

С.А. Ляликов Н.М. Тихон

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Для студентов медицинских учреждений
высшего образования

С.А. Ляликов Н.М. Тихон

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Допущено
Министерством образования Республики Беларусь
в качестве учебного пособия для студентов учреждений
высшего образования по специальностям
«Лечебное дело», «Педиатрия»



Минск
«Вышэйшая школа»
2015

УДК [616-097+616-021.3](075.8)

ББК 28.707.4я73

Л97

Рецензенты: кафедра клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет» (заведующий кафедрой доктор медицинских наук, профессор *И.А. Новикова*); доцент кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», главный внештатный аллерголог и иммунолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь кандидат медицинских наук *Т.В. Барановская*

Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или любой ее части не может быть осуществлено без разрешения издательства.

Ляликов, С. А.

Л97 Клиническая иммунология и аллергология : учеб. пособие / С. А. Ляликов, Н. М. Тихон. – Минск : Вышэйшая школа, 2015. – 366 с. : ил.

ISBN 978-985-06-2585-4.

Изложены ключевые понятия иммунологии, неспецифических факторов резистентности, механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Освещены вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений, диагностики и принципы терапии иммунодефицитов, опухолей, аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Для студентов медицинских университетов, интернов, клинических ординаторов и врачей различных специальностей.

УДК [616-097+616-021.3](075.8)

ББК 28.707.4я73

ISBN 978-985-06-2585-4

© Ляликов С.А., Тихон Н.М., 2015

© Оформление. УП «Издательство «Вышэйшая школа»», 2015

ОТ АВТОРОВ

Иммунология – одна из наиболее стремительно развивающихся наук. К настоящему времени накоплен значительный объем информации об иммунных процессах, обеспечивающих защиту организма от инфекций и опухолевого роста, участвующих в формировании толерантности, а также о причинах и механизмах возникновения их нарушений. Сложно описать всю иммунологию в рамках учебного пособия: ограничение по его объему лимитирует глубину изложения материала. Главная цель этой книги – без излишней детализации показать насколько логично и целесообразно связаны процессы, обеспечивающие иммунную защиту, и каким образом ошибки, возникающие при реализации защитных механизмов, приводят к развитию аутоиммунной патологии, аллергических заболеваний, опухолевому росту. Описанию ключевых понятий, таких как антиген, кластеры дифференцировки, главный комплекс гистосовместимости, распознавание антигена, посвящена 1-я глава данной книги.

Во 2-й главе описаны неспецифические факторы резистентности, а также строение защитной системы слизистых оболочек и кожи, особенности их функционирования в отсутствии инвазии патогенами.

Основная задача иммунной системы – защита от внешних аггессоров, особенно способных вызывать нарушения гомеостаза и паразитировать в организме хозяина. В решении этой задачи принимают участие такие факторы врожденного иммунитета, как система комплемента, белки острой фазы воспаления, провоспалительные цитокины, клетки эпителия, эндотелиоциты, фагоциты, минорные популяции Т- и В-лимфоцитов, экспрессирующие паттернраспознающие рецепторы и молекулы адгезии. Механизмы врожденного иммунитета, а также ошибки, которые могут возникать при их реализации, изложены в 3-й главе.

Для того чтобы эта защита была эффективной, эффекторные клетки и молекулы должны уметь распознавать аггессора. Существует огромное количество макро-, микроорганизмов и вирусов, способных выступать в качестве инфекционных агентов, но они постоянно изменяют свои антигенные свойства. Следовательно, класс рецепторов, служащих для связывания чужеродных антигенов, должен быть необычайно широк, кроме того, он должен постоянно обновляться. В ходе эволюции эта проблема была решена. На определенной стадии созревания лимфоцитов в генах, кодирующих антигенсвязывающую часть Т- и В-клеточных рецепторов, происходит перестройка, приводящая

к изменению последовательности нуклеотидов: в «случайном» месте вырезается и удаляется участок гена. Благодаря этому количество вариантов вновь сформированных генов и соответственно вариантов рецепторов составляет 10^{13} – 10^{18} . Теоретически это количество соответствует числу возможных вариантов антигенов. Таким образом, эксплуатируя случайность, иммунная система может формировать Т- и В-клеточные рецепторы с широчайшим спектром специфичности, способные взаимодействовать с любыми антигенами. В сочетании с консервативными механизмами врожденного иммунитета это позволяет вырабатывать адекватные ответы практически на любые инфекционные агенты. В 4-й главе содержится описание всех основных этапов, которые проходят Т- и В- лимфоциты от момента формирования специфического рецептора до превращения в эффекторные клетки и клетки памяти.

Назначение и важность отдельных компонентов иммунной системы хорошо иллюстрируется на примере первичных иммунодефицитов, когда в результате генетического дефекта выключается то или иное звено в цепи иммунного ответа. Этиологии, патогенезу, клинической картине, диагностике и принципам терапии иммунодефицитов посвящена 5-я глава. Учитывая современную демографическую ситуацию (общее старение населения и низкая рождаемость), представляются актуальными данные, приведенные в теме, посвященной физиологическим иммунодефицитам.

Возможность вырабатывать иммунный ответ против любых антигенов является огромным благом, но это служит почвой для развития аутоиммунных реакций, поскольку в число практически любых антигенов входят и аутоантигены. Иными словами универсальность адаптивного иммунного ответа фактически является первопричиной всех аутоиммунных заболеваний. Причем в основе их патогенеза лежат те же процессы, что и при защите от инфекций. В качестве инфекционного агента выступает собственный антиген, который иммунной системой воспринимается как чужой. Подробнее эти процессы изложены в 6-й главе.

Естественно, понадобилась система мер для предотвращения аутоиммунизации и природа создала механизмы формирования аутоотолерантности – подавления иммунного ответа на свое. К сожалению, эти механизмы иногда дают сбой, что может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний, описанных в 7-й главе.

Для защиты от кишечных паразитов в процессе эволюции сложился очень оригинальный механизм, описанный в 8-й главе: дегрануляция тучных клеток, сенсibilизированных IgE, выработанным против паразитарных антигенов (ферментов пищева-

рительной системы паразита), приводит к обильному слизиотделению и спазму гладкой мускулатуры кишечника. Слизь окутывает паразита, затрудняя его питание и фиксацию в просвете кишечника, а кишечные спазмы – изгоняют наружу. Однако некоторые антигены обладают схожестью с паразитарными и способны вызывать аналогичный ответ. Например, растворимые ферменты и хитин, входящие в состав бытовой пыли (высушенные остатки и экскременты насекомых и клещей, плесень), ферменты, составляющие основную массу пыльцы растений, способствуют сенсibilизации тучных клеток слизистой оболочки дыхательных путей. В итоге на пыль или пыльцу реакция будет такая же, как на паразитарную инвазию (отек слизистой, гиперсекреция и спазм гладкой мускулатуры), но проходить эти процессы будут не в кишечнике, а в дыхательных путях. Таким образом, аллергические реакции – это тоже результат своего рода ошибки. С другой стороны, только часть людей, постоянно контактирующих с аллергенами, демонстрирует клинические проявления аллергических заболеваний. Подробно этиология и патогенез аллергической патологии, а также причины предрасположенности к ней, классификация, диагностика и принципы лечения некоторых аллергических заболеваний изложены в 9-й главе.

Нарушения иммунитета могут привести к возникновению и прогрессированию опухолей, что доказывает важную роль иммунной системы в противоопухолевой защите. С другой стороны, опухолевые клетки используют механизмы формирования аутоolerантности, в норме защищающие нас от аутоиммунных заболеваний. Особенности противоопухолевого иммунитета и стратегии иммунотерапии опухолей описаны в 10-й главе.

В заключение хочется подчеркнуть, что в ходе естественного отбора формирование иммунной системы было подчинено задаче максимально эффективно устранять чужое. В основе патогенеза аутоиммунных и аллергических заболеваний лежат полезные иммунные механизмы, постоянно участвующие в защите организма от инфекционной агрессии и опухолевого роста. Развитие аутоиммунных и аллергических заболеваний по существу – результат фатальных ошибок, связанных с нарушением распознавания антигенов.

Авторы выражают глубокую благодарность профессору *И.А. Новиковой* и доценту *Т.В. Барановской* за рецензирование учебного пособия.

Авторы будут признательны за замечания и предложения по совершенствованию книги (e-mail: lalikov@tut.by).

Глава 1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ИММУНОЛОГИИ

В иммунологии существуют основополагающие понятия, без знания которых невозможно логическое понимание механизмов иммунного ответа и их возрастных особенностей.

Строение иммунной системы

Иммунная система организма человека представлена органами, клетками и молекулами, выполняющими определенные функции.

Органы иммунной системы часто называют *лимфоидными органами*. Различают центральные (первичные) лимфоидные органы, в которых происходит дифференцировка и созревание лимфоцитов, и периферические (вторичные) лимфоидные органы, где непосредственно осуществляются иммунные процессы. К первичным относятся тимус и костный мозг, ко вторичным – селезенка, лимфатические узлы, лимфоидные скопления (миндалины, пейеровы бляшки тонкого кишечника, аппендикс) и лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми и кожей. Костный мозг является органом лимфо- и миелопоэза, тимус – основным местом созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми (*MALT* – от англ. *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*), – это самый большой по площади (около 400 м²) орган иммунной системы, основной функцией которого является защита от проникновения патогенов извне.

Клетки иммунной системы имеют костномозговое происхождение и относятся к двум кроветворным линиям – миелоидной и лимфоидной. Миелоидные клетки, участвующие в иммунных процессах, представлены моноцитами и эозинофильными, нейтрофильными, базофильными гранулоцитами. Некоторые разновидности миелоидных клеток практически не выявляются в циркуляции, но присутствуют в тканях (тучные клетки), и образуются в тканях из моноцитов (макрофаги и дендритные клетки). Среди клеток лимфоидного ряда выделяют три разновидности: Т-лимфоциты, В-лимфоциты и НК-клетки. Обозначение основных типов лимфоцитов обусловлено названием центральных лимфоидных органов, в которых происходит их развитие: Т – тимусзависимые, В – бурсазависимые (у птиц

и рептилий В-лимфоциты развиваются в бурсе Фабрициуса, у человека дифференцировка В-лимфоцитов происходит в костном мозге). Название третьего типа лимфоидных клеток – НК-клеток – обусловлено выполняемой ими функцией естественных киллеров (от англ. *Natural Killers*). Местом завершения созревания НК-клеток считается селезенка.

Понятие об антигенах

Антиген (от англ. *antibody-generating* – вызывающий образование антител) – это любая молекула, которая специфично связывается с антителом. Все антигены могут связываться с антителами, однако не все могут вызвать продукцию антител, т.е. иммунный ответ в естественных условиях. Антиген, способный вызывать иммунный ответ, называют *иммуногеном*, а его свойство стимулировать выработку антител – *иммуногенностью*. Так, например, антигены собственных тканей человека не являются для него иммуногенами, но для другого человека эти же антигены будут иммуногенны. Наибольшую иммуногенность имеют протеины. Однако белковая молекула, состоящая менее чем из шести аминокислот или синтезированная искусственно путем полимеризации только какой-либо одной аминокислоты, иммуногенностью не обладает. По отношению к организму антигены подразделяются на экзо- и эндогенные.

Эпитоп (от англ. *epitope*), или антигенная детерминанта (*Antigenic determinant site*), – часть макромолекулы антигена, которая специфически связывается с антигенраспознающими рецепторами (Т- и В-лимфоцитов) и свободными антителами. Каждый антиген может содержать один или несколько эпитопов. Часть антитела, распознающая эпитоп, называется *паратон*.

Кластеры дифференцировки

Кластеры дифференцировки CD (от англ. *cluster of differentiation, cluster designation*) – обозначения мембранных (поверхностных) клеточных антигенов. CD-антигены определяют клеточный фенотип и могут являться индикаторами функциональной активности клетки. Значение этих молекул разнообразно. Они служат рецепторами, или лигандами (молекула, которая взаимодействует с рецептором), участвующими во взаимодействии клеток между собой, ионными каналами или являются молекулами адгезии. Поверхностных молекул большое

множество, поэтому для простоты их обозначают буквами CD, после которых указывают цифры – номер, присвоенный молекуле (например, CD4, CD80 и т.д.). Регулярно проводятся *Human Leukocyte Differentiation Antigens Workshop* – конференции по согласованию принятой номенклатуры (первая была в Париже в 1982 г.). Список CD-антигенов постоянно пополняется и к настоящему времени содержит свыше 350 наименований (2009).

Распознавание антигена

Распознавание антигена – это ключевой процесс в работе иммунной системы. Необходимым условием распознавания является тесное взаимодействие или «приклеивание» друг к другу заинтересованных молекул, что реализуется благодаря возникновению физических и химических межмолекулярных связей (электростатических, водородных, гидрофобных, сил ван-дер-ваальса и др.). Эти связи проявляются только при тесном контакте, который возможен при наличии комплементарных участков у взаимодействующих молекул.

Силы, которые возникают между двумя молекулами, зависят от расстояния между их поверхностями. Причем сила связывания обратно пропорциональна расстоянию в третьей степени ($p \sim 1/r^3$). Так, с увеличением расстояния (r) между молекулами, например, в три раза сила взаимодействия (p) уменьшается в 27 раз. Поэтому чем выше конгруэнтность прилегающих поверхностей, тем ближе расстояние между взаимодействующими объектами и больше сила взаимодействия. Если произошло связывание, значит произошло распознавание.

Аффинность (сродство) отражает степень пространственного соответствия взаимодействующих поверхностей, может служить мерой для оценки специфичности рецептора и лиганда. Последние могут располагаться на поверхности клеток или быть растворимыми молекулами.

Авидность – суммарная аффинность всех взаимодействующих поверхностей объекта.

Главный комплекс гистосовместимости

Главный комплекс гистосовместимости обозначается МНС (от англ. *Major Histocompatibility Complex*), МНС человека называется HLA (от англ. *Human Leukocyte Antigens*).

Система МНС характеризуется достаточно сложной геномной организацией и высокой степенью полиморфизма генов. Комплекс МНС человека представлен более чем 200 генами, которые расположены на коротком плече 6-й хромосомы и занимают очень большое пространство – примерно 4 млн пар нуклеотидов. Гены МНС подразделяют на I, II и III классы. Кроме того, имеются неклассические варианты генов МНС. Гены МНС III класса не имеют прямого отношения к тканевой совместимости, детерминируют не менее важные для организма человека молекулы – компоненты комплемента C2 и C4, ФНО, лейкотриены, белки теплового шока.

Гены МНС I класса носят название А, В, С. МНС II класса представлен генами, имеющими название DP (А и В), DQ (А и В), DR (А и В). В отличие от молекулы МНС I класса, представленной одной α -цепью, молекулы МНС II класса состоят из двух цепей α - и β -, поэтому DP, DQ и DR представлены двумя генами – А и В, кодирующими соответственно α - и β -цепи белковых молекул МНС II класса.

При оценке полиморфизма генов этих классов в популяции установлено, что аллельных вариантов гена HLA-A примерно 893, HLA-B – 1431, HLA-C – 569. Каждый из вариантов имеет свое имя, например A0212, B1531, Cw0701. Генам, кодирующим β -цепи МНС II, свойственна более высокая степень полиморфизма, чем генам α -цепей. Аллельных вариантов гена HLA-DPA в популяции всего 28, HLA-DRA – 3, HLA-DQA – 35, а число вариантов генов β -цепи соответственно – 136, 814 и 106.

Неклассические гены системы МНС у человека (класс Ib) носят названия HLA-E, HLA-F, HLA-G, MICА и MICB, их полиморфизм существенно ниже, чем у классических, соответственно 9, 45, 21, 68 и 30.

Хромосомы дублируются, поэтому у каждого из нас имеется по два варианта каждого гена МНС I и II класса. Например, набор генов МНС I класса на одной хромосоме будет А1, В7, С20, на второй – А12, В20, С4. Всего шесть вариантов генов (в случае гетерозиготности по всем трем генам), кодирующих молекулы МНС I класса. Для генов МНС II класса набор аналогичен, но поскольку молекула МНС II класса формируется из двух спиралей (α - и β -), которые кодируются отдельными генами (всего шесть пар генов), то на одной хромосоме это А1В2, на второй – АЗВ4, итак для каждого из трех генов МНС II класса. Таким образом, вариантов генов DR, DP и DQ в два раза больше, чем вариантов генов МНС I класса.

Чтобы понять, сколько всего может быть вариантов сочетаний генов, следует перемножить количество аллельных вариантов и полученное число возвести в квадрат (так как две хромосомы). Получается огромное количество возможных комбинаций генов – $5 \cdot 10^{17}$, и потому случайным образом встретить двух человек, абсолютно идентичных по генам системы МНС, практически невозможно. Хотя такие люди могут быть, например однояйцовые близнецы. Генетическое сходство высокой степени имеют родители и их дети, сибсы. Это объясняется тем, что дети получают половину набора генов от одного родителя, половину – от второго, и поэтому ребенок по составу генов наполовину схож с каждым из родителей. Следовательно, универсальными донорами для детей являются родители, а для родителей – дети. Если у родителей несколько детей, то эти дети между собой могут быть абсолютно не схожи генетически (поскольку получили от родителей разные наборы генов), схожи наполовину или по генам системы МНС абсолютно идентичны.

Функции молекул МНС I класса

В каждой клетке человеческого организма (по данным различных ученых) содержится от 40 до 140 тыс. генов, которые кодируют последовательность аминокислот в белках (так называемых структурных генов). Большинство этих генов заблокировано. Так, например, в норме гепатоцит никогда не продуцирует инсулин или адренокортикотропный гормон. Но гены, кодирующие данные гормоны, в этой клетке есть, они просто не работают. В отличие от большинства структурных генов, гены системы МНС I класса постоянно подвергаются транскрипции во всех ядросодержащих клетках (за исключением клеток ворсинчатого трофобласта) и тромбоцитах. Информационная РНК (иРНК) этих генов транспортируется в эндоплазматическую сеть и служит матрицей для процесса трансляции на рибосомах. Полученные в результате трансляции белки называются продуктами генов МНС I класса и имеют такие же названия, что и сам ген (например, белок А1 продукт гена МНС А1). Молекула белка МНС I класса представляет собой димер, образованный α - и β -цепями; α -цепь состоит из трех доменов (α_1 , α_2 и α_3) и является продуктом генов А, В или С; β -цепь представляет собой β_2 -микроглобулин – продукт гена, который не принадлежит к HLA-региону, а локализован на 15-й хромосоме. В пространстве молекула МНС I класса укладывается

таким образом, что между доменами α_1 и α_2 формируется пептидсвязывающая щель (щель Бьеркмана). Внешне третичная структура этой молекулы напоминает лодку или гамбургер, в которой N-концевая часть доменов α_1 и α_2 формирует β -слой, являющийся дном, а α -спирали (С-концевые порции α_1 и α_2 доменов) располагаются по бокам щели Бьеркмана, как два бортика лодки. Щель молекулы МНС I класса имеет замкнутые концы и связывает пептидные фрагменты процессированного антигена, состоящие обычно из 8–10 аминокислот (максимум 16 аминокислот); α_3 -домен α -цепи связан с β_2 -микроглобулином и имеет сродство к Т-клеточному рецептору.

В каждой клетке существует система, контролирующая качество белков, продуцируемых данной клеткой. Эволюционно самая древняя система защиты, описанная даже у бактерий, носит название «белки теплового шока» (*Heat Shock Proteins*) из-за того, что их синтез в различных тканях организма значительно повышается при нагревании. Например, повышение температуры тела при инфекции является способом усиления синтеза этих белков.

По своей природе белки теплового шока являются энзимами. В каждой клетке содержится несколько классов этих белков. Основные из них – E1, E2, E3. На сегодняшний день известно, что типичная клетка млекопитающих содержит один или несколько различных E1-энзимов, несколько десятков E2-энзимов и несколько сотен E3-энзимов. Именно E3-энзимам принадлежит ключевая роль в выявлении дефектных белков. E3-энзимы представляют собой ловушки для «неправильных», или подозрительных, белков, нормальные белки эти ловушки связывать не могут. Такими «неправильными» белками, которые не прошли «контроль качества», могут быть собственные белки с измененной структурой вследствие мутаций в кодирующих их генах (например, белки опухолевых клеток); вирусные протеины, синтезируемые клеткой после встраивания вирусного генетического материала в геном хозяина; белки некоторых бактерий, проживающих в цитоплазме клетки хозяина (например, хламидий).

Выявляемые с помощью E3 дефектные белки подвергаются деструкции в специальных клеточных органеллах – протеасомах, в которые они попадают с помощью специального транспортного белка убиквитина. Цепочка реакций убиквитинопосредованного расщепления белка выглядит следующим образом. Убиквитин активируется молекулой E1, затем переносится на белок E2. В комплексе с E2 молекулы убиквитина приближаются к связанному с E3 протеину, который не прошел «контроль качества», и

присоединяются к нему, а E2 и E3 высвобождаются из комплексов. Последовательно присоединяясь друг к другу, молекулы убиквитина формируют цепочку, транспортирующую «неправильный» белок в протеасому. Последняя по своей функции напоминает своеобразный центр утилизации и как мясорубка перемалывает все, что является чужеродным, оказывается подозрительным или видоизмененным, на небольшие пептидные фрагменты. Дробление белка на маленькие фрагменты имеет большое значение, поскольку только небольшие по размеру аминокислотные последовательности могут быть захвачены в щель Бьеркмана молекул МНС. Протеосомной деградации подвергаются также нормальные клеточные белки, получающие убиквитиновую метку после выполнения своей функции.

Из цитозоля антигенные фрагменты с помощью специальных транспортных белков ТАР (от англ. *Transporters Associated with Antigen Processing*) транспортируются в эндоплазматический ретикулум (ЭПР). Белки ТАР кодируются в том же регионе, что и молекулы МНС II класса, что еще раз подчеркивает важность этих молекул.

Синтезированные в клетке молекулы МНС I класса накапливаются в ЭПР, где связывают антигены, транспортируемые ТАР, а затем присоединяют β_2 -микроглобулин, необходимый для формирования стабильной окончательной структуры молекул МНС. Образовавшийся комплекс в составе транспортных везикул транспортируется из ЭПР в аппарат Гольджи, а затем – на поверхность клетки. Каждая наша клетка постоянно экспрессирует до полумиллиона молекул МНС I класса. В комплексе с этими молекулами клетка презентрует на своей поверхности все то, что было забракковано белками теплового шока, – фрагменты чужих белков (вирусных и некоторых бактериальных антигенов), а также продукты мутантных генов, белков, транслированных с интронов, иРНК, образовавшейся в результате дефектного сплайсинга или смещения рамки считывания. Но чаще всего в комплексе с МНС презентуются фрагменты нормальных клеточных белков, подвергшихся протеолизу.

Проверкой антигенов, находящихся на мембране клеток в комплексе с молекулами МНС I класса, занимаются Т-лимфоциты с фенотипом CD8+, так называемые Т-киллеры. Молекула CD8, экспрессируемая Т-киллером, связываясь с α_3 -доменом α -цепи молекулы МНС I класса, позиционирует антигенраспознающую часть Т-клеточного рецептора (TCR) относительно антигена, зафиксированного в щели Бьеркмана. В норме распознавание может произойти только в том случае, если анти-

ген чужеродный или «неправильный». Т-киллер убивает клетки, несущие такие антигены.

Таким образом, МНС I класса дает возможность Т-киллерам выявлять и элиминировать клетки, инфицированные внутриклеточными патогенами или имеющие мутации в структурных генах.

Следует отметить, что инфицирование некоторыми вирусами (например, вирусом простого герпеса) и опухолевая трансформация могут подавить экспрессию МНС I, в результате нарушится презентация антигена и станет невозможным контроль со стороны Т-киллеров. В такой ситуации адекватность иммунного ответа обеспечивается естественными киллерами (НК). Эти клетки имеют на своей поверхности рецепторы KIR (*killer cell immunoglobulin-like receptor*), распознающие специфические гликопротеины клеточной поверхности, индуцированные метаболическим стрессом, злокачественной трансформацией, вирусной или бактериальной инфекцией (МНС Ib класса MICA и MICB), а также реагирующие на нарушение экспрессии молекул МНС I класса. Если проверяемая клетка не экспрессирует или экспрессирует чужие для организма хозяина молекулы МНС I класса, то НК активируется, начинает секретировать γ -интерферон, выделять белки перфорины, вызывающие образование пор в мембране инфицированной клетки, а также гранзимы, убивающие скомпрометированную клетку. У человека KIR способны связаться со всеми аллельными вариантами HLA-C и только с единичными аллелями HLA-A и HLA-B, поэтому нарушение экспрессии HLA-C с большей вероятностью вызовет ответ НК.

В отличие от Т-киллера НК не интересуется антигеном, вошедшим в комплекс с МНС I класса, а только сама молекула МНС. Благодаря этому свойству НК играют важную роль в противоопухолевом и противовирусном иммунитете, убивая клетки с нарушенной экспрессией МНС I. С другой стороны, НК создают проблемы при трансплантации органов и тканей от доноров, плохо совместимых по системе МНС с реципиентами.

Неклассические молекулы МНС, HLA-F и HLA-G также могут защитить клетки от НК. HLA-G, например, экспрессируют плацентарные клетки плодного происхождения, мигрирующие в стенку матки. Эти клетки не экспрессируют классические молекулы МНС I класса и поэтому не могут быть распознаны и элиминированы Т-киллерами. С другой стороны, они экспрессируют HLA-G, которые подавляют агрессивность НК, связываясь с ингибирующими рецепторами этих клеток.

Функции молекул МНС II класса

Белки МНС II класса формируют третичную структуру, внешне напоминающую гамбургер и принципиально очень схожую с третичной структурой белков МНС I класса. Имеется платформа, по бокам которой располагаются два бортика, формирующие стенки щели Бьеркмана. Однако если в молекуле МНС I класса антигенсвязывающая щель образована разными доменами одной α -цепи, то в молекуле МНС II класса эта щель сформирована α - и β -цепями; α - и β -цепи состоят из двух доменов каждая – α_1 и α_2 , β_1 и β_2 соответственно. В образовании стенок щели участвуют главным образом α_1 - и β_1 -домены α - и β -цепей. Антигенсвязывающая щель молекул МНС II класса имеет открытые концы и способна связывать пептидные фрагменты длиной до 25 аминокислот, но в большинстве случаев их длина – 13–17 аминокислот; β_2 -домен β -цепи молекулы МНС II класса имеет сродство к молекуле CD4, благодаря этому происходит взаимодействие Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+ и клеток, экспрессирующих антиген МНС II класса.

В отличие от генов МНС I класса гены МНС II класса в большинстве клеток заблокированы. В нормальных условиях их транскрипция постоянно происходит в так называемых антигенпрезентирующих клетках (АПК), к которым относят В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, а также в эпителиальных клетках тимуса и активированных Т-лимфоцитах. Однако в некоторых ситуациях, чаще всего патологических, эти гены могут быть активированы и в соматических клетках. АПК осуществляют обработку (процессинг) и представление (презентацию) антигена в комплексе с молекулами МНС II класса.

В АПК вновь синтезированные белки МНС II класса скапливаются в микровезикулах (в отличие от молекул МНС I, скапливающихся в ЭПР) и находятся там до тех пор, пока макрофаги или дендритные клетки не фагоцитируют патоген. В фаголизосомах объекты фагоцитоза расщепляются энзимами и радикалами на отдельные фрагменты. Далее микровезикулы, содержащие «пустые» молекулы МНС II класса, изливаются в фаголизосомы, и белки МНС II класса связывают отдельные обломки белковых молекул, образовавшиеся в результате фагосомального протеолиза. После этого комплексы антиген–МНС транспортируются на мембрану клеток.

Таким образом, МНС I класса презентируют то, что синтезируется в самой клетке. Это может быть как свой, так и чуже-

родный (например, вирусный) белок, но он синтезируется внутри клетки. Молекулы МНС II класса презентируют на мембранах АПК антигены, попадающие в клетку извне, но это могут быть и «свои» белки. Так, например, если макрофаг фагоцитировал собственную погибшую клетку, то он может презентировать в комплексе с МНС II класса собственные, но попавшие извне, антигены.

В-лимфоцит получает антиген для презентации особым образом. В-клеточным рецептором (BCR), распознающим антигены, является иммуноглобулин. Для распознавания В-лимфоциту необходим растворимый антиген, потому что после связывания комплекс антиген–антитело интернируется внутрь клетки. Далее этот антиген подвергается убиквитин-опосредованному протеасомному расщеплению. Следует отметить, что белковая молекула, презентруемая с молекулами МНС, должна быть обязательно «растянута в линию» и Т-клеточный рецептор распознает антиген только по его первичной структуре (последовательности аминокислот). BCR может распознавать антиген по его третичной структуре. В этом заключается основное отличие TCR и BCR. Протеасомный протеолиз позволяет крупную белковую молекулу с третичной структурой превратить в небольшие линейные фрагменты. После расщепления образовавшиеся антигены связываются с молекулами МНС II и транспортируются на поверхность клетки.

Клетки с фенотипом CD4+, способные взаимодействовать с МНС II класса, носят название Т-хелперы. Функция молекулы CD4 такая же, как и CD8, – позиционирование TCR относительно антигена, фиксированного в щели Бьеркмана молекулы МНС II. Правильное расположение TCR является необходимым условием для распознавания презентированного антигена.

Таким образом, в комплексе с молекулами МНС II класса В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки презентируют Т-хелперам антигены, полученные этими клетками извне.

Заключение

Т-клеточный рецептор распознает антиген в комплексе с молекулой МНС. Во время инфекции пептиды, полученные из патогенов, связываются с молекулами МНС и экспрессируются на поверхности клеток, где они могут быть распознаны специфическими Т-клетками. При отсутствии инфекции молекулы

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
От авторов	5
Глава 1. Основные понятия иммунологии.	8
Строение иммунной системы	8
Понятие об антигенах.	9
Кластеры дифференцировки	9
Распознавание антигена	10
Главный комплекс гистосовместимости.	10
Функции молекул МНС I класса	12
Функции молекул МНС II класса	16
Заключение	17
Дополнительная информация	18
Глава 2. Защита слизистых оболочек и кожи	20
Неспецифические факторы защиты слизистых оболочек и кожи.	20
Механические факторы защиты	21
Химические факторы защиты	22
Биологические факторы защиты	25
Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми.	27
Интраэпителиальные иммуноциты.	28
Имуноциты собственной пластины	29
Пути поступления антигена в слизистые оболочки и кожу.	33
Миграция и взаимодействие иммунных клеток MALT.	34
Молекулы адгезии.	35
Хемокины	38
Этапы миграции клеток из сосудистого русла в ткани	40
Регуляция миграции клеток мукозальной иммунной системы.	41
Защитная функция секреторного IgA слизистых оболочек. . .	45
Заключение	46
Глава 3. Врожденный иммунитет	48
Врожденный иммунный ответ при инфекциях, вызываемых внеклеточными возбудителями	48
Система комплемента.	48
Паттернраспознающие рецепторы	55

Цитокины врожденного иммунитета	62
Развитие воспаления.	62
Генерализованная активация механизмов врожденного иммунитета	70
Синдром системного воспалительного ответа. Сепсис	70
Септический (эндотоксический) шок	73
Синдром ДВС. Полиорганная недостаточность	74
Роль врожденного иммунитета в защите от вирусной инфекции	77
Минорные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов	80
Заключение	81
Дополнительная информация	82
Глава 4. Адаптивный иммунитет.	87
Формирование BCR и селекция В-лимфоцитов	87
Строение BCR	87
Формирование гена BCR	88
Селекция В-лимфоцитов	90
Формирование TCR и селекция Т-лимфоцитов.	92
Селекция Т-лимфоцитов	93
Адаптивный ответ при инфекциях, вызываемых внеклеточными возбудителями	96
Пути миграции антигенпрезентирующих клеток. Презентация антигена	97
Активация Т-лимфоцитов	99
Регуляция дифференцировки Т-лимфоцитов.	104
Функции эффекторных Т-лимфоцитов.	104
Тимусзависимая активация В-лимфоцитов	107
Направление миграции активированных лимфоцитов	109
Плазматические клетки. Переключение классов антител. . . .	111
Тимуснезависимая активация В-лимфоцитов	112
Функции антител.	114
Иммунологическая память.	117
Адаптивный иммунный ответ при вирусной инфекции	119
Заклучение	121
Дополнительная информация	122
Глава 5. Первичные иммунодефициты	139
Имунодефициты с преимущественным дефектом антителообразования.	140
Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой	141
Аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия (швейцарский тип)	142
Избирательный дефицит IgA.	143

Дефицит субклассов IgG	144
Избирательный дефицит IgM	145
Дефицит иммуноглобулинов с избытком IgM	146
Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста	147
Дефицит k-цепей иммуноглобулинов	148
Иммунодефицит с тимомой (синдром Гуда)	148
Комбинированные иммунодефициты	149
Тяжелый комбинированный иммунодефицит	150
Т-лимфопения (синдром Незелоффа, французский тип)	151
Дефицит пуриннуклеозидфосфорилазы	152
Дефицит молекул МНС II класса	153
Иммунодефектиты, связанные с другими значительными дефектами	153
Синдром Вискотта – Олдрича	154
Гипоплазия тимуса (синдром Ди Джорджа)	155
X-сцепленный лимфопролиферативный синдром	156
Гипер IgE-синдром (синдром Иова)	157
Общий переменный иммунодефицит	158
Первичные иммунодефициты из других рубрик	160
Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар)	160
Дефекты системы фагоцитоза	161
Хроническая гранулематозная (гранулоцитарная) болезнь	162
Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	163
Дефицит миелопероксидазы	164
Болезнь Чедиака – Стейнбрика – Хигаси	164
Дефект антигена-I (LFA-1) лимфоцитов	165
Дефекты системы комплемента	166
Дефицит компонентов классического пути активации комплемента	167
Дефицит компонентов комплемента C3, B, D и P	167
Дефицит компонентов комплемента C5–C9	168
Дефицит маннозосвязывающего лектина	168
Дефицит ингибитора компонента C1 (C1 _{INH})	169
Дефицит факторов I и H	169
Заключение	170
Дополнительная информация	170
Вторичные иммунодефициты	170
Формы вторичных иммунодефицитов	171
Механизм формирования вторичных иммунодефицитных состояний	171
Экологические и производственные факторы	174
Диагностика	175
Общие принципы иммунотерапии	175

Физиологические иммунодефициты	178
Имунодефицит при старении	179
Особенности функционирования иммунной системы при беременности и лактации	181
Глава 6. Аутоиммунные заболевания	185
Механизмы формирования аутоотолерантности	185
Этиология	187
Патогенез	192
Общая характеристика аутоиммунной патологии	196
Принципы диагностики	198
Диагностическая значимость определения аутоантител	199
Другие тесты, используемые при диагностике АИЗ	208
Принципы лечения	210
Заключение	212
Дополнительная информация	213
Глава 7. Частная аутоиммунная патология	214
Ревматоидный артрит	214
Системная красная волчанка	224
Системная склеродермия	227
Дерматомиозит (полимиозит)	229
Заключение	231
Дополнительная информация	232
Глава 8. Противопаразитарный иммунитет	233
Индукция толерантности в слизистой кишечника	233
Противопаразитарный иммунный ответ	235
Заключение	242
Глава 9. Аллергические заболевания	244
Аллергены	245
Классификация аллергенов	245
Зависимость характера аллергической реакции от путей проникновения аллергена	246
Этиология	248
Генетические факторы	248
Факторы окружающей среды	250
Факторы, предохраняющие от развития аллергических заболеваний	251
Патогенез	253
Бронхиальная астма	257

Бронхиальная астма физического усилия	271
Риниты и синуситы	272
Гастроэзофагеальный рефлюкс	273
Аспириновая астма	274
Аллергический ринит	276
Атопический дерматит	281
Крапивница	290
Ангионевротический отек	296
Анафилаксия	299
Заключение	304
Дополнительная информация	305
Глава 10. Лекарственная аллергия	306
Прогнозируемые побочные реакции	306
Непрогнозируемые побочные реакции	308
Факторы, способствующие развитию лекарственной аллергии	310
Классификация аллергических реакций на лекарственные средства	312
Генерализованные (мультисистемные) поражения	313
Генерализованные реакции немедленного типа	313
Сывороточная болезнь и подобные заболевания	314
Лекарственная лихорадка	315
Аутоиммунные реакции, вызванные лекарственными средствами	315
Реакции с преимущественным поражением отдельных органов	316
Кожные проявления лекарственной аллергии	316
Легочные проявления	323
Гематологические проявления	324
Поражения печени	325
Поражения почек	326
Поражения лимфоидной системы	326
Поражения сердца	327
Диагностика лекарственной аллергии	327
Ведение пациентов с лекарственной аллергией	328
Профилактика лекарственной аллергии	330
Заключение	330
Глава 11. Противоопухолевый иммунитет	331
Механизмы, позволяющие опухоли расти и избегать отторжения	331
Опухолеспецифические антигены	334
Проблемы и перспективы иммунотерапии опухолей	336

Контроль роста опухоли с помощью моноклональных антител против опухолевых антигенов	339
Повышение противоопухолевого иммунного ответа с помощью вакцинации	341
Повышение иммуногенности самой опухоли и блокада контрольных точек	342
Заключение	344
Глава 12. Трансплантационный иммунитет	345
Трансплантационные антигены	346
Антигены HLA	346
Антигены групп крови	347
Минорные трансплантационные антигены	348
Тестирование гистосовместимости	348
Определение группы крови и резус-фактора	349
HLA-типирование	349
Тесты, используемые для оценки гистосовместимости	351
Реакция отторжения трансплантата	353
Иммунные механизмы отторжения трансплантата	355
Подавление трансплантационного иммунитета	357
Заключение	358
Литература	360

Учебное издание

Лялик Сергей Александрович
Тихон Наталья Михайловна

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Учебное пособие

Редактор *В.В. Такушевич*. Художественный редактор *В.А. Ярошевич*.
Технический редактор *Н.А. Лебедевич*. Корректор *Т.В. Кульнис*. Компью-
терная верстка *Н.В. Шабуня*.

Подписано в печать 21.07.2015. Формат 84×108/32. Бумага офсетная. Гарнитура
«Times New Roman». Офсетная печать. Усл. печ. л. 19,32. Уч.-изд. л. 21,47.
Тираж 800 экз. Заказ 1341.

Республиканское унитарное предприятие «Издательство “Вышэйшая школа”».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распро-
странителя печатных изданий № 1/3 от 08.07.2013. Пр. Победителей, 11, 220048,
Минск. e-mail: market@vshph.com <http://vshph.com>

Открытое акционерное общество «Красная звезда». Свидетельство о государственной
регистрации издателя, изготовителя и распространителя печатных изданий № 2/7
от 28.10.2013. Юридический адрес: пер. 1-й Загородный, 3, 220073, Минск.
Почтовый адрес: ул. Советская, 80, 225409, Барановичи.