциированных с ядром эластина. Фибриллин может быть также обнаружен в виде связок микрофибрилл в коже, кровеносных сосудах и в некоторых других тканях. Считается, что аномалии фибриллина-1 приводят к развитию синдрома Марфана (см. также главу 55), а аномалии фибриллина-2 — к развитию контрактурной арахнодактилии.

11. Перечислите важнейшие адгезины (гликопротеины, связывающие клетки), которые можно обнаружить во внутриклеточном матриксе и базальных мембранах.

- Фибронектин — соединительная ткань.
- Ламинин — базальная мембрана.
- Хондроадгерин — хрящ.
- Остеоадгерин — кость.

У этих гликопротеинов есть специфические адгезивные и другие важные свойства. Они связывают клетки путем присоединения к интегринам клеток. У некоторых из них есть классические последовательности аргинин — глицин — аспартовая кислота, связывающие клетки.

ПРОТЕОГЛИКАНЫ

12. Чем различаются протеогликаны и гликозаминогликаны?

Протеогликаны — это гликопротеины, содержащие одну цепь сульфатированных гликозаминогликанов (ГАГ) и более. Они классифицируются по их ключевому белку, который кодируется раз-

личными генами. ГАГ обычно классифицируют на пять типов: хондроитин сульфат, дерматан сульфат, гепаран сульфат, гепарин и кератан сульфат. ГАГ составляют часть протеогликанов.

13. Как распределены протеогликаны?

Протеогликаны синтезируются всеми клетками соединительной ткани. Они могут оставаться ассоциированными с этими клетками на клеточной поверхности (синдекан, бетагликан), внутриклеточно (серглицин) или на базальной мембране (перлекан).

Эти протеогликаны, ассоциированные с клетками, в качестве основных ГАГ обычно содержат гепарин/гепаран сульфат или хондроитин сульфат. Кроме того, протеогликаны могут секретироваться во внеклеточный матрикс (агрекан, декорин, бигликан, фибромодулин, люмикан). Эти матриксные протеогликаны в качестве основных ГАГ обычно содержат хондроитин сульфат, дерматан сульфат или кератан сульфат. Декорин помогает связыванию волокон коллагена II типа, а фибромодулин и люмикан связывают коллаген II типа с коллагеном IX типа.

14. Как протеогликаны метаболизируются в организме?

Деградация протеогликанов, осуществляемая протеиназами, высвобождает ГАГ. ГАГ захватываются клетками с помощью эндоцитоза, там они деградируются в лизосомах гликозидазами и сульфатазами. Дефекты в этих ферментах могут приводить к заболеваниям, которые называются **мукополисахаридозами**.

СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА

15. Приведите классификацию суставов.

- **Синартроз:** линии швов черепа, в которых соприкасающиеся кости разделяются тонкой фиброзной тканью.
- **Амфиартроз:** смежные кости связываются друг с другом гибким фиброхрящом, позволяющим производить ограниченные движения. Например, тазовый симфиз, часть крестцово-подвздошного сочленения, межпозвоночные диски.
- **Диартрозы** (синовиальные суставы). Это самые распространенные и наиболее мобильные виды суставов. Все они выстилаются синовиальной оболочкой. Они подразделяются на шаровые (тазобедренный), шарнирные (межфаланговые), седловидные (первый запястно-пястный) и плоские (пателлофemorальный) суставы.

16. Из каких тканей состоит диартрозный (синовиальный) сустав?

Диартрозный сустав состоит из **гиалинового хряща**, покрывающего поверхности двух противостоящих костей и более. Эти суставные ткани окружены **капсулой**, выстланной **синовиальной оболочкой**. В некоторых суставах есть **мениски**, состоящие из фиброзного хряща. Объем полости сустава потенциально может увеличиваться. Давление внутри нормальных суставов отрица-

тельное (–5,7 см вод.ст.) по сравнению с атмосферным давлением.

17. Опишите анатомию нормальной синовиальной оболочки.

Нормальная синовиальная оболочка содержит выстилающие синовиальные клетки, слой которых имеет толщину в одну-три клетки. Синовиальная оболочка выстилает все внутрикапсулярные структуры за исключением контактных участков суставного хряща. Выстилающие клетки синовию располагаются в матриксе, богатом коллагеном I типа и протеогликанами. Существует два основных типа выстилающих клеток, но их можно различить только с помощью электронного микроскопа. Клетки **типа А** похожи на макрофаги, их первичная функция — фагоцитоз. Клетки **типа В** похожи на фибробласты и продуцируют гиалуронат, который отвечает за вязкость синовиальной жидкости. Другие клетки, определяемые в синовиальной оболочке, — это антигенпрезентирующие клетки, называемые дендритными клетками, и мастоциты. Синовиальная оболочка не имеет ограничивающей базальной мембраны. Синовиальная ткань также содержит жир и лимфатические сосуды, окончатые микрососуды и нервные волокна, исходящие из капсулы и периартикулярных тканей.

18. Почему синовиальная жидкость вязкая?

Гиалуроновая кислота, которую синтезируют синовиальные выстилающие клетки типа В, секретируется в синовиальную жидкость и делает ее вязкой. «Синовиальная» означает «похожая на яичный белок», и это описывает нормальную вязкость синовиальной жидкости.

19. Каковы физические характеристики нормальной синовиальной жидкости коленного сустава?

Цвет — бесцветная и прозрачная.

Количество — тонкая пленка, покрывающая поверхность синовиальной оболочки и хряща внутри полости сустава.

Количество клеток — <200 кл./мм³ с долей нейтрофилов <25%.

Белок — от 1,3 до 1,7 г/дл (20% нормального содержания белка плазмы).

Глюкоза — колебания до 20 мг/дл от уровня глюкозы сыворотки крови после 6-часового голодания.

Температура — 32 °C (периферические суставы имеют более низкую температуру по сравнению с температурой тела).

Симптом струны (мера вязкости) — 2,5–5 см.

pH — 7,4.

20. Каковы функция, структура и состав суставного хряща?

Суставной хрящ **не имеет сосудов и нервов**.

Он абсорбирует нагрузку и противостоит смещающим силам. Данная его способность связана с уникальной композицией и структурой его внеклеточного матрикса. Нормальный хрящ состоит из рассеянной популяции специализированных клеток — **хондроцитов**, отвечающих за синтез

и пополнение внеклеточного матрикса. Этот матрикс состоит в основном из коллагена и протеогликанов. Наибольшую долю коллагена составляет коллаген II типа (>90%), это соответствует 50–60% сухой массы хряща. Коллаген образует сеть волокон, обеспечивающих форму хрящевой ткани. Вторую по величине часть суставного хряща составляют протеогликаны. Мономеры протеогликанов (агрекан) очень крупные (молекулярная масса от 2 до 3 млн дальтон) и содержат в основном ГАГ кератансульфат и хондроитинсульфат. Протеогликианы организованы в супрамолекулярные агрегаты, состоящие из центрального волокна гиалуроновой кислоты, к которому нековалентно присоединены множественные мономеры протеогликанов. Стабильность им придают связующие белки. Вся структура выглядит как «ерш для мытья бутылок» и имеет молекулярную массу 200 млн дальтон (рис. 3.3). Этими протеогликанами заполнены коллагеновые каркасы. Отрицательный заряд протеогликанов способствует их распространению до тех пор, пока сила упругости уравновешена силой коллагена на растяжение. В хряще присутствуют также другие коллагены (типов V, VI, IX, X, XI), белки (хондроадгерин и др.) и жиры. Самую большую часть суставного хряща составляет вода, занимающая до 80% влажной массы ткани. Вода удерживается в хряще благодаря ее взаимодействию с агрегатами матриксных протеогликанов.

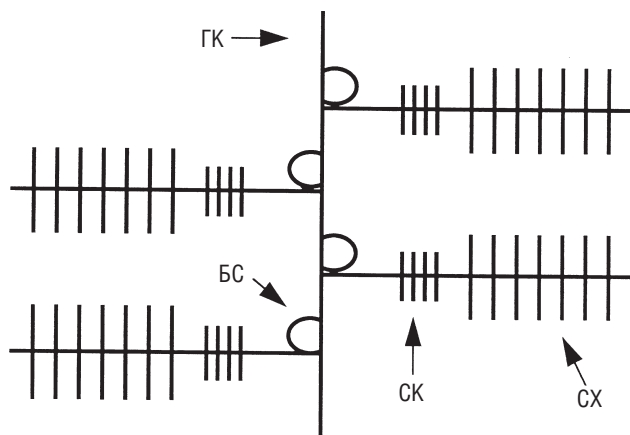


Рис. 3.3. Организация совокупности протеогликана в суставном хряще. Гиалуроновая кислота (ГК) является основой совокупности. Мономеры протеогликана (агрекан) возникают с промежутками из любой стороны ядра гиалуроновой кислоты. СХ — сульфат хондроитина; СК — сульфат кератина; БС — белок связи

21. Назовите четыре зоны хряща.

Различные молекулярные компоненты хряща высоко организованы в структуры, меняющиеся в зависимости от глубины хряща. От поверхности хряща до его глубоких слоев различают следующие четыре зоны:

- 1) *поверхностная (тангенциальная) зона* (10%) — самая маленькая зона, волокна коллагена здесь тонкие и ориентированы горизонтально к субхондральной кости, низкое содержание ГАГ; эта зона называется *lamina splendens*;

- 2) *средняя (переходная) зона* (50%) — самая большая, здесь волокна коллагена толще и начинают формировать радиальные связки, высокое содержание протеогликанов и воды;
- 3) *глубокая (радиальная) зона* (20%) — самые крупные коллагеновые волокна идут перпендикулярно (радиально) к субхондральной кости, много хондроцитов;
- 4) *кальцифицированная зона* — отделяет хрящ от субхондральной кости, волокна коллагена проникают в эту зону и прикрепляют хрящ к кости.

22. Если хрящ не имеет кровеносных сосудов, как хондроциты получают питание?

Хрящ взрослого человека не имеет сосудов, а хондроциты получают питание путем диффузии. Нутриенты извлекаются из синовиальной жидкости. Диффузия облегчается при нагрузке на сустав. При нагрузке немного жидкости выдавливается из хряща в синовиальное пространство. Когда нагрузка на сустав снижается, гидрофильные свойства протеогликанов приводят к тому, что вода всасывается обратно в хрящ. Когда жидкость возвращается в хрящ, диффузия питательных веществ облегчается.

23. Если хрящ не имеет нервных волокон, почему у больных с остеоартритом болят суставы?

Пациенты испытывают боль из-за раздражения субхондральной кости, появляющегося по мере деградации хряща. Кроме того, боль может вызывать накопление синовиальной жидкости и растяжение суставной капсулы и синовиальной оболочки, которые, в отличие от хряща, иннервируются. Боль вызывается и умеренным воспалением синови.

24. Как происходит смазывание синовиальных суставов?

Синовиальные суставы имеют коэффициент трения ниже, чем трение коньков при их движении по льду. Главные источники смазывания (любрикации) суставов перечислены ниже.

- Гидродинамическое смазывание: нагрузка на суставной хрящ приводит к сжатию, которое выталкивает жидкость из хряща. Эта жидкость образует водный слой, который разделяет и защищает противоположные поверхности хряща.
- Пограничный слой: маленький гликопротеин, называемый **любрицин**, производимый покровными клетками синови, связывается с суставным хрящом и в этих местах удерживает защитный слой молекул воды.
- Гиалуроновая кислота: эта молекула, производимая покровными клетками синови, смазывает соприкасающиеся поверхности между синовиальной оболочкой и хрящом. Она не влияет на смазывание между двумя поверхностями хряща.

25. Каков в норме обмен матрикса суставного хряща?

В норме хондроциты суставного хряща делятся редко. Хондроциты синтезируют и заменяют компоненты внеклеточного матрикса. Скорость обмена протеогликанов выше, чем у коллагена.

Дегградация этих макромолекул выполняется протеолитическими ферментами. Для разрушения коллагена II типа важны ММП, такие как секретируемая коллагеназа ММП-13 или прикрепленная к мембране ММП-14. Две агреканызы (ADAMTS-4 и -5) являются металлопротеиназами, наиболее деградирующими агрекан, основной протеогликан хряща, в месте соединения Glu373 и Ala374. Дальнейшая дегградация фрагментов коллагена и протеогликанов обеспечивается желатиназами (ММП-2, ММП-9) и стромелизинами. Цитокины, такие как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли α (ФНО α), могут положительно регулировать процесс дегградации, тогда как трансформирующий фактор роста β и инсулиноподобный фактор роста 1 оказывают анаболический эффект на метаболизм хондроцитов. Для определения дегградации хряща используются моноклональные антитела, измеряющие коллаген II типа и протеогликан (кератан сульфат, COMP) в различных жидкостях тела.

26. В чем разница между связкой и сухожилием?

Связка — это особая форма соединительной ткани, которая присоединяет одну кость к другой. Часто связки укрепляют капсулу сустава и придают ему стабильность. **Сухожилие** присоединяет мышцу к кости. И связки, и сухожилия состоят в основном из коллагена I типа.

27. Что такое суставная сумка (бурса)?

Бурса — это закрытая сумка, выстланная мезенхимальными клетками. Суставные сумки облегчают скольжение одной ткани относительно другой. В теле примерно 160 сумок, образующихся в период эмбриогенеза. Травма, перегрузка или воспаление могут приводить к образованию новых сумок или увеличению существующих.

28. Сколько костей в скелете? Каковы их типы и состав?

- Скелет (от греч. *skeletos*, что означает «высохший») человека состоит из 206 костей (126 периферических костей, 74 аксиальные кости и 6 косточек).
- Кость — это минерализованная соединительная ткань. Она состоит из двух подтипов: *кортикальной* (или компактной) кости и *губчатой* (или трабекулярной) кости. Кортикальная кость составляет 80% скелета, ее много в длинных трубчатых костях. Трабекулярная кость контактирует с клетками костного мозга, ею богаты тела позвонков, таз и проксимальный отдел бедренной кости; именно в этих отделах развиваются остеопороз и переломы. В норме костное remodelирование заменяет 25% трабекулярной кости и 3% кортикальной кости в год.
- Кость состоит в основном из коллагена I типа и содержит три типа клеток: **остеокласты**, резорбирующие минерализованную кость; **остеобласты**, синтезирующие протеины костного матрикса; и **остеоциты**, которые, вероятнее всего, представляют собой остеобласты, которые закончили секрецию костного матрикса и оста-

лись замурованными в нем. Остеоциты взаимодействуют с остальными типами клеток с помощью канальцевой системы, они играют роль в формировании ответа на механическую нагрузку. Скелет содержит 99% общего кальция, от 80 до 85% общего фосфора и 66% общего магния всего тела.

29. Как сигнальный путь остеобластов регулирует костный метаболизм?

Важнейшим компонентом регуляции костной массы является сигнальный путь **Wnt/ β -катенин** (рис. 3.4), который требуется костям для формирования ответа на механическую нагрузку. Механизмом, запускающим сигнальный каскад Wnt, является прикрепление членов Wnt семейства липид-модифицированных протеинов (их более 12) к комплексу корецепторов, состоящему из белков, связанных с рецептором липопротеина низкой плотности (LRP 5 или 6) и белка Frz. Активация этого комплекса рецепторов приводит к активации Dsh. Вслед за этим Dsh инактивирует GSK-3 β . Это не позволяет GSK-3 β фосфорилировать β -катепсин, который в случае фосфорилирования подвергается протеосомальной дегградации. Таким образом, β -катепсин может накапливаться в цитоплазме. При достижении определенных концентраций β -катепсин перемещается к ядру, где он соединяется с Tcf/Lef семейством транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию специфических генов остеобластов, важных для костеобразования. Связывание Wnt регулируется тремя внеклеточными протеинами. Один из них — протеин Frz, который связывает и нейтрализует белок Wnt. Два других — это белки склеростин (Scler) и Dickkopf (Dkk-1), продуцируемые остеоцитами, которые связываются с LRP5/6 и через эти рецепторы блокируют сигнальный путь Wnt. Важно подчеркнуть, что мутации LRP5 ассоциируются как с низкой, так и с повышенной костной массой. Мутации склеростина ассоциируются с **остеосклерозом** (синдром ван Бухема) из-за невозможности блокировать сигнальный путь Wnt. В настоящее время моноклональные антитела против склеростина исследуются в качестве метода лечения остеопороза.

30. Как сигнальный путь остеокластов регулирует костный метаболизм?

Сигнальный путь RANKL/RANK/остеопротегерин вовлекает членов суперсемейства ФНО и является важнейшим путем регуляции активности остеокластов и костного remodelирования (рис. 3.5). **RANKL** (лиганд рецептора активатора NF- κ B) — это лиганд, связанный с клеточной мембраной (может также секретироваться) остеобластов, активированных Т-клеток и других клеток. Он связывает **RANK** на предшественниках остеокластов, что приводит к дифференцировке остеокластов и их активации. В большинстве случаев лиганду RANK в качестве кофактора дифференцировки остеокластов помогает макрофагаль-

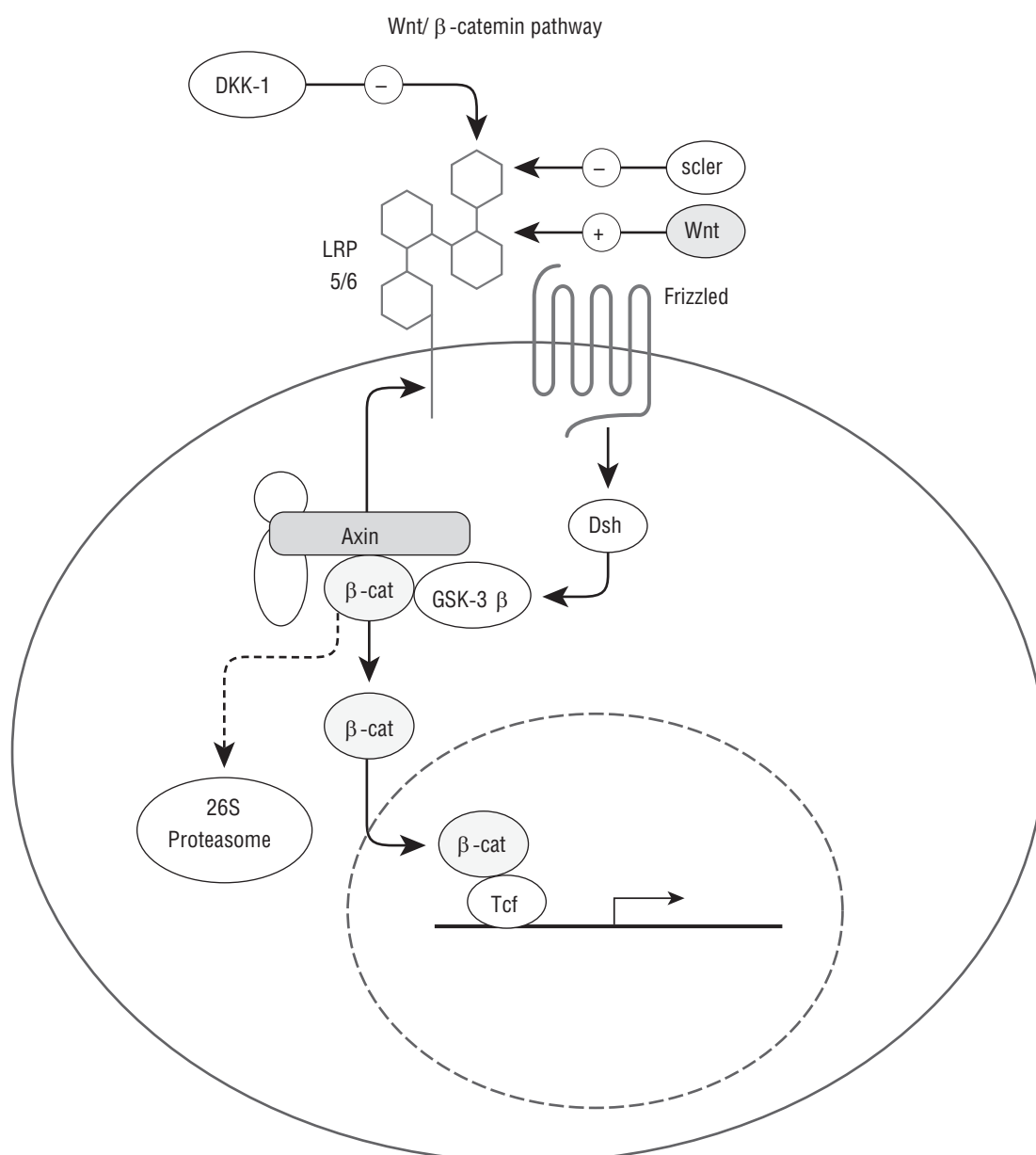


Рис. 3.4. Сигнальный путь Wnt/β-катенин. Пояснения см. в тексте

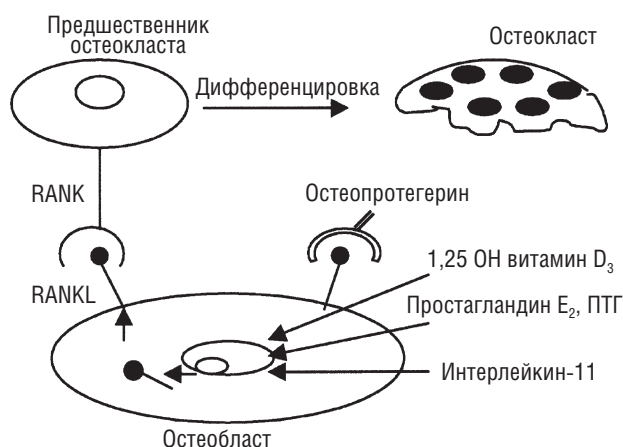


Рис. 3.5. Система RANKL–RANK–остеопротегерин

ный колониестимулирующий фактор (M-CSF). **Остеопротегерин (OPG)** — это растворимый регуляторный цитокин, секретируемый остеобластами, который конкурентно связывает RANKL и не дает ему прикрепиться к RANK, таким образом подавляя остеокластогенез. Экспрессия RANKL на остеобластах стимулируется через рецептор витамина D (1,25 OH витамин D₃), протеинкиназу A (простагландин PGE₂, паратгормон) и gp 130 (ИЛ-11). Цитокины (ИЛ-1, ИЛ-7, ИЛ-17, ФНОα, M-CSF) и глюкокортикоиды также повышают экспрессию RANKL и подавляют продукцию OPG. Периартикулярный остеопороз и эрозии на рентгенограммах пациентов с воспалительными заболеваниями суставов возможно возникают из-за локальной продукции PGE₂ и интерлейкинов

(ФНО α , ИЛ-1), вызывающих положительную регуляцию RANKL на остеобластах и Т-клетках, что приводит к активации остеокластов. Напротив, блокада RANKL (например, деносумаб[®]) является средством лечения остеопороза. Сообщалось о генетических заболеваниях, вызванных мутациями этого сигнального пути. Мутации, активирующие RANK, вызывают заболевания, характеризующиеся деформациями костей, дефектами зубов и глухотой. Инактивирующие мутации в гене остеопротегерина ассоциируются с ювенильной болезнью Педжета.

31. Сколько мышц в теле человека?

Примерно 640. Мышцы составляют 40% массы тела взрослого человека.

32. Какова морфология мышц?

- Скелетная мышца состоит из клеток, называемых **волокнами** (фибрами). Волокна собираются в пучки (фасцикулы).
- Мышечные волокна являются частью **моторных единиц**, каждая из которых состоит из нижнего моторного нейрона, происходящего из клеток переднего рога спинного мозга, и всех мышечных волокон, иннервируемых этим нейроном. Внутри моторной единицы все мышечные волокна одного типа. В одном пучке различные волокна иннервируются различными моторными нейронами.
- Мышечные волокна разделяются на три типа в зависимости от метаболизма и ответа на стимуляцию: типы 1, 2a, и 2b. На тип волокна могут оказывать влияние реиннервация различными типами моторных нейронов, физическая тренированность (данные противоречивы) или те или иные заболевания. Вместе с тем наиболее важной детерминантой распределения типов мышечных волокон является наследственность. В среднем мышцы на 40% состоят из волокон типа 1 и на 60% из волокон типа 2.
- Каждое мышечное волокно окружено плазматической мембраной, которая называется **сарколеммой**. Волокна содержат миофиламенты актин, тропонин, тропомиозин и миозин, которые, по сути, являются сократительными белками. Миофиламенты плавают в саркоплазме и организованы в фибриллы, окутанные саркоплазматическим ретикулом. Сарколемма и саркоплазматический ретикулум взаимодействуют через сеть каналов, которая называется **Т-канальцевая система**.

33. Дайте характеристику трем типам мышечных волокон.

- **Тип 1** (медленно сокращающиеся оксидативные волокна) (красные волокна): медленно отвечают на электрический стимул. При повторных стимуляциях резистентны к усталости. Содержат много митохондрий и липидов. Метаболизм этих волокон стимулируется упражнениями на выносливость (например, бег на длинные дистанции).

- **Тип 2a** (быстро сокращающиеся, оксидативно-гликолитические волокна): по свойствам занимают промежуточное положение между типами 1 и 2b.

- **Тип 2b** (быстро сокращающиеся, гликолитические волокна) (белые волокна): быстро отвечают на стимул, с большей силой сокращения, но быстрее устают. Эти волокна содержат больше гликогена и имеют более высокую активность миофосфоорилазы и миоаденилат деаминазы. Силовые тренировки (подъем тяжести, спринт, бег) приводят к гипертрофии этих волокон.

34. Как происходят сокращение и расслабление мышц?

Сокращение мышц происходит за счет укорочения миофиламентов внутри мышечных волокон. Стимуляция вызывает передачу **потенциала действия** по сарколемме, а затем через Т-канальцевую систему — на саркоплазматический ретикулум. Это вызывает высвобождение кальция внутрь саркоплазмы. При увеличении концентрации кальция активируется **актин** и формируются поперечные связи актин-миозин, что приводит к укорочению миофиламентов. Мышечные волокна укорачиваются до тех пор, пока кальций не будет активно всасываться обратно в саркоплазматический ретикулум. Это приводит к разрыву поперечных связей и последующему расслаблению волокна. Нормальное сокращение и расслабление волокон обеспечивается АТФ, электролитами (Na, K, Ca, Mg) и тремя АТФазными протеинами (см. также главу 72).

Список литературы

- Baron R., Rawadi G. Minireview: targeting the Wnt/ β catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148. P. 2635–2643.
- Goldring S.R., Goldring M.B. Biology of the normal joint / G.S. Firestein, R.S. Budd, S.E. Gabriel, I.B. McInnes, J.R. O'Dell, eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. 9th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2013. P. 1–19.
- Goldring M.B. Cartilage and chondrocytes / G.S. Firestein, R.S. Budd, S.E. Gabriel, I.B. McInnes, J.R. O'Dell, eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. 9th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2013. P. 33–60.
- Kearns A.E., Sundeep K., Kostenuik P.J. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease // *Endocrine Rev*. 2008. Vol. 29. P. 155–192.
- Miller M.S., Palmer B.M., Toth M.J. et al. Muscle: anatomy, physiology, and biochemistry / G.S. Firestein, R.S. Budd, S.E. Gabriel, I.B. McInnes, J.R. O'Dell, eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. 9th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2013. P. 67–78.
- Okada Y. Proteinases and matrix degradation / G.S. Firestein, R.S. Budd, S.E. Gabriel, I.B. McInnes, J.R. O'Dell, eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. 9th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2013. P. 97–116.
- Schett G. Biology, physiology, and morphology of bone / G.S. Firestein, R.S. Budd, S.E. Gabriel, I.B. McInnes, O'Dell J.R., eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. 9th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2013. P. 61–66.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ, ВОСПАЛЕНИЕ И АУТОИММУНИТЕТ

Стерлинг Дж. Уэст

Вся наука происходит из желания выяснить причины.

William Hazlitt, 1829

Развитие науки серьезно задержали исследования того, что не обязательно знать, и того, что узнать невозможно.

Johann Wolfgang von Goethe, 1825

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Врожденный иммунитет — это первая линия защиты, которая распознает специфические молекулярные компоненты, обнаруживаемые только у микробных патогенов.
2. Врожденный иммунитет нужен для активации и обучения приобретенного иммунитета.
3. Для активации Т-лимфоцитов требуются два сигнала: контакт рецептора Т-лимфоцита (TCR) с главным комплексом гистосовместимости — пептидным комплексом и вовлечение ко-стимуляторных молекул.
4. Т-лимфоциты важны как для гуморального, так и для клеточного адаптивного иммунитета.
5. Аутоиммунитет появляется, когда теряется толерантность к собственным антигенам.

1. Какие две ведущие категории иммунитета задействованы в иммунной защите организма?

Категории иммунитета приведены в табл. 4.1.

Таблица 4.1. Категории иммунитета

Категория	Врожденный (естественный) иммунитет	Приобретенный (адаптивный/специфический) иммунитет
Физические барьеры	Кожа, слизистые оболочки	Иммунные системы слизистых оболочек
Циркулирующие факторы	Комплемент, СРП, MBL	Антитело
Клетки	Макрофаги, нейтрофилы, естественные киллеры, дендритные клетки, эозинофилы, базофилы, мастоциты	Лимфоциты
Клеточные медиаторы	Монокины, хемокины и интерфероны	Лимфокины (интерлейкины)

Примечание. СРП — С-реактивный протеин; MBL (mannose-binding lectin) — маннозсвязывающий лектин.

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

2. В чем заключается функция врожденного иммунитета? Как он активируется?

Врожденный иммунитет присутствует уже при рождении, генетически детерминирован и не подвергается постоянному воздействию чужеродных антигенов. Врожденный иммунитет филогенетически старше приобретенного (специфического/адаптивного) иммунитета. Клональная экспансия

лимфоцитов в адаптивной иммунной системе занимает от 3 до 5 дней, поскольку требует дифференцировки в эффекторные клетки. Именно поэтому в течение этого времени должна существовать система контроля патогена, не позволяющая ему навредить организму хозяина. Эффекторный механизм врожденной иммунной системы активируется немедленно (от 20 до 30 мин) и может быстро начать контролировать репликацию инфекционных патогенов и поддерживать контроль, пока не подключатся лимфоциты. Кроме того, приобретенный иммунитет может взаимодействовать с адаптивными иммунными ответами и контролировать их.

Алармины — эндогенные молекулы, заложенные конституционально, которые пассивно высвобождаются из клеток некротических тканей при инфекции или травме. Они также секретируются стимулированными лейкоцитами и эпителием. После высвобождения они активируют врожденный иммунитет через *образ-распознающие рецепторы* (*pattern-recognition receptors, PRR*), такие как Toll-подобные рецепторы (TLR2 и TLR4). Алармины активируют и вовлекают в процесс антигенпрезентирующие клетки (APC), включая дендритные клетки (DC).

Примеры аларминов:

- Высокомобильный групповой протеин B1 (high-mobility group protein B1, HMGB1): может высвобождаться из клеток любого типа. Обладает провоспалительными свойствами, если связывается с другими молекулярными паттернами: ассоциированными с повреждением (*danger-associated molecular patterns, DAMP*) и ассоциированными с патогеном (*pathogen-associated molecular patterns, PAMP*).

- S100A8/A9/A12: высвобождается из эпителиальных клеток и фагоцитов, вызывая воспаление с высвобождением из костного мозга нейтрофилов, их усиленной адгезией и миграцией. Обладает некоторой антибактериальной активностью.
 - Протеины теплового шока (heat shock proteins, HSP60, HSP70): аутоантигены, стимулирующие пути подавления воспаления.
 - Антимикробные пептиды (antimicrobial peptides, AMP): основные AMP — β -дефенсины и кателицидин. Они секретируются эпителиальными клетками и образуют защитный экран, когда повреждаются физические барьеры (кожа и слизистые оболочки). Антимикробные пептиды интегрируются в наружную оболочку микробных клеток и образуют поры, нарушающие их. AMP служат хемоаттрактантами для клеток врожденного (нейтрофилы, DC) и приобретенного (лимфоциты) иммунных ответов. AMP могут управлять составом симбиотических микробов, колонизирующих поверхности тела. Нарушение продукции AMP может играть роль в развитии таких заболеваний, как псориаз и болезнь Крона.
3. **С помощью каких механизмов врожденный иммунитет распознает инвазивный агент как чужеродный?**
- Стратегическая задача врожденного иммунитета — распознать несколько весьма консервативных структурных мотивов, специфичных для микробов, и взаимодействовать с ними. Эти структуры называются PAMP, а рецепторы врожденной иммунной системы, которые их распознают, — PRR. PAMP продуцируются только микробными патогенами (не хозяином). Примерами PAMP являются бактериальные липополисахариды, пептидогликаны, маннаны, флагеллин, а также бактериальная и вирусная ДНК/РНК.
4. **Перечислите образ-распознающие рецепторы (PRR), которые распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP).**
- Существуют две основные категории PRR.
1. Секретирующиеся и циркулирующие PRR.
- К ним относятся следующие.
- **Коллектины** — секретирующиеся коллагеноподобные протеины, на стенках микробных клеток связывающиеся с карбогидратом или липидами, и обладающие антимикробными свойствами или активирующие систему комплемента. *Маннан-связывающий лектин* (mannan-binding lectin, MBL) синтезируется в печени и секретируется в сыворотку крови как одно из составляющих острофазового ответа. Связывается с микробными карбогидратами и инициирует лектиновый путь активации комплемента (см. вопрос 26). MBL имеет манноза-ассоциированные сериновые протеазы (mannose-associated serine proteases, MASP-2), функционирующие подобно C1r и C1s и активирующие классический путь комплемента. Дефицит MBL ассоциируется с частыми инфекционными заболеваниями.
 - **Лектины** — это протеины, которые связываются с микробными карбогидратами. Кроме MBL, эта группа включает *фиколины* 1/2/3 и *галектины*. MBL и фиколины могут связываться с микробами и активировать комплемент через лектиновый путь. Галектины могут разрушать микробные мембраны в отсутствие комплемента.
 - **Пентраксины** — эта группа включает С-реактивный протеин (СРП), сывороточный амилоид Р и пентраксин-3 (РТХ3). У всех есть пентраксиновый домен с пятью субъединицами, все секретируются как часть острофазового ответа, вызванного провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин-6 (ИЛ-6). СРП может фиксировать C1q и активировать комплемент, чтобы опсонизировать организм на фагоцитоз. РТХ3 связывается с Р-селектином эндотелия, снижая рекрутинг нейтрофилов и подавляя воспаление.
2. **PRR, ассоциированные с клетками.** К ним относятся следующие.
- **TLR** — у человека существует как минимум 10 TLR. Некоторые из них (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR6) находятся на клеточных поверхностях (особенно на клетках врожденной иммунной системы) и распознают многие PAMP чужеродных микробов. Каждый TLR стимулируется отдельным PAMP (TLR1, TLR2, TLR6-липопротеин; TLR4-липополисахарид; TLR5-флагеллин). Кроме того, они также распознают DAMP, которые являются эндогенными молекулами (аларминами), высвобождаемыми погибшими и некротическими клетками. Стимуляция TLR соответствующими PAMP или DAMP инициирует сигнальные каскады, ведущие к активации факторов транскрипции (AP-1, NF- κ B, IRF). Результатом является индукция генов воспаления и иммунного ответа с последующей продукцией интерферонов (IFN), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО), хемокинов (ИЛ-8) и других эффекторных цитокинов, которые привлекают больше иммунных врожденных клеток и направляют адаптивный иммунный ответ.
 - **PRR, связанные с фагоцитозом**, — на макрофагах есть *скавенджер-рецепторы* (очистители), а маннозный рецептор связывает бактерии и грибы и облегчает фагоцитоз, высвобождение цитокинов и активацию иммунных клеток. *Дектин-1* — также лектиновый рецептор на клетках хозяина, связывающий глюканы на грибах. Его мутации могут приводить к рецидивирующим слизисто-кожным грибковым инфекциям. *Рецептор формилпептида* на клетках хозяина связывает N-формилметионин бактерий, чем приводит к высвобождению хемоаттрактантов и облегчает фагоцитоз.
 - **Внутриклеточные PRR** — включают некоторые TLR, NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLR) и RIG-подобные рецепторы (RIG-I-like receptors, RLR). TLR3, TLR7, TLR8,

TLR9 и TLR10 находятся в эндолизосомах внутри клетки. Эндолизосомы содержат продукты распада бактерий и вирусов, включая нуклеиновые кислоты, которые связываются с соответствующими им TLR (TLR3-вирусная двуспиральная РНК; TLR7/8-односпиральная РНК; TLR9-СрG-ДНК), что приводит к продукции интерферонов и провоспалительных цитокинов. NLR включают NOD1, NOD2, CARDs, NALP и NAIP. Активация NLR приводит к образованию внутриклеточного комплекса, называемого инфламасомой, которая способствует процессингу и секреции ИЛ-1 и ИЛ-18. Примерами PAMP, активирующими NLR, являются кристаллы уратов и пептидогликаны. Полиморфизм гена *NOD2* ассоциируется с болезнью Крона. RIG-I-подобные рецепторы (RLR) включают RIG1, MDA5 и LGP2. RLR реагируют с двуспиральной РНК и являются медиаторами продукции интерферонов 1-го типа.

5. Какие клетки важны для врожденного иммунитета?

- **Фагоциты:** содержат PRR и являются важнейшими эффекторными клетками врожденной иммунной системы.
- **Нейтрофилы** — первые клетки, рекрутируемые в места воспаления с помощью разнообразных хемотаксических сигналов (таких как AMP, N-формил-олигопептид-бактерий, C5a, лейкотриены B₄, ИЛ-8). Нейтрофилы пользуются как минимум двумя механизмами для нейтрализации внедряющегося микроба.
- 1. Нейтрофилы фагоцитируют микроб. Фагосома, содержащая микроб, сливается с внутриклеточными гранулами, содержащими бактерицидные пептиды, протеазы и высокоактивные окисляющие агенты, производимые NADPH-оксидазой, что приводит к гибели микроба. Даже в отсутствие инфекции миллиарды нейтрофилов в норме покидают костный мозг, циркулируют в крови, попадают в ткани и ежедневно умирают. Когда они погибают, то подвергаются апоптозу и обрабатываются макрофагами. Таким образом, они не высвобождают токсические компоненты в нормальные ткани (эффероцитоз). Макрофаги, фагоцитирующие апоптозные нейтрофилы, высвобождают противовоспалительные цитокины для поддержания гомеостаза.
- 2. Внеклеточные нейтрофильные ловушки (neutrophil extracellular traps, NET): при активации нейтрофилы высвобождают гранулярные (азуروفильные специфические) протеины и гистоны, которые связываются с ДНК и тем самым убивают микробы (бактерии, грибы), причем это происходит вне клетки независимо от фагоцитоза.
- **Моноциты и макрофаги** — моноциты являются циркулирующими предшественниками макрофагов. Макрофаги специфичны тканям (например, клетки Купфера в печени) и содержат PRR. Макрофаги переваривают микробов и презен-

тируют их лимфоцитам для инициации адаптивного иммунного ответа. Макрофаги секретируют более 100 протеинов, включая цитокины (как провоспалительные, так и противовоспалительные), которые являются медиаторами воспаления.

- **NK-клетки** — *естественные киллеры (natural killer, NK)* — это потентные цитотоксические клетки, чьи цели не ограничены главным комплексом гистосовместимости (МНС). Они составляют от 5 до 10% рециркулирующих лимфоцитов, экспрессируют поверхностные маркеры CD16 и CD56 и выглядят как большие гранулярные лимфоциты. Они экспрессируют PRR и отвечают на вирусные инфекции и опухоли. NK-клетки имеют иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток киллеров (killer cell immunoglobulin-like receptors, KIR), которые распознают молекулы класса I МНС. Клетки, инфицированные вирусами, или злокачественные клетки подавляют свои рецепторы класса I МНС и положительно регулируют стрессовые лиганды. Это приводит к тому, что NK-клетки индуцируют апоптоз аномальных клеток. У NK-клеток есть гранулы с перфорином и гранзимами, которые высвобождаются при активации NK-клетки на уничтожение таргетной клетки. Активированные NK-клетки, в дополнение к другим цитокинам, также секретируют IFN- γ . Дендритные клетки рекрутируют и активируют NK-клетки путем секреции IFN I типа, ИЛ-12 и ИЛ-18.
- **Другие клетки, имеющие PRR:** эпителиальные клетки экспрессируют PRR и могут реагировать на инфекцию и секретировать AMP и ИЛ-8 (CXCL8), которые являются хемоаттрактантами нейтрофилов. PRR имеют мастоциты, которые высвобождают ФНО α и ИЛ-8. Они также производят медиаторы воспаления: гистамин, лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты (platelet-activating factor, PAF); протеазы (триптаза, химаза) и дефенсины. Тромбоциты экспрессируют PRR и могут продуцировать цитокины, рекрутирующие лейкоциты в места тканевого повреждения. Они также высвобождают микрочастицы, способные модулировать иммунный ответ. Эозинофилы — специализирующиеся лейкоциты, чьи гранулы содержат многочисленные токсические продукты, включая основной базовый протеин, пероксидазу эозинофилов и эозинофильный катионный протеин. Эти вещества особенно токсичны для гельминтов. Активированные эозинофилы также продуцируют большое количество лейкотриена C₄ (LTC₄) и трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor, TGF- β), которые способствуют, соответственно, повышению веноулярной проницаемости и фибробласт-зависимому фиброзу.
- **Дендритные клетки** — это «профессиональные» антигенпредставляющие клетки. Они являются связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом. Эти клетки локализуются в тканях, которые нахо-

дятся в контакте с окружающей средой, включая кожу и слизистые оболочки дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочеполовой системы (МПС). Они также располагаются в лимфоидных тканях и в большинстве паренхиматозных органов; представлены двумя основными типами: миелоидные (мДК) и плазмоцитоидные (пДК). Большинство мДК происходят из моноцитов, и лишь небольшая часть — из лимфоидных клеток. Они имеют TLR2 и TLR4. Основной цитокин, продуцируемый мДК, — это ИЛ-12. Это самые важные клетки для активации наивных Т-клеток. Плазмоцитоидные ДК напоминают плазматические клетки и составляют <1% всех мононуклеаров периферической крови. Они имеют TLR7 и TLR9. Вслед за вирусной стимуляцией они быстро секретируют большое количество IFN I типа (IFN- α и IFN- β). Они могут индуцировать адаптивный иммунный ответ типа Th1 и типа Th2.

6. Какие молекулы эндотелиальной адгезии участвуют в движении нейтрофилов и мононуклеарных клеток к месту повреждения или инфицирования тканей?

Важнейшие молекулы эндотелиальной адгезии, участвующие в движении нейтрофилов и мононуклеарных клеток к месту повреждения или инфицирования тканей, приведены в табл. 4.2.

Таблица 4.2. Важнейшие молекулы эндотелиальной адгезии, участвующие в движении нейтрофилов и мононуклеарных клеток к месту повреждения или инфицирования тканей*

Время до активации	Лейкоциты	Активированный эндотелий
<2 ч	L-селектин PSGL-1 (неактивированные нейтрофилы / мононуклеары)	CD34, GlyCAM-1, MADCAM-1, P-селектин (тельца Вейбеля–Паладе)
<4 ч	ESL-1	E-селектин (ELAM-1)
<12 ч	LFA-1 (CD11a/CD18) (активированные нейтрофилы / мононуклеары)	ICAM-1 (CD54)
<24 ч	Mас-1 (CD11b/CD18) (активированные нейтрофилы / мононуклеары) PECAM1 (активированные нейтрофилы / мононуклеары)	ICAM-1 Эндотелиальная PECAM1
<48 ч	VLA-4 (CD49d/CD29) (лимфоциты, моноциты, молекулы адгезии)	VCAM-1 (CD106)

Примечание. * Обратите внимание, что CD34, PSGL-1 и ESL-1 содержат детерминанты с сialiрированным карбогидратом, связанные с CD15. Тромбоцитарные молекулы эндотелиальной адгезии (PECAM) сконцентрированы в местах соединений эндотелия и очень важны для трансмиграции клеток. Время до активации молекул адгезии объясняет тот факт, почему в очаг воспаления сначала попадают нейтрофилы и моноциты/макрофаги (острое воспаление), а позже — лимфоциты (хроническое воспаление).

7. Назовите четыре кардинальных признака воспаления. Каковы механизмы, отвечающие за развитие признаков воспаления?

1. Эритема (*rubor*).
2. Повышение местной температуры (*calor*).
3. Припухлость (*tumor*).
4. Боль (*dolor*).

Эритема и повышение местной температуры вызваны локальной дилатацией артериол. Повышенная проницаемость в посткапиллярных венах приводит к выходу жидкой части крови из сосудов в окружающие ткани, и это вызывает припухлость (отек). Боль является результатом воздействия на локальные нервы множества медиаторов воспаления и продуктов, выделяемых воспалительными клетками.

Эти симптомы и признаки являются результатом активации врожденного иммунитета.

8. Какие основные классы медиаторов воспаления участвуют в ответе врожденного иммунитета?

Вазоактивные медиаторы	Факторы хемотаксиса
Гистамин Продукты арахидоновой кислоты: • простагландины • лейкотриены Фактор, активирующий тромбоциты Кинины Энзимы Триптаза Химаза	Продукты комплемента (C3a, C5a) Лейкотриен B4 Фактор, активирующий тромбоциты (Platelet-activating factor, PAF) Хемокины (ИЛ-8, другие CXCL) Провоспалительные цитокины Интерлейкины-1 и -6 Фактор некроза опухоли Интерфероны

9. Как образуются простагландины и лейкотриены?

В отличие от гистамина, уже готового хранящегося медиатора, простагландины (PG) и лейкотриены должны активно синтезироваться. Источником является молекула арахидоновой кислоты (омега-6 полиненасыщенная свободная жирная кислота), высвобождаемая из фосфолипидов клеточной мембраны цитоплазматической фосфолипазой A2, которая связывается с клеточной мембраной. После образования арахидоновая кислота может метаболизироваться двумя ферментными путями (рис. 4.1).

1. Циклооксигеназный путь приводит к образованию простагландинов (PG). Количество и тип PG, производимых клеткой или тканью, определяется уровнями экспрессии COX-1, COX-2 и терминальными синтазными ферментами, специфичными для отдельных клеток (например, тромбоциты производят только тромбоксан A2, потому что они содержат только COX-1 и синтазу тромбоксана).
2. Липоксигеназный путь приводит к образованию лейкотриенов и гидроксизейкозатетраеновых кислот.

После образования простагландины экспортируются от клеток семейством белков-транспортёров, ассоциированных с резистентностью к множеству лекарственных препаратов. Действие про-

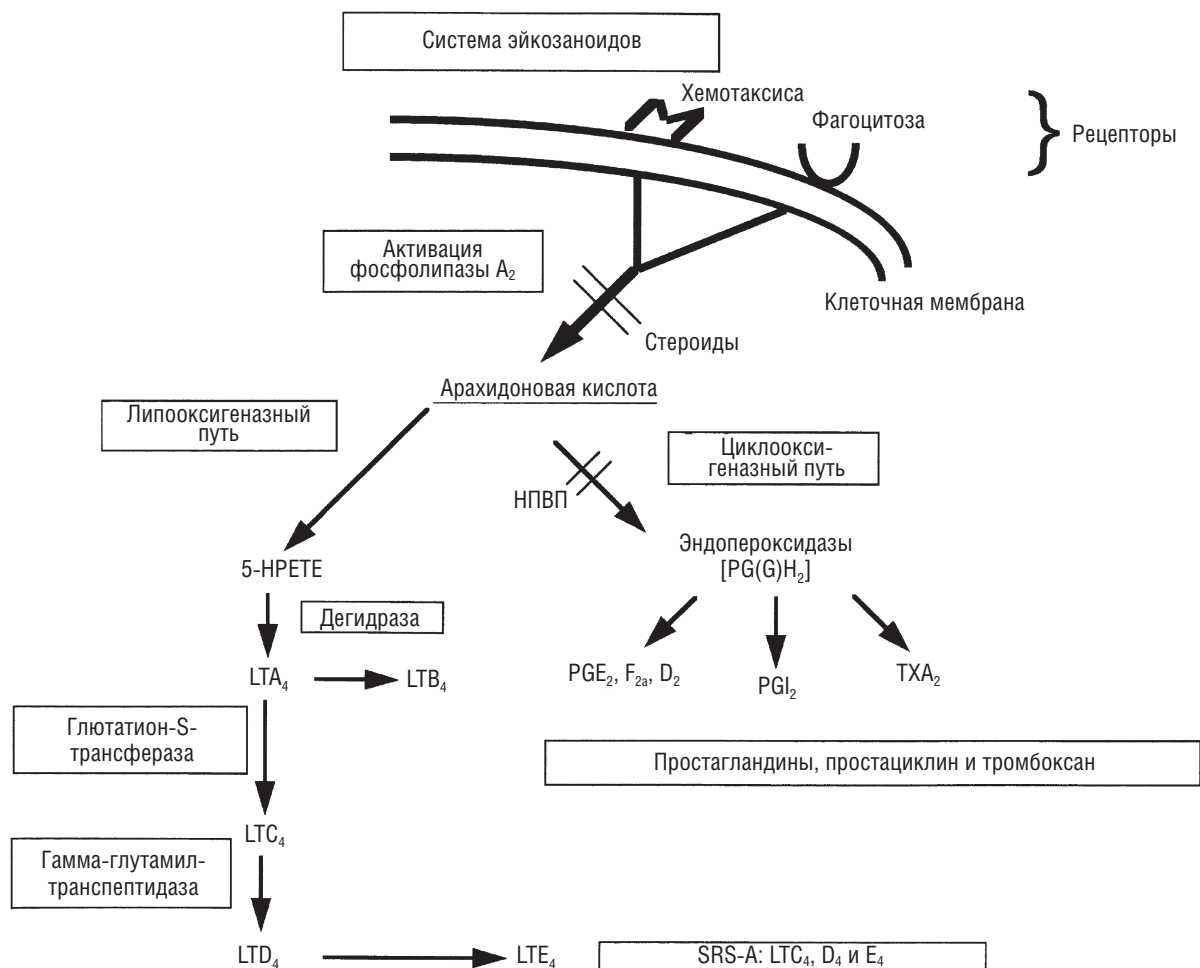


Рис. 4.1. Эйкозаноидные пути

стагландинов опосредуется через связывание с G-протеин-спаренными рецепторами. Существует по крайней мере девять рецепторов — медиаторов различных эффектов простагландинов.

10. Каким образом простагландины и лейкотриены участвуют в воспалении?

Простагландины, особенно PGE₂, вызывают локальную вазодилатацию и повышают проницаемость сосудов. Преобладающим типом простагландинов в местах воспаления является PGE₂, он может иметь провоспалительные и противовоспалительные эффекты в зависимости от того рецептора, который он активирует. Лейкотриены делятся на следующие классы: LTC₄, LTD₄ и LTE₄ — они вызывают сокращение гладкой мускулатуры, бронхоконстрикцию и секрецию слизи. Все вместе они называются медленнодействующей субстанцией анафилаксии (SRS-A). У LTB₄ нет перечисленных выше свойств, но он является мощным фактором хемотаксиса для нейтрофилов. Обратите внимание, что омега-3 полиненасыщенные свободные жирные кислоты, поступающие с пищей, могут служить субстратом для COX и липоксигеназы, что приводит к образова-

нию противовоспалительных резолвинов и протектинов.

11. Опишите в хронологическом порядке все события, приводящие к формированию воспалительного ответа на микробный патоген.

- Инвазивный микроб нарушает целостность эпителиального барьера. Эпителиальными клетками секретируются антимикробные белки (дефензины, кателицины).
- Формируется ответ врожденной иммунной системы — активируется альтернативный путь комплемента через связывание C3 и фактора В с микробной мембраной. Классический путь комплемента активируется через путь СРП и MBL.
- N-формилметионилпептиды микроба стимулируют семь α-спиральных трансмембранных рецепторов на нейтрофилах и макрофагах. Эти пептиды являются хемотаксисом и активаторами нейтрофилов, и поэтому они положительно регулируют интегрины на связывание с эндотелием и производят активный кислород, включающийся в процесс уничтожения микробов.

- Локальные макрофаги фагоцитируют комплемент-опсонизированные микробы через маннозные рецепторы, скавенджер-рецепторы и рецепторы комплемента. Другие плазменные протеины и естественные антитела также могут опсонизировать микроб и облегчать фагоцитоз.
- Активация макрофагальных TLR с помощью PAMP и DAMP является сигналом для высвобождения цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО).
- Простагландины и лейкотриены высвобождаются в ответ на цитокины (ИЛ-1, ФНО α) и другие стимулы. ИЛ-6 стимулирует печень к синтезу большого количества острофазовых белков (СРП, фибриноген, α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, сывороточный амилоид А). Острофазовый ответ вызывает повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышение С-реактивного протеина и снижение альбумина.
- Интерлейкин-1 и ФНО положительно регулируют молекулы адгезии эндотелиальных клеток для облегчения тока нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к очагу.
- Продукты активации комплемента (C3a, C5a), ИЛ-8, LTB4 и PAF являются хемоаттрактантами для нейтрофилов и циркулирующих моноцитов. Моноциты входят в очаг воспаления и становятся макрофагами.
- Нейтрофилы фагоцитируют микробов. Специфические гранулы, заполненные ферментами деградации (лизосомы, коллагеназа, эластаза), и азурофильные гранулы (лизосомы) разрушают фагоцитированные микробы. Нейтрофилы погибают в очаге воспаления и усиливают воспаление.
- Моноциты и макрофаги на 24–48 ч становятся доминирующими эффекторными клетками в очаге воспаления. Они фагоцитируют опсонизированные микробы и продолжают высвобождать воспалительные и противовоспалительные медиаторы.
- Медиаторы воспаления, высвобождаемые во время этого процесса, влияют на основные признаки воспаления.
- PGE2: вазодилатация (покраснение, повышение местной температуры), повышение проницаемости сосудов (припухлость) и повышение болевой чувствительности к брадикинину.
- Простаглицин (PGI2): вазодилатация.
- Тромбоксан A2: активация тромбоцитов.
- Фактор, активирующий тромбоциты: вазодилатация, повышенная проницаемость сосудов, активация тромбоцитов.
- Брадикинин: активирует нервные волокна (боль).
- Антиген-представляющие клетки (APC) представляют антиген, связанный с молекулами главного комплекса гистосовместимости, с целью активации адаптивной (приобретенной) иммунной системы (Т- и В-лимфоциты). Происходит через 3–5 дней после микробной инвазии.

АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

12. Как врожденная иммунная система взаимодействует с приобретенным иммунитетом?

Если врожденный иммунитет не в состоянии полностью справиться с чужеродным антигеном или микробом, стимулируется приобретенный иммунный ответ. Распознающие рецепторы (PRRs) на антигенпредставляющих клетках (APC) (например, маннозные рецепторы) врожденной иммунной системы связываются с патогенами, которые подверглись эндоцитозу. Самые важные APC — это незрелые дендритные клетки в коже, легких и слизистых оболочках, которые активируются путем интернализации антигена и окружения цитокинами, вызванными врожденным иммунитетом. Активированные дендритные клетки положительно регулируют CCR7 на своей поверхности, что заставляет его мигрировать в направлении хемокина CCL21, продуцируемого лимфоидными тканями. Обратите внимание, что приобретенный иммунный ответ может активироваться только в организованных лимфоидных тканях — ассоциированная со слизистой лимфоидная ткань (mucosal-associated lymphoid tissue, MALT), лимфатический узел, селезенка и др. Фагоцитированный патоген обрабатывается в дендритных/антигенпредставляющих клетках и презентуется Т-клеткам в контексте молекул класса I или класса II главного комплекса гистосовместимости в зависимости от типа антигена. Далее связывание PAMP с TLR/PRR является сигналом для APC к началу положительной регуляции CD80 (B7–1)/CD86 (B7–2) и других молекул-ко-стимуляторов (например, CD40) на поверхности APC. Заметьте, что, в отличие от соматических клеток, конституционально только дендритные клетки и APC экспрессируют молекулы класса II главного комплекса гистосовместимости и имеют необходимые молекулы-ко-стимуляторы для активации адаптивной иммунной системы. Т-клетки могут быть активированы только после того, как APC презентуют TCR молекулу класса II (или I) главного комплекса гистосовместимости вместе с антигеном и молекулы-ко-стимуляторы CD80 (B7–1)/CD86 (B7–2) будут презентированы CD28, расположенному на Т-клетке. Активация Т-клеток приводит к стимуляции адаптивной иммунной системы (двухсигнальная модель). Активированные Т-клетки регулируют активность В-клеток, других Т-клеток и других клеток, участвующих в иммунном ответе. Обратите внимание, что собственные антигены не распознаются TLR/PRR врожденной иммунной системы и поэтому не индуцируют молекулы-ко-стимуляторы (второй сигнал) на APC, что важно было бы для активации адаптивной иммунной системы. Этот механизм обеспечивает активацию только патоген-специфических Т-клеток.

13. Какие клетки являются специализированными антигенпредставляющими клетками? Где они обнаруживаются?

Антигенпредставляющие клетки приведены в табл. 4.3.

Таблица 4.3. Антигенпредставляющие клетки

Тип клеток	Локализация
Макрофаги	
Гистиоциты	Соединительная ткань
Моноциты	Кровь
Альвеолярные макрофаги	Легкие
Клетки Купфера	Печень
Микроглия	Центральная нервная система
Мезангиальные клетки	Почки
Остеокласты	Кость
Дендритные клетки	Лимфоидная ткань, слизистые оболочки, паренхиматозные органы
Клетки Лангерганса	Кожа (дендритные клетки)
В-лимфоциты	Лимфатические узлы

14. Что такое главный комплекс гистосовместимости (МНС) и чем он занимается?

МНС расположен на коротком плече хромосомы 6 в районе, содержащем примерно 4 млн базовых пар, и кодирует человеческие лейкоцитарные антигены (human leukocyte antigens, HLA).

Внутри МНС существуют три основных региона, кодирующих три различных класса протеинов, которые традиционно называются классами I, II и III (рис. 4.2).

Задачей молекул HLA класса I и HLA класса II на APC является обеспечение представления пептидных антигенов Т-клеткам. В популяции обнаружено более 1100 распространенных и хорошо документированных полиморфизмов молекул HLA классов I и II. В регионе МНС класса I идентифицировано более 200 аллелей у локуса HLA-A, более 300 — у локуса HLA-B и более 100 — у локуса HLA-C. Другие гены класса I (HLA-E, HLA-F, HLA-G) имеют ограниченное количество функций и полиморфизмов. В регионе класса II МНС идентифицировано более 250 аллелей у локуса HLA-DR β , 50 — у локуса DQ и 60 — у локуса DP. Другие антигены региона класса II, вовлекаемые в обработку пептидов, включают субъединицы протеосомы LMP1 и LMP2 (сайзинг пептидов), TAP1 и TAP2 (транспорт пептидов) и DMA, DMB, DO/DN (загрузка пептидами молекул класса II). Оставшиеся гены располагаются между регионами класса I и класса II и кодируют различные протеины, неспособные представлять антигены. Вместе с тем многие из этих протеинов класса III МНС вовлекаются в процесс регуляции иммунного ответа, а некоторые из них ассоциируются с ревматическими заболеваниями. Они включают C2, C4A, C4B и фактор В системы комплемента, ФНО α и лимфотоксин, а также некоторые проте-

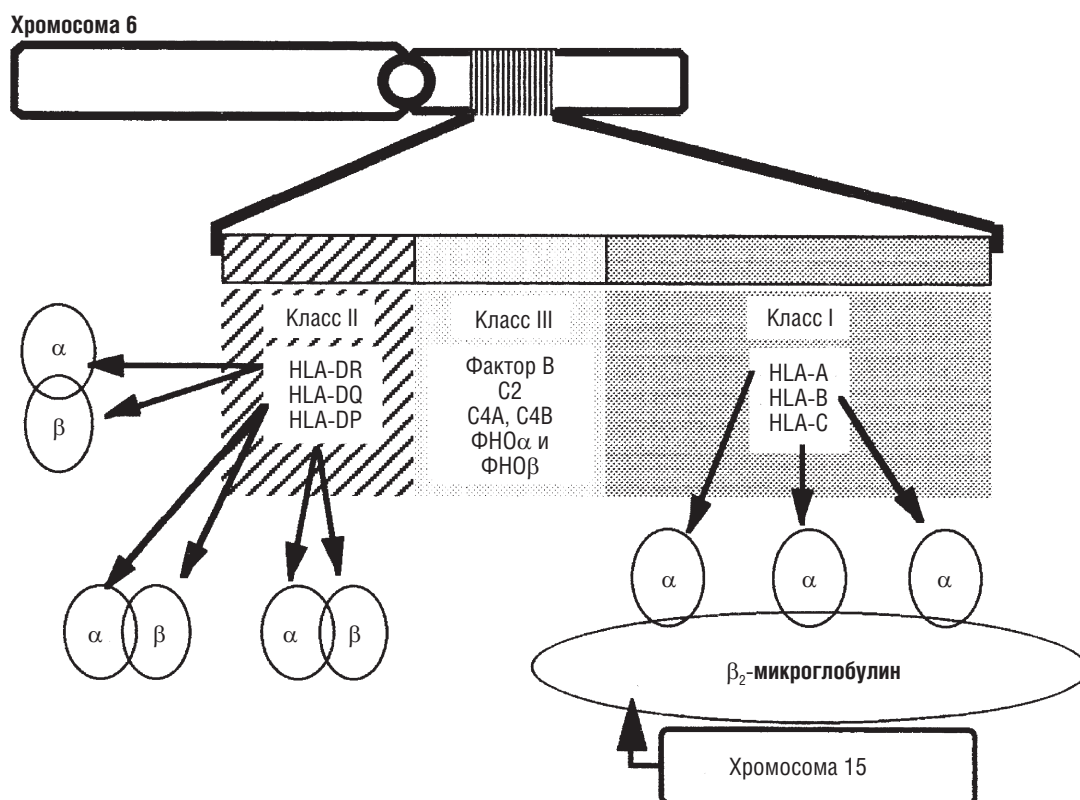


Рис. 4.2. Главный комплекс гистосовместимости

ины теплового шока. Молекулы HLA и класса I, и класса II — это димеры. МНС кодирует α - и β -цепи молекул класса II и только α -цепь у молекул HLA класса I МНС. β_2 -Микроглобулин, представляющий собой β -цепь, одинаковую для всех молекул класса I МНС, кодируется относительно инвариантным аллелем на хромосоме 15. Обратите внимание, что, несмотря на большое количество полиморфизмов HLA, каждый индивид наследует только кодоминантно по одному аллелю каждого локуса от одного родителя (например, два аллеля HLA-A — один от отца и один от матери; два аллеля HLA-B и т.д.).

15. Чем различается функция молекул МНС классов I и II? Они различаются по своему распределению в клетке, по антигенным фрагментам пептидов, которые они представляют, и типу Т-клеток, распознающих и отвечающих на комплексы, которые они представляют (табл. 4.4).

Таблица 4.4. Функция молекул главного комплекса гистосовместимости класса I и класса II

Показатель	HLA класса I	HLA класса II
Распределение в клетке	Все клетки, содержащие ядра, и тромбоциты	Определенные клетки иммунной системы, особенно если они являются «профессиональными» антигенпредставляющими клетками: • В-клетки; • моноциты/макрофаги; • дендритные клетки; • тимические эпителиальные клетки. Некоторые активированные Т-клетки. Некоторые клетки, на которых возможна экспрессия главного комплекса гистосовместимости класса II, особенно в условиях хронических воспалительных процессов: • клетки эндотелия; • синовиальные клетки
Размер антигена	Длиной от 8 до 13 аминокислот	Длиной от 13 до 25 аминокислот

16. Как HLA-протеин связывает свой пептидный антиген? У всех участков связывания пептидов одинаковая конфигурация. Они имеют паз, стенки которого представляют собой α -спиральные структуры. Серию антипараллельных тяжей молекул образуют дно этого паза, β -складчатый листок. В молекулах МНС HLA класса II эта конфигурация формируется путем взаимодействия между аминокончаниями α -цепи и β -цепи. Молекулы класса I главного комплекса гистосовместимости отличаются тем, что антигенсвязывающий участок образован взаимодействием между двумя аминоконцевыми доменами одной цепи, α -цепи. Антиген связывается в точках как на α -спиральных стенках, так и на β -складчатом дне (рис. 4.3). Три области наибольшего генетического разнообразия (**гипервари-**

антные регионы) экспрессированы в сегментах каждой из α -спиралей и в β -складчатом листке. Эта генетическая вариация очень специфично действует или «выбирает» антигены для связывания со специфичными молекулами. Кроме того, она специфически «выбирает», какие TCR могут взаимодействовать со специфическими комбинациями комплекса антиген–МНС. Это также называют тримолекулярным взаимодействием.

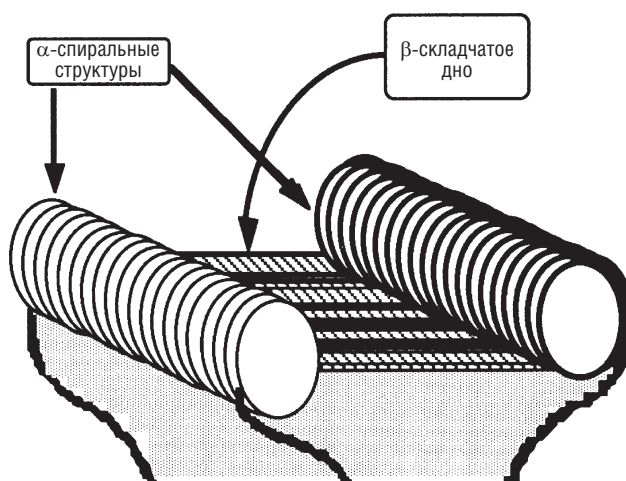


Рис. 4.3. Антигенсвязывающий участок

17. Как молекулы HLA МНС контролируют то, что видят Т-клетки? Они делают это двумя путями. Во-первых, то, какие антигенные фрагменты пептидов могут связаться с молекулой HLA, определяется последовательностью аминокислот в этой молекуле. Специфически распознанными могут быть только те «селективные» антигенные пептиды, которые могут связываться с одной из молекул HLA индивида.
- Во-вторых, не все Т-клетки могут видеть все молекулы HLA. Пептиды, представляемые в контексте молекул HLA класса I, могут быть распознаны только Т-клетками, имеющими CD8-молекулы, ассоциированные с их TCR, тогда как пептиды, представляемые в контексте молекул HLA класса II, могут быть видны только теми Т-клетками, которые имеют CD4-молекулы, ассоциированные с их TCR.
18. Что собой представляют два основных типа лимфоцитов? Как они дифференцируются? Каковы их подтипы?
- Т-лимфоциты, или Т-клетки, развиваются в тимусе и экспрессируют комплекс TCR–CD3 на своей поверхности. Их можно легко отделить от других лимфоцитов применением моноклональных антител, распознающих CD3, компонент TCR, передающий сигнал от TCR через мембрану лимфоцита. Большинство циркулирующих лимфоцитов в кровотоке — это Т-клетки с α - β TCR. Для генерации необходимого разнообразия гены TCR с β -цепью, расположенные на хромосоме 7, содержат 4 сегмента (V, D, J, C), тогда как гены с α -цепью, расположен-

ные на хромосоме 14, содержат три сегмента (V, D, C). В каждом сегменте выбор идет из нескольких членов сегмента (от 50 до 100 V, 15 D, от 6 до 60 J, от 1 до 2 C). Во время процесса пере-группировки TCR-гена, а также добавления дополнительных нуклеотидов (N-регион) комбинация двух цепей TCR дает более 10^8 возможных комбинаций. Затем Т-клетки подвергаются тимической селекции, с тем чтобы выбрать клетки, которые не будут реагировать с собственными антигенами.

- CD4⁺ Т-клетки: Th1 (клетки Т-хелперы 1-го типа), Th2, Th17, Tregs (регуляторные Т-клетки), Tfh (фолликулярные хелперы Т-клетки).
- CD8⁺ Т-клетки: цитотоксические Т-лимфоциты.
- Т-клетки: естественные киллеры.
- γ - δ Т-клетки: экспрессируют γ - δ TCR, и большинство из них вдвойне негативны (не содержат ни CD4, ни CD8). Они составляют от 2 до 3% циркулирующих Т-клеток и первично обнаруживаются в коже и эпителии ЖКТ. Эти TCR не могут распознавать антиген в контексте МНС. Они могут распознавать антиген напрямую или в ассоциации с молекулами МНС, подобными классу I, такими как CD1 (связывает антигены гликолипидов) и MICA/MICB в кишечнике. Протеины теплового шока могут напрямую активировать эти клетки. Они взаимодействуют с алкилфосфатами, обнаруженными в микобактериях, и распространяются при определенных инфекциях.
- В-лимфоциты, или В-клетки, — это антител-секретирующие клетки, происходящие из костного мозга, экспрессирующие на своей поверхности поверхностный иммуноглобулин (например, В-клеточный рецептор). Существует несколько субпопуляций В-клеток.
- В1 — развивается раньше других в процессе онтогенеза. Большинство экспрессируют CD5. Они являются источником «естественных» антител и не требуют помощи Т-клеток. Эти антитела имеют низкую аффинность, относятся к классу IgM и полиреактивны, распознавая распространенные патогены и аутоантигены. Они локализуются преимущественно в брюшной и плевральной полости.
- В2 — развиваются позже и не содержат CD5 поверхностного маркера. До встречи с антигеном зрелые В2-клетки ко-экспрессируют антитела IgM и IgD на своей поверхности. При стимуляции антигеном и с помощью Т-клеток они секретируют высокоспецифичные антитела (IgM, IgG, IgA или IgE) во вторичных лимфоидных тканях. Фолликулярные В-клетки могут свободно циркулировать и организуются в первичные фолликулы В-клеточных зон, собранные вокруг фолликулярных дендритных клеток в белой пульпе селезенки и кортикальных зонах лимфатических узлов. Они составляют 95% всех В-клеток в лимфатических узлах и селезенке.

В-клетки маргинальной зоны и нециркулирующие В-клетки локализуются в маргинальной зоне селезенки. В-клетки памяти имеют CD27 и составляют 1% всей популяции В-клеток, могут жить годами при продолжающейся антигенной стимуляции.

- Bregs (B10) — подтипы, которые определяются внутри популяций В1- и В2-клеток. Секретируют ИЛ-10 для модуляции иммунного ответа.

19. Специфические адаптивные иммунные ответы можно разделить на две большие категории в зависимости от того, какие клетки первично вовлекаются: В или Т. Что это за категории?

1. Гуморальный иммунитет — это иммунные ответы с участием антител, продуцируемых зрелыми В-клетками и плазмócитами (терминально дифференцированные В-клетки). Он важен при защите от бактерий, особенно имеющих полисахаридную капсулу (например, *Pneumococcus*, *Haemophilus influenza*).
2. Клеточный иммунитет опосредуется Т-клетками, секретирующими цитокины, и сигнальными эффекторными клетками с целью регуляции всего клеточно-опосредованного иммунного ответа. Он важен при защите от вирусов, паразитов, грибов и микобактерий.

20. Как активируются CD4⁺ Т-клетки?

- Дендритные клетки захватывают и обрабатывают антигены из периферических участков. Они мигрируют к лимфатическим узлам, которые размещают обработанные антигенные пептиды в контексте МНС.
- Наивные Т-клетки постоянно рециркулируют в крови, селезенке, лимфатических узлах и MALT в поиске дендритных клеток, имеющих комплементарный МНС-пептидный комплекс, который мог бы взаимодействовать с TCR.
- Если TCR наивной Т-клетки связывает HLA класса II — пептидный комплекс на антигенпредставляющей клетке без привлечения каких-либо ко-стимуляционных молекул, она становится анергичной и подвергается апоптозу. Однако если TCR наивной Т-клетки связывает HLA класса II — пептидный комплекс на антигенпредставляющей клетке и Т-клетка активируется, тогда Т-клетка экспрессирует CD40L, который связывается с CD40 на дендритных/антигенпредставляющих клетках. Это индуцирует экспрессию CD80/CD86 на дендритных/антигенпредставляющих клетках, которые связываются с CD28 на Т-клетке, что вызывает продукцию ИЛ-2, связывающегося с рецептором к ИЛ-2 на Т-клетке. Таким образом, произошла положительная петля, приведшая к пролиферации Т-клеток.
- Наивные Т-клетки активируются с превращением в одну из четырех различных субпопуляций CD4⁺ Т-клеток, которые классифицируются на основе продукции цитокинов дендритными / антигенпредставляющими клетками

в ответ на антиген, который они обрабатывают. Тип $CD4^+$ Т-клетки можно идентифицировать на основе цитокинов, которые она секретирует (рис. 4.4).

- ✧ Th1-ответы обеспечивают продукцию опсонизирующих антител (IgG1) и индуцируют клеточную цитотоксичность и активацию макрофагов. Важны при патогенах, размножающихся внутриклеточно (вирусы, внутриклеточные бактерии).
- ✧ Th2-ответы обеспечивают продукцию IgE и IgG4 и стимулируют развитие эозинофилов. Важны при паразитарных инфекциях.
- ✧ Th17-ответы важны для защиты от хронических инфекций внеклеточными бактериями и грибами. Могут быть частью врожденного иммунитета.
- ✧ Tregs ($CD4^+$, $CD25^+$, FOXP3) важны при установлении и поддержании толерантности и подавлении иммунного ответа.
- Активированная Т-клетка пролиферирует, ее потомство циркулирует в теле до тех пор, пока не достигнет места вторжения антигена. Происходит еще одна стимуляция локальными APC, и Т-клетки высвобождают цитокины (см. рис. 4.4), которые способствуют усилению иммунного ответа путем активации моноцитов/макрофагов.
- Некоторые активированные Т-клетки в дальнейшем взаимодействуют с В-клетками в лимфоидной ткани, что индуцирует гуморальный иммунный ответ.

- Некоторые активированные Т-клетки становятся долгоживущими Т-клетками памяти. Т-клетки памяти легче и быстрее активируются при вторичном иммунном ответе.

21. Как стимулируются В-клетки для продукции гуморального антительного ответа?

- Тимуснезависимые антигены: антигены типа 1 (митогены) и типа 2 (бактериальные полисахариды) имеют повторяющиеся структуры, которые позволяют им строить перекрестные связи с поверхностным иммуноглобулином (например, рецептором В-клетки), что вызывает активацию В-клетки, приводящую преимущественно к IgM-ответу.
- Тимусзависимые антигены: для образования гуморального ответа к большинству белковых и гликопротеиновых антигенов требуется помощь Т-клеток. Это происходит следующим образом.
 - ✧ Наивные Т-клетки распознают антиген, ассоциированный с молекулами HLA класса II системы МНС, на дендритных/антигенпредставляющих клетках. $CD4^+$ Т-хелпер активируется и может обеспечить помощь В-клетке в продукции антител.
 - ✧ В-клетка через свой иммуноглобулиновый рецептор связывает и интернализирует антигенный пептид, к которому имеет специфичность. Этот антиген часто поставляется фолликулярными дендритными клетками, презентирующими В-клеткам комплексы антиген–антитело на своей поверхности во время внедрения

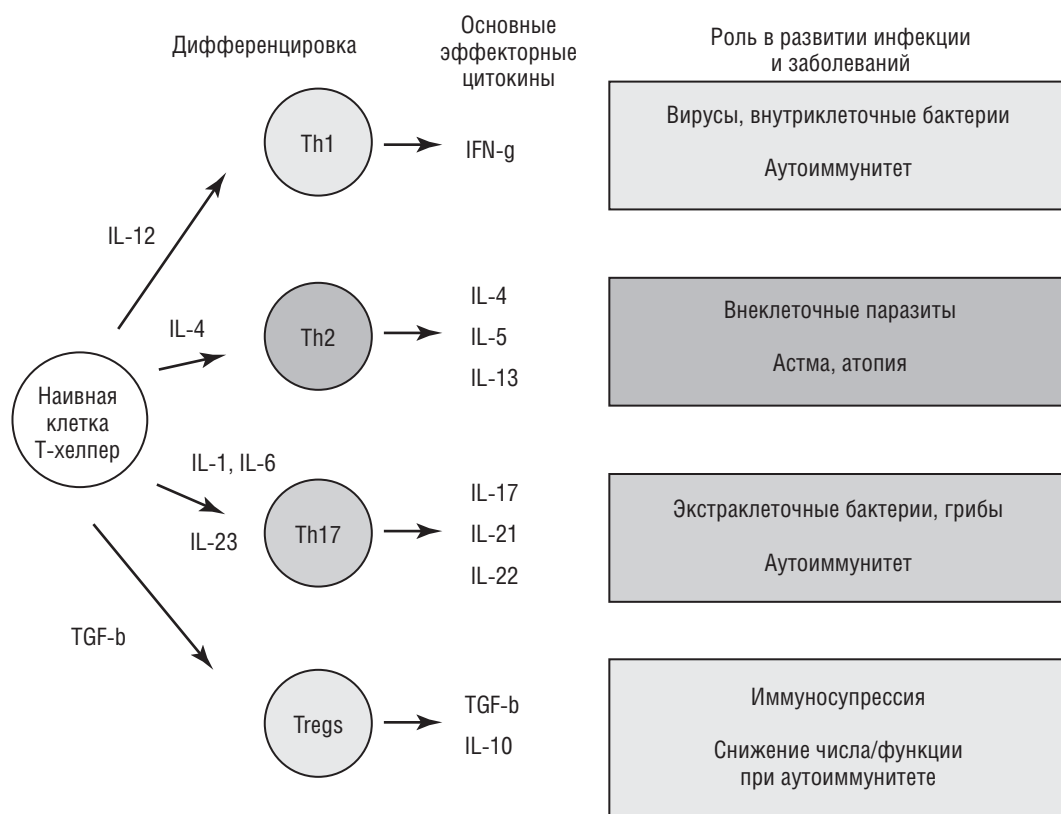


Рис. 4.4. Пути дифференцировки человеческих $CD4^+$ Т-хелперов и их роли в нормальном иммунитете и в патологии

в первичные лимфоидные фолликулы во вторичных лимфоидных органах (лимфатические узлы, селезенка, MALT). В-клетка обрабатывает антиген и выставляет его на свою поверхность в ассоциации с молекулами HLA класса II. TCR CD4⁺ Т-хелпера будет связываться с этим HLA-антигенным пептидным комплексом. Затем второй сигнал подают CD40 на В-клетках, связываясь с CD40L на активированных CD4⁺ Т-хелперах. Существуют и другие ко-стимулирующие активирующие пути (BAFF/BLYS, TACI, APRIL и др.). Обратите внимание, что в случае отсутствия второго сигнала В-клетка становится анергичной. Кроме того, в В-клеточных фолликулах обнаруживаются Tfh-клетки (CD4⁺, CXCR5⁺), знакомые с антигеном. Они опосредуют активацию антигенспецифичных наивных В-клеток и В-клеток памяти, которая действует на герминальные центры формации через секрецию Tfh-клетками ИЛ-21 и ИЛ-4.

- ✧ Внутри герминальных центров активированные В-клетки дифференцируются в центробласты, которые после деления становятся центроцитами. Во время деления клеток происходит соматическая мутация Ig V-генов. Каждый цикл деления приводит к отбору клеток с Ig-рецепторами, имеющими наивысшую аффинность/специфичность к антигену (созревание аффинности). У центроцитов с наивысшей аффинностью/специфичностью иммуноглобулиновых рецепторов на своей поверхности эти рецепторы перекрестно реагируют с антигеном на фолликулярных дендритных клетках. Они выбираются для дальнейшей дифференцировки в плазматические клетки или клетки памяти. Ко-стимуляция CD40—CD40L очень важна для переключения классов иммуноглобулинов, созревания аффинности антител и образования В-клеток памяти.
- ✧ При первичном иммунном ответе первоначальный иммунный ответ — это IgM-ответ, который формируется в течение 4–10 дней после экспозиции антигена. По мере клональной экспансии происходит переключение класса иммуноглобулина на IgG и другие изотипы. При вторичном иммунном ответе В-клетки памяти, активно циркулирующие между кровью и лимфой в поисках антигенного стимула, могут сформировать гуморальный иммунный ответ быстрее (за 1–3 дня), при этом продуцируются изотопы, отличные от IgM. В-клеткам памяти требуется меньше антигена и меньше помощи Т-хелпера, чем наивным клеткам, из-за высокой аффинности поверхностных Ig-рецепторов к их специфическому антигену.
- Одна активированная В-клетка может генерировать до 4000 плазматических клеток, которые, в свою очередь, могут продуцировать до 10¹² молекул антитела в день.

22. Опишите структуру иммуноглобулина. Как достигается разнообразие антител?

В отличие от TCR, которые могут отвечать только на линейные антигенные пептиды, связанные с молекулой HLA, иммуноглобулины (антитела) могут связываться с линейными и связанными антигенами, а также с растворимыми антигенами и конформационными антигенными детерминантами. Количество антигенных детерминант (эпитопов), с которыми антителам необходимо связываться, исчисляется миллиардами. Иммуноглобулин состоит из четырех полипептидных цепей: это две идентичные тяжелые (H) и две идентичные легкие (L) цепи. Каждая цепь содержит константный (C) и переменный (V) домены. Существует пять различных константных регионов тяжелых цепей (изотипов): IgM (μ), IgG (γ), IgA (α), IgE (ϵ) и IgD (δ), кодирующиеся хромосомой 4. Константный регион H-цепи определяет способность иммуноглобулина фиксировать комплемент и связываться с Fc-рецепторами. Переменный регион H-цепи кодируется на хромосоме 14. Легкие цепи обозначаются каппа (κ) и ламбда (λ) и кодируются, соответственно, хромосомами 2 и 22. Каппа-цепи используются чаще (65%), чем ламбда-цепи. Для обеспечения необходимого разнообразия гены V региона H-цепи содержат три сегмента (VH, DH, JH), а каждый из генов L-цепи содержит два сегмента (V κ , J κ или V λ , J λ). Каждый сегмент состоит из нескольких членов на выбор (38–46 VH, 23 DH, 9 JH), (31–35 V κ , 5 J κ), (29–32 V λ , 4–5 J λ). Во время процесса рекомбинации V(D)J в отсутствие антигена случайная комбинация сегментов генов под управлением RAG-1/RAG-2 генерирует разнообразный набор иммуноглобулинов. Для усиления разнообразия могут добавляться кодируемые незародышевые последовательности (N-добавления). Антигенсвязывающие регионы формируются путем спаривания переменных доменов легкой цепи с переменными регионами тяжелой цепи. Внутри переменного региона молекулы иммуноглобулина есть дискретные регионы, называемые комплементарными детерминирующими регионами (complementary determining regions, CDR), специфично контактирующие с антигеном. Как тяжелые, так и легкие цепи содержат три таких региона. Структура CDR иммуноглобулина называется идиотипом. Минимальная антигенная детерминанта, распознаваемая CDR, называется «антигенный эпитоп». Этот процесс генерации разнообразия иммуноглобулинов происходит во время созревания В-клеток, и он антигеннезависим. После В-клеточного ответа на антиген рецептор В-клетки и продуцируемые иммуноглобулины могут подвергнуться соматической мутации с целью усиления специфичности участка антитела, связывающегося с антигеном.

23. Назовите пять основных классов антител. Какую специфическую роль в гуморальном иммунитете играет каждый из них?

IgG — наивысшая концентрация в сыворотке (70% всех иммуноглобулинов) и прекрасная пене-

трация в ткани. К 16-й неделе беременности может проникать через плаценту. Фиксирует комплемент. Четыре субтипа: IgG1 и IgG3 отвечают на белковые антигены; IgG2 — основной ответ на полисахаридные антигены; IgG4 повышается в ответ на нематоды и может ослаблять хроническое воспаление.

IgA — несмотря на низкую концентрацию в сыворотке, количество продуцируемого IgA выше других изотипов иммуноглобулинов. Большинство IgA находится в виде секреторного IgA (SIgA) в слизистых оболочках полостей и в молоке. Существует два подкласса: IgA1 — мономер в сыворотке, IgA2 — димер/полимер и самое важное антитело в защите хозяина на слизистых поверхностях (местах внедрения антигена). Димерный/полимерный IgA2 содержит J-цепь. Этот комплекс продуцируется локально плазматическими клетками, ловится рецептором на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток, транспортируется к поверхностной части клетки и открепляется от рецептора. IgA высвобождается с выделениями, ассоциированными с секреторным компонентом. Эта форма (секреторный IgA) более устойчива к деградации ферментами.

IgM — первый класс антител, который производится при первичном ответе на антиген. Пентамерическая форма активно фиксирует комплемент и очень важна для защиты хозяина против гематогенных антигенов. IgM также ассоциируется с J-цепью, что способствует активному транспорту к слизистым поверхностям. Мономерная форма IgM комплексируется с α и β на поверхности наивных В-клеток и служит рецептором В-клетки. IgE — связывается с поверхностью мастоцитов и базофилов через высокоаффинный IgE Fc-рецептор (FcεR1). Перекрестное взаимодействие IgE

путем связывания антигена приводит к высвобождению клеточных гранул (первично — гистамина). Важен при аллергических заболеваниях и защите хозяина против паразитов.

IgD — обнаруживается в основном как мембранный иммуноглобулин на поверхности наивных В-клеток. В-клетки с IgD на своей поверхности более устойчивы к толеризации.

24. Как антитела участвуют в иммунных и воспалительных ответах?

Существует три пути иммунологической активности антитела.

1. Антитело может покрывать и нейтрализовать внедряющиеся организмы, не давая им доступа к хозяину.
2. Два класса антител (IgM и IgG) активируют («фиксируют») комплемент через классический путь, что приводит к хемотаксису клеток, повышению проницаемости сосудов и лизису клетки-мишени.
3. Антитело покрывает чужеродные частицы (опсонизация), повышая эффективность фагоцитоза клетками, содержащими поверхностные (Fc) иммуноглобулиновые рецепторы (нейтрофилы и макрофаги). Активация комплемента также может опсонизировать чужеродные частицы, облегчая их удаление через рецепторы комплемента.

25. Какова роль комплемента в иммунном ответе?

- Компоненты комплемента проявляют свою иммунологическую активность как индивидуально, так и в активационном каскаде, который приводит к образованию полимера, сформированного из C5b, C6, C7, C8 и C9 (мембранный атакующий комплекс — membrane attack complex, MAC), что приводит к лизису целевых клеточных мембран (рис. 4.5).

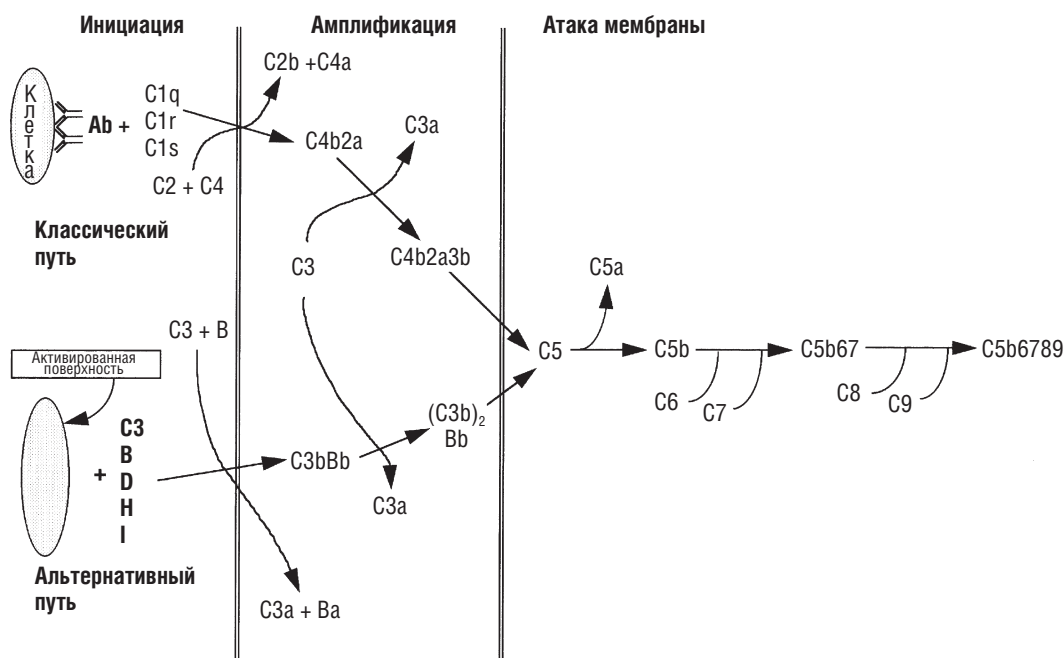


Рис. 4.5. Схема классического и альтернативного каскадов комплемента

- Продукты расщепления ранних компонентов классического пути комплемента (особенно C3b, C4b) действуют как опсонины и помогают в фагоцитозе нейтрофилами и макрофагами частиц бактерий. C3b/C4b связываются с CR1 на периферических клетках для облегчения иммунной реакции; C3d связывается с CR2 на В-клетках для облегчения процессинга антигена, а iC3b связывается с CR3/CR4 на миелоидных клетках, что помогает при фагоцитозе.
- Определенные продукты расщепления комплемента (C3a и C5a) обладают хемотаксическими свойствами по отношению к фагоцитирующим нейтрофилам и также действуют как «анафилотоксины», напрямую стимулируя тучные клетки и базофилы высвобождать гистамин, что приводит к повышению сосудистой проницаемости и усилению воспаления.

Дефицит ранних компонентов комплемента ассоциируется с повышением риска гнойных инфекций (дефицит C3) и повышением частоты аутоиммунных заболеваний (дефициты C1, C4 и C2), возможно из-за нарушенного клиренса иммунных комплексов. МАС особенно важен при защите хозяина от инфекции *Neisseria*.

26. Как активируется система комплемента?

Система комплемента может активироваться тремя путями.

- Классический путь — связывание IgM и IgG с антигенообразующими иммунными комплексами, которые могут связывать C1q-активирующие C1g и C1s для расщепления C4. Этот путь могут активировать и другие протеины, включая СРП (связывает C1q), сывороточный амилоид Р и C4-нефритический фактор. Важен для приобретенного иммунитета.
- Альтернативный путь — активируется липополисахаридами поверхности микробной клетки в отсутствие антитела. C3b связывается с поверхностью таргетной клетки. Фактор В (структурно похож на C2) расщепляется фактором D до Bb. Он связывается с клеточной поверхностью и образует C3bBb, чьей функцией является расщепление еще большего количества молекул C3. Является частью врожденного иммунитета. Этот путь также могут активировать комплексы IgA и C3-нефритический фактор.
- Лектин — маннозсвязывающий лектин (MBL) секретируется печенью и связывается с микробными лигандами. MBL напоминает C1q и активирует манноза-ассоциированные сериновые протеазы (MASP-2), похожие на C1g и C1s, и может расщеплять C4 и C2, что приводит к активации комплемента. Это важно при врожденном иммунитете.

27. Как активируются цитотоксические Т-лимфоциты? Как активируются естественные киллерные Т-клетки?

Большинство цитотоксических Т-лимфоцитов (киллеров) (CTL) — это CD8⁺ Т-клетки. Они активируются в лимфоидных тканях дендритными

клетками и APC. Однако, до того как APC могут активировать наивные CD8⁺ Т-клетки в эффекторные CTL, сами APC должны активироваться антигенспецифичными CD4⁺ Т-клетками. Антигены, репликация которых происходит внутриклеточно (например, вирусы), обрабатываются и представляются на поверхность клеток в ассоциации с молекулами HLA класса I. Важно, что все клетки, включая APC, содержат на своей поверхности молекулы HLA класса I. После активации CTL делятся и циркулируют с целью обнаружения инфицированных/аномальных клеток и их уничтожения. Специфичный для антигена рецептор CTL (CD8⁺) связывается с молекулой HLA класса I, содержащей чужеродный пептид. В этом взаимодействии также участвуют несколько других молекул адгезии [например, CD2 (LFA-2)-CD58 (LFA-3)]. Цитотоксичность реализуется через:

- гранулярный экзцитоз: гранулы CTL, содержащие гранзимы, входят в клетку-мишень через поры в ее мембране, созданные перфорином. Эти протеазы могут вызвать апоптоз клеток-мишеней;
- апоптоз, индуцированный лигандом Fas (FasL): FasL на CTL связывается с Fas (CD95) на клетке-мишени и вызывает ее апоптоз.

CTL могут секретировать цитокины (IFN- γ) и рекрутировать макрофаги для усиления иммунного ответа. Один CTL может лизировать множество клеток.

Естественные киллеры (NK) — это Т-клетки, имеющие свойства Т-клеток (экспрессируют $\alpha\beta$ TCR) и NK-клеток (экспрессируют CD16, CD56, CD161 и продуцируют гранзимы), но при этом они отличаются и от CTL-, и от NK-клеток. Они составляют 0,1% всех Т-клеток периферической крови. Большинство NK-клеток распознают только собственные и чужеродные липиды и гликолипиды, представляемые CD1d-молекулами на клетках-мишенях. После активации NK-клетки производят IFN- γ , ИЛ-4, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКФ) и другие цитокины (ИЛ-2, ФНО α и др.). Они важны в защите от микобактериальных инфекций.

28. Какие пути приводят к клеточному апоптозу?

К клеточному апоптозу могут приводить многочисленные триггеры, и апоптоз происходит по одному из двух основных путей:

- Рецепторы смерти [Fas (CD95), TNFR1, DR4/5] — все эти рецепторы имеют гомологичный внутриклеточный «домен смерти». Эти домены связываются с адапторными протеинами (Fas и DR4/5 связываются с FADD, TNFR1 — с TRADD). Эти адапторные протеины могут активировать цистеинпротеазу, прокаспазу 8. Процесс может ингибироваться FLIP. Активированная каспаза 8, в свою очередь, активирует каспазы-убийцы (3, 6 и 7), а они активируют эндонуклеазу, называемую каспаза-активированной ДНКазой, и другие. Эти эндонуклеазы

рассекают ДНК, что вызывает фрагментацию и гибель клетки. Капсазы также активируют протеазы, действующие на микрофиламентах актина, что приводит к блеббингу (пузырению) мембраны.

- Митохондрии — клеточный стресс приводит к тому, что Bax, Bak и/или Bid связываются с митохондриями. Это изменяет положение Bcl-2 и Bcl-x, которые в норме находятся на внутренней мембране митохондрий и подавляют апоптоз. После этого из митохондрий высвобождается цитохром C. Он активирует адапторный протеин Араф-1, находящийся в цитозоле. Араф-1 активирует прокаспазу 9, которая активирует каспазы 3 и 7, и это вызывает апоптоз (см. выше). Akt ингибирует этот путь. Многие опухоли хронически активируют Akt, поэтому опухолевые клетки не подвергаются апоптозу.
- Другие: цитотоксические клетки (Т- и НК-клетки) впрыскивают гранзим В, активирующий каспазы 3 и 7; p53 определяет повреждение ДНК, и это приводит к активизации апоптоза.

29. Чем различаются апоптоз, некроз и аутофагия?

- Апоптоз: у здорового человека ежедневно 10 млн клеток подвергаются программированной клеточной гибели (апоптозу). Этот механизм важен для контроля за размерами ткани и ее гомеостазом, который осуществляется без воспаления. Два пути, приводящие к апоптозу, приведены в вопросе 28. Во время апоптоза конденсируется хроматин, клетки уменьшаются в размере, а клеточные мембраны формируют пузырьки, которые превращаются в апоптозные тела, содержащие органеллы. Клеточная мембрана инвертируется, и фосфатидилсерин мембраны дает сигнал макрофагам начать фагоцитоз апоптозных тел, заставляя их высвобождать противовоспалительные цитокины. Связывание C1q, коллектинов и MBL с апоптозными клетками может облегчить их клиренс.
- Некроз: клетка набухает, а плазматическая мембрана разрывается, высвобождая внутриклеточное содержимое. Это способствует воспалительному ответу.
- Аутофагия — это путь деградации клеточных компонентов без уничтожения клетки. Аутофагосомы захватывают поврежденные органеллы и нежелательные клеточные компоненты и доставляют их к лизосомам для деградации и повторного использования без вызывания апоптоза.

30. Как выключается иммунный ответ после того, как был активирован?

После того как иммунный ответ был активирован, важно восстановить иммунный гомеостаз. Это происходит через разнообразные механизмы.

- Негативная регуляция врожденной иммунной системы. Эффероцитоз: активация макрофагов индуцирует не только секрецию провоспалительных молекул, но и противовоспалительных

медиаторов (ИЛ-10, TGF- β и PGE2), которые отрицательно регулируют функцию макрофагов и дендритных клеток. Кроме того, переваривание макрофагами апоптозных клеток (эффероцитоз), которые они идентифицируют по фосфатидилсерину на наружной поверхности апоптозных клеток, приводит к высвобождению противовоспалительных медиаторов.

- Негативная регуляция адаптивного клеточного иммунного ответа.
 - ✦ CTLA-4: после активации Т-клетки повышают экспрессию CTLA-4, который имеет более высокий аффинитет к CD80/CD86, чем CD28, что приводит к потере ко-стимуляции. Результатом является прекращение пролиферации Т-клеток и продукции цитокинов.
 - ✦ Индуцированная активацией гибель клеток: сигналы, активирующие Т-клетки, также приводят к повышенной регуляции Fas и TNFR2 на их поверхности. Когда Fas связывается с FasL на другой клетке или ФНО α связывается с TNFR1, активированная Т-клетка подвергается апоптозу.
 - ✦ Супрессия Treg: регуляторные Т-клетки высвобождают ИЛ-10 и TGF- β , которые подавляют иммунный ответ.

Существуют и другие супрессорные Т-клетки (Tr1, Th3, CD8⁺CD28⁺).

- Супрессия Breg: регуляторные В-клетки (B10) высвобождают ИЛ-10, который подавляет Т-клетки и дендритные клетки. Существуют и другие подтипы Breg.
- Негативная регуляция адаптивного гуморального иммунного ответа:
 - ✦ IgG связывается с антигеном и элиминирует его. Таким образом, антиген больше не служит индуктором иммунного ответа.
 - ✦ IgG связывается с антигенобразующими иммунными комплексами. Эти иммунные комплексы могут связываться с Fc γ RII на В-клетках и подавлять их.
 - ✦ Антиидиотипические антитела могут нейтрализовать антитело, образованное путем связывания с его идиотипическими детерминантами.
- Регуляция каскада комплемента: ингибитор C1 (C1INH) связывает C1r/C1s, предупреждая активацию C1. C3-конвертаза (C4b2a и C3bBb) и C5-конвертаза (C4b2a3b и C3bBbC3b) регулируются сывороточными ингибиторами (C4-связывающий протеин и фактор H) и мембраносвязанными факторами [фактор ускорения распада (decay accelerating factor, DAF) и мембранный кофакторный протеин (membrane cofactor protein, MCP)]. C4b-связывающий протеин инактивирует C4b и классический путь, а фактор H инактивирует C3b и альтернативный путь, поскольку оба служат кофакторами опосредованного фактором I расщепления C4b и C3b соответственно. DAF вызывает высвобождение C2a или Bb из клеточных поверхностей,

предоставляя C4b и C3b связаться с MCP, который служит кофактором опосредованного фактором I расщепления C4b/C3b, и тем самым усиливая классический и альтернативный каскады комплемента. Полиморфизмы факторов H и I, сопровождающиеся их полным дефицитом или потерей функции, приводят к дисрегуляции активации комплемента и атипичному гемолитико-уремическому синдрому. Другие комплемент-регулирующие белки (витронектин, CD59) блокируют жидкую фазу и мембраносвязывающие MAC. Обратите внимание, что все эти регуляторные белки связываются с гликозаминогликанами, специфичными для клеток хозяина, а не микробными, поэтому они защищают клетки хозяина, но при этом разрешая комплемент-опосредованную деструкцию патогенов.

31. Согласно классификации Геля и Кумбса, иммунные ответы, вызывающие иммунопатологию, разделяются на четыре основных типа. Назовите их.

Тип I — IgE-опосредованная немедленная гиперчувствительность (например, аллергический ринит или сенная лихорадка).

Тип II — антитело-опосредованное повреждение ткани (например, аутоиммунная гемолитическая анемия).

Тип III — образование иммунных комплексов (антиген-антитело) (например, сывороточная болезнь, кожная реакция Артуса).

Тип IV — гиперчувствительность замедленного типа (например, иммунный ответ на антигены микобактерий, кожный тест PPD).

Также был добавлен пятый тип, при котором антитела связываются с рецептором, вызывая гиперстимуляцию (например, тиреостимулирующий глобулин связывается с тиреотропиновым рецептором, и это напоминает ТСГ при болезни Грейвса).

АУТОИММУНИТЕТ

32. Что такое толерантность?

Термин «толелантность» используется для описания феномена антигеноспецифической ареактивности. Другими словами, иммунная система встречается с определенными антигенами, на которые она специфически запрограммирована не отвечать, а следовательно, не уничтожает их.

33. Феномен толелантности врожденный или приобретенный?

Феномен толелантности есть как во врожденной, так и в приобретенной иммунной системе. Мы защищены от собственной врожденной иммунной системы специфическими механизмами, блокирующими ее активность, такими как мембранные комплемент-регулирующие протеины, защищающие собственные ткани от альтернативного пути комплемента. Приобретенная иммунная система «учится» быть толелантной к ряду специфических антигенов, таких как собственные ткани, точно так же как она учится быть «нетолелантной» к большому количеству чужеродных антигенов.

При обсуждении аутоиммунных заболеваний мы зачастую сужаем наши представления о толелантности приобретенной иммунной системы к аутоантигенам, таким как собственные нуклеопротеины или поверхностные молекулы клетки. Однако феномен толелантности не ограничен аутоантигенами. На самом деле толелантность к экзогенным антигенам, таким как пищевые белки, не менее важна для выживания индивида, чем аутолелантность.

34. Какие основные патогенетические механизмы участвуют в развитии и поддержании толелантности к собственным антигенам?

При большинстве аутоиммунных заболеваний требуется присутствие самореактивных CD4⁺ Т-лимфоцитов, потерявших свою толелантность к собственным антигенам. Толелантность поддерживается следующими механизмами.

1. Центральная толелантность.

- Тимическая селекция Т-клеток: во время этого процесса ген аутоиммунной регуляции (ген *AIRE*) отвечает за оркестровку внутри тимической презентации собственных антигенов, связанных с молекулами MHC HLA классов I и II. Т-клетки, слишком сильно реагирующие с комплексом «MHC — собственные антигены», удаляются (клональная делеция). Это особенно важно для таких антигенов, как основные группы крови и MHC. Т-клетки, способные реагировать с другими собственными антигенами, могут сохраняться и получать доступ к периферии.

- Редактирование рецепторов В-клеток: этот процесс происходит во время созревания В-клеток в костном мозге. В-клетки, слишком сильно взаимодействующие с антигенами хозяина, подвергаются апоптозу. Чтобы избежать апоптоза, редактирование рецептора модифицирует последовательность генов *V* и *J* легкой цепи (в большей степени, чем тяжелой цепи) так, что рецептор В-клетки имеет другую специфичность и не сможет распознать антиген хозяина. Некоторые исследователи считают, что от 20 до 50% В-клеток, выходящих из костного мозга, уже подверглись редактированию своего В-клеточного рецептора. Есть доказательства того, что TCR тоже могут подвергаться редактированию.

2. Периферическая толелантность.

- Клональная анергия: самореактивные Т-клетки, которые сталкиваются с собственными антигенами, презентируемыми HLA-молекулами на периферии, могут не получать необходимые вторые ко-стимуляционные сигналы. Эти Т-клетки могут быть «толелизированы» к антигену и оставаться неотвечающими. Это состояние анергии может прекратиться, если ко-стимуляционные сигналы положительно регулируются неспецифической инфекцией, повреждением ткани или состоянием воспаления с вовлечением врожденной иммунной системы.

- Иммунологическое «неведение»: самореактивные Т-клетки могут не иметь TCR, который бы реагировал с комплексом МНС/пептид, для того, чтобы стать активными. Это состояние анергии может нарушаться, если антиген каким-либо образом изменяется, например, как это происходит при инфекции.
- Регуляторные Т- и В-клетки: некоторые Treg подавляют самореактивные Т-клетки через клеточные контакты мембраносвязывающих молекул, таких как CTLA-4. Другие Treg индуцируются и оказывают супрессивные эффекты путем секреции цитокинов ИЛ-10 и TGF- β . Некоторые Bregs (например, клетки B10) секретируют ИЛ-10.
- Теория идиотипической сети: существует сеть натуральных антител, или антиидиотипическое антитело, направленное против самореактивного идиотипа антител, может быть генерировано. Они способны нейтрализовать самореактивные антитела.

35. Что такое аутоиммунитет?

Термин «аутоиммунитет» часто используется для описания состояний, при которых нарушена ауто толерантность и человек становится жертвой собственного иммунного ответа. Точно так же как и при иммунитете на чужеродные антигены, аутоиммунные заболевания являются антиген-обусловленными процессами, характеризующимися специфичностью, высокой аффинностью и памятью. Однако аутоиммунный процесс включают распознавание антигена иммунной системой, будь то чужеродный или собственный, а за этим следует атака на собственные антигены, например аутоантигены. Обычно эти процессы развиваются у индивида, у которого ранее была толерантность к этим антигенам, а сейчас они оказались мишенью для иммунной системы. Именно поэтому большинство аутоиммунных процессов лучше описываются не просто отсутствием толерантности, а потерей ранее существовавшей толерантности. Клинически аутоиммунитет можно разделить на две категории:

- Орган-специфический аутоиммунитет: определяется как иммунный ответ против единственного аутоантигена или ограниченной группы аутоантигенов в пределах одного органа (например, при миастении гравис — антитела к рецептору ацетилхолина).
- Системный аутоиммунитет: определяется как иммунный ответ против множественных аутоантигенов, что приводит к манифестациям со стороны многих органов (например, системная красная волчанка).

36. Какие стадии имеет аутоиммунное заболевание?

Обычно аутоиммунные заболевания имеют три стадии. Считается, что 1-я стадия — это комбинация генов, которая несет генетический риск. Некоторые гены вносят существенный риск (например, *HLA*), тогда как большинство других (например,

PTPN22, *STAT4*) несут умеренный риск (обычно 2- или 3-кратный), но при их агрегации риск становится очень высоким в условиях комбинации полиморфизмов, способствующих развитию болезни, и соответствующей экспозиции внешних факторов. На генетическую предрасположенность также влияет эпигенетика (метилирование ДНК, модификации гистонов, микроРНК). 2-я стадия — развитие аутоиммунного феномена, такого как антитела, продуцируемые В-клетками, потерявшими толерантность к собственным антигенам (предположительно под управлением аутоиммунных Т-клеток). При этом у человека пока нет симптомов, поскольку таргетный орган еще не был для этого достаточно поврежден. 3-я стадия — появление клинических симптомов, нарушающих качество жизни и требующих лечения. Хотя большинство аутоиммунных заболеваний диагностируется и лечится только в 3-й стадии, проводимые в настоящее время научные исследования при ряде заболеваний, возможно, в будущем позволят определять «преклиническое» состояние болезни, при котором можно будет использовать профилактическое лечение.

37. Опишите механизмы, участвующие в патогенезе аутоиммунного заболевания.

Высказаны гипотезы о существовании нескольких механизмов. Все они включаются только у генетически предрасположенного хозяина, подвергшегося до начала развития аутоиммунного процесса экспозиции одним внешним фактором или более. Внешний триггер (или триггеры) обычно невозможно идентифицировать, поскольку он мог действовать задолго до развития аутоиммунитета.

- Суперантигены: это чужеродные антигены, в частности, бактериального или вирусного происхождения, способные связываться с TCR (обычно V регион β -цепи) и молекулой класса II МНС за пределами антигенсвязывающей бороздки и, в свою очередь, объединять их вместе. Эти типы антигенов не ограничиваются эффектом типичного антигена. Для стимуляции активации Т-клеток суперантигены не нуждаются в процессинге и последующей презентации в антигенсвязывающей щели молекулы МНС. Существуют и В-клеточные суперантигены, которые связываются с регионами поверхностных иммуноглобулинов, общими для различных субтипов, и вызывают поликлональную В-клеточную активацию без помощи Т-клеток.
- Т–В-клеточная дискордантность с патологической рецептор-опосредованной обратной связью и супрессией: Т-клетки, отвечая на чужеродный антиген, высвобождают цитокины для усиления иммунного ответа. Самореактивные В-клетки, находящиеся в ближайшем окружении, стимулируются цитокинами. Если у этих аутореактивных В-клеток есть дефектные рецепторы, не отвечающие на подавляющие сигналы, необходимые для поддержания толерантности к собственным стимулам, они могут вызывать, усиливая воспаление, и становиться

самовоспроизводящимися. Кроме того, этот аутоиммунный процесс может усиливать аномальная супрессивная функция Treg и Breg.

- Молекулярная мимикрия: экзогенный антиген может иметь общие похожие структуры с антигеном хозяина. Антитела, производимые к этим антигенам, могут связываться с антигеном хозяина и усиливать иммунный ответ.
- Дисрегуляция цитокинов: активация врожденного иммунитета способствует высвобождению цитокинов, активирующих приобретенный иммунитет. Излишняя или дефектная продукция цитокинов может привести к aberrантному иммунному ответу и/или активации анергических самореактивных Т-клеток.
- Нарушенный апоптоз: ускоренный апоптоз клеток, повышающий высвобождение собственных антигенов, и/или нарушенная презентация апоптотических клеточных антигенов лимфоцитам могут привести к аномальной активации лимфоцитов, включая самореактивные Т- и В-клетки.
- Распространение эпитопов: наблюдается тогда, когда мишенью иммунной реакции становится не только первичный эпитоп, но и другие эпитопы.
- Воздействие скрытого эпитопа: врожденный иммунный ответ активируется вторгающимся патогеном. Развивающийся иммунный ответ вызывает повреждение ткани с высвобождением собственных антигенов, к чьим эпитопам ранее иммунная система не выработала толерантность. Включается приобретенный иммунитет, который постоянно стимулируется воздействием нового собственного антигена, высвобождаемого тканью хозяина.

38. Чем отличается аутовоспалительное заболевание от аутоиммунного?

Аутовоспалительные заболевания (например, семейная средиземноморская лихорадка, см. главу 79) — это болезни, при которых хронический воспалительный ответ обусловлен либо дефектом компонента, либо дефектом регуляции

врожденного иммунитета. Аутоиммунные заболевания (например, системная красная волчанка) обычно вовлекают самореактивные CD4⁺ Т-лимфоциты и аномалии регуляции приобретенного иммунитета.

Список литературы

- Amulic B., Cazalet C., Hayes G.L. et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease // *Ann. Rev. Immunol.* 2012. Vol. 30. P. 459–489.
- Chan J.K., Roth J., Oppenheim J.J. et al. Alarmins: awaiting a clinical response // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. P. 2711–2719.
- Devitt A., Marshall L.J. The innate immune system and the clearance of apoptotic cells // *J. Leukoc. Biol.* 2011. Vol. 90. P. 447–457.
- Kaplan M.J., Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity // *J. Immunol.* 2012. Vol. 189. P. 2689.
- Kuballa P., Notte W.M., Castoreno A. et al. Autophagy and the immune system // *Annu Rev. Immunol.* 2012. Vol. 30. P. 611–646.
- Lu Q. The critical importance of epigenetics in autoimmunity // *J. Autoimmunity.* 2013. Vol. 41. P. 1–5.
- Nurieva R., Liu X., Dong C. Molecular mechanisms of T-cell tolerance // *Immunol. Rev.* 2011. Vol. 241. P. 133–144.
- Parish I.A., Heath W.R. Too dangerous to ignore: self-tolerance and the control of ignorant autoreactive T-cells // *Immunol. Cell. Biol.* 2008. Vol. 86. P. 146.
- Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K. et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis // *Nat. Immunol.* 2010. Vol. 11. P. 785.
- Robinson M.W., Hutchinson A.T., Donnelly S. Antimicrobial peptides: utility players in innate immunity // *Front Immunol.* 2012. Vol. 3. P. 325.
- Sharpe A.H. Mechanisms of costimulation // *Immunol. Rev.* 2009. Vol. 229. P. 5.
- Steinman R.M., Hemmi H. Dendritic cells: translating innate to adaptive immunity // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2006. Vol. 311. P. 17.
- Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation // *Cell.* 2010. Vol. 140. P. 805.