

НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОМ ИММУНИТЕТЕ

Е.П. Киселева

НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Резюме. Описаны четыре типа адаптивного иммунного ответа, которые регулируются разными популяциями Т-лимфоцитов, а именно Th1, Th2, Th17 и Т-регуляторными клетками. В основу классификации впервые положено разделение Т-лимфоцитов по транскрипционным факторам, а не по продуцируемым ими цитокинам. Каждой популяции Т-лимфоцитов соответствует свой набор индивидуальных транскрипционных факторов и способ передачи сигнала. Каждая из форм ответа имеет ключевое значение в отношении определенных патогенов, а именно: Th1-ответ важен в борьбе с внутриклеточными бактериями и грибами, Th17 — с внеклеточными, Th2 — в защите от гельминтов и простейших. Т-регуляторные клетки контролируют все формы ответа. Разнообразие форм иммунного ответа достигается за счет вовлечения различных клеток-эффекторов. Так, Th1-тип ответа связан с активацией макрофагов, Th2 — с участием В-лимфоцитов, а также привлечением эозинофилов и тучных клеток. При превалировании Th17-типа иммунного ответа активируются нейтрофилы и эпителиальные клетки. Направление дифференцировки Т-лимфоцитов зависит от цитокинов, синтезируемых клетками врожденного иммунитета. При взаимодействии фагоцитов с патогенами происходит распознавание паттернов на поверхности микроорганизмов с помощью паттерн-распознающих рецепторов, в результате чего фагоциты активируются и синтезируют цитокины. Важную роль в этом процессе играет патоген, который «инструктирует» фагоцитирующие клетки. Он «набирает» некий код из рецепторов, находящихся на поверхности фагоцитов, что получило название «комбинаторного» распознавания. Фагоциты имеют несколько вариантов активации, в результате чего синтезируются различные цитокины, способствующие дифференцировке Т-лимфоцитов в разных направлениях.

Ключевые слова: патогены, иммунитет, фагоциты, Т-лимфоциты.

NEW ASPECTS OF ANTI-INFECTIOUS IMMUNITY

Kisseleva E.P.

Abstract. Four types of adaptive immune response which are regulated by different T-cell populations, namely Th1, Th2, Th17 and T regs have been described. At the first time classification is based on the difference in transcription factors but not due to diversity of cytokines produced. Each population of T-lymphocytes possesses a set of unique transcription factors and directions of cell signaling. Each type of immune responses plays a key role in the protection against certain types of pathogens. The Th1-response is important against intracellular bacteria and fungi, the Th17 — against extracellular, the Th2 — against yeasts and protozoa. T-regulatory cells control all types of immune responses. Diversity of immune response mechanisms occurs due to involvement of different effector cells. The Th1-type of response is connected with macrophage activation, Th2-cells cooperate with B-lymphocytes as well as attract eosinophils and mast cells. Th17 lymphocytes stimulate neutrophils and epithelial cells. T-cell differentiation is directed by the cytokines produced by innate immune cells. Phagocytes recognize molecular patterns at the surface of pathogens via pattern-recognition receptors (PRR), become activated and synthesize cytokines. Pathogen plays important role in this process while instructing dendritic cells. Pathogen dials a special code from a number of phagocyte surface receptors, which is named as «combinatory» recognition. Phagocytes possess several different types of activation and synthesize different cytokines that direct T-lymphocytes to a certain type of differentiation. (*Infekciã i immunitet, 2011, vol. 1, N 1, p. 9–14*)

Key words: pathogens, immunity, phagocytes, T-lymphocytes.

поступила в редакцию 13.11.2010
отправлена на доработку 15.11.2010
принята к печати 19.11.2010

Адрес для переписки:

Киселева Екатерина Прохоровна,
д.м.н., ведущий научный сотрудник
отдела иммунологии НИИЭМ СЗО РАМН

197376, Санкт-Петербург,
ул. Акад. Павлова, 12,
НИИЭМ СЗО РАМН, отдел иммунологии.
Тел.: (812) 234-16-69. Факс: (812) 234-94-89.
E-mail: ekissele@yandex.ru

© Киселева Е.П., 2011

В защите организма от патогенов принимают участие две системы иммунологической защиты — реакции врожденного (естественного) и приобретенного (адаптивного) иммунитета. Современная концепция противоинфекционного иммунитета, сформулированная американским исследователем Чарльзом Дженоуэем, заключается в том, что в основе деления иммунологического ответа на врожденный и приобретенный лежат два вида рецепторов для распознавания «своего» и «чужого», которыми обладают фагоциты и лимфоциты, и в соответствии с этим — два вида распознавания патогенов. Эти рецепторы выполняют одну и ту же задачу распознавания чужеродного (патогенного) материала, однако устроены по-разному и взаимодействуют с разными молекулярными структурами патогенов, представляющими собой паттерны или антигенные эпитопы. В отличие от высокоспецифичного распознавания антигенных эпитопов, осуществляемого лимфоцитами при помощи Т- и В-клеточных рецепторов, фагоциты распознают высоко консервативные молекулярные паттерны, свойственные большим группам микроорганизмов. Согласно представлениям Ч. Дженоуэя, реакции врожденного иммунитета являются не только необходимым фоном для активации адаптивного ответа, но и формируют тип Т-клеточного ответа [2].

Деление защитных реакций на врожденные и приобретенные существовало еще в начале XX века. И.И. Мечников стал создателем фагоцитарной теории, а П. Эрлих внес большой вклад в изучение гуморального иммунитета. Однако за последнее время появились новые существенные изменения в нашем понимании механизмов распознавания чужеродных антигенов и формирования разных типов иммунного ответа. Эти новые представления заключаются в том, что патогены инициируют развитие разных типов первичного воспаления в организме. Активированные макрофаги и дендритные клетки влияют на направление дифференцировки CD4⁺ лимфоцитов. Каждый вариант

иммунного ответа регулируется своим набором цитокинов и характеризуется определенным типом проведения внутриклеточного сигнала в лимфоцитах и дендритных клетках.

В настоящее время рассматривают четыре типа адаптивного иммунного ответа, которые регулируются разными популяциями Т-лимфоцитов, а именно Th1, Th2, Th17 и Т-регуляторными клетками [4]. В основу классификации впервые положено разделение Т-лимфоцитов по внутриклеточным транскрипционным факторам, а не по продуцируемым цитокинам. Каждой популяции Т-лимфоцитов строго соответствует свой набор индивидуальных транскрипционных факторов и способ передачи сигнала (табл. 1). Тем самым впервые появилась возможность идентифицировать тот или иной тип хелперных клеток с помощью антител к определенным транскрипционным факторам.

Каждая из форм ответа имеет ключевое значение в уничтожении определенных патогенов, а именно: Th1-ответ важен в борьбе с внутриклеточными бактериями и грибами, Th17 — с внеклеточными, Th2 — в защите от гельминтов и простейших. Т-регуляторные клетки контролируют все формы ответа. Кроме того, они ограничивают воспалительные реакции и поддерживают толерантность в отношении нормальной микробиоты и пищевых антигенов, доминируют в слизистой кишечника.

При попадании патогена во внутреннюю среду организма и развитии инфекции включаются все механизмы защиты, однако один из типов иммунного ответа является преобладающим. Правильная стратегия макроорганизма заключается в том, чтобы выработать в отношении данного патогена наиболее эффективную форму иммунного ответа и закрепить ее эволюционно. Совершенно очевидно, что борьба с разными патогенами должна происходить различными способами и форма ответа против таких непохожих между собой патогенов, как глисты и бактерии, вирусы и простейшие, должна быть различной. Так, например, известно,

ТАБЛИЦА 1. ИНДУКЦИЯ РАЗНЫХ ТИПОВ ОТВЕТА CD4⁺ Т-КЛЕТОК

Индукцирующие цитокины микроокружения	Тип ответа	Транскрипционный фактор	Цитокины, продуцируемые Т-клетками	Клетки-мишени
IL-12, IFN γ	Th1	T-bet	IFN γ , TNF α	Макрофаги, НК-клетки, CD8 ⁺ Т-лимфоциты
IL-4	Th2	Gata-3	IL-4,5,13 IL-10	В-лимфоциты, эозинофилы, базофилы, тучные клетки
IL-6, TGF β	Th17	ROR γ t	IL-17, IL-22	Нейтрофилы, эпителиальные клетки
TGF β , IL-10	T-reg	Foxp3	TGF β , IL-10	Клетки врожденного и приобретенного иммунитета

что наиболее эффективным способом защиты от грамотрицательных бактерий является реакция антител IgG и IgM с комплементом, а борьба с глистами успешно проходит при активации тучных клеток иммуноглобулинами класса E с последующим выбросом гистамина и усилением перистальтики кишечника. В то же время для защиты от внутриклеточных паразитов наиболее эффективен клеточный ответ по типу гиперчувствительности замедленного типа.

Разнообразие форм иммунного ответа достигается за счет активации различных клеток-эффекторов (табл. 1). Главным регуляторным цитокином Th1-клеток является IFN γ , который принимает участие в активации макрофагов и усилении фагоцитарной реакции. Th2-лимфоциты влияют на дифференцировку В-лимфоцитов и переключение классов иммуноглобулинов с помощью набора цитокинов, включающих IL-4, 5, 6, 10, 13. При этом может происходить «альтернативная» активация макрофагов, отличающаяся от «классической» активации под действием IFN γ .

Th17-клетки продуцируют IL-17A, IL-17F и IL-22, которые привлекают нейтрофилы и активируют синтез антимикробных пептидов в клетках эпителия. Тем самым нейтрофилы и эпителиальные клетки вовлекаются в реакции адаптивного иммунитета. В настоящее время считается, что иммунный ответ, развивающийся по Th17-типу, наиболее важен на начальных этапах тканевого воспаления и для защиты слизистых.

Индукцированные T-регуляторные клетки продуцируют два основных цитокина: IL-10 и TGF β , которые участвуют в контроле за всеми вариантами адаптивного Th-ответа в периферических лимфоидных органах.

Направление дифференцировки T-лимфоцитов напрямую зависит от цитокинов, синтезируемых клетками врожденного иммунитета. Дендритные клетки создают микроокружение

для направленного формирования того или иного типа адаптивного ответа. На начальном этапе взаимодействия фагоцитов с патогенами происходит распознавание молекулярных паттернов на поверхности микроорганизмов с помощью паттерн-распознающих рецепторов (PRR), в результате чего фагоциты активируются и синтезируют те или иные цитокины.

В распознавании патогенов участвуют несколько типов рецепторов. Прежде всего, это PRR, распознающие высококонсервативные паттерны бактерий (табл. 2) и грибов (табл. 3). Кроме того, в механизме распознавания участвуют также рецепторы опсонинов — эндогенных молекул, усиливающих фагоцитоз. К опсонинам относятся: компоненты комплемента, С-реактивный белок, пентраксин РТХ3 и маннозо-связывающий лектин (МСЛ), играющие роль растворимых PRR, а также антитела (табл. 4). Вышеперечисленные белки одним своим концом взаимодействуют с поверхностными молекулами патогенов, а другим — связываются с фагоцитами, на поверхности которых имеются соответствующие рецепторы.

Патогенные микроорганизмы обладают целым набором различных факторов вирулентности для проникновения во внутреннюю среду организма, что всегда сопровождается повреждением тканей и развитием воспаления. Из поврежденных клеток и внеклеточного матрикса выделяются эндогенные молекулы, которые в норме не образуются или находятся в минимальном количестве, так называемые «сигналы опасности» или DAMPs (damage-associated molecular patterns — молекулярные паттерны, связанные с повреждением) [3]. К ним можно отнести внеклеточную АТФ, фрагменты внеклеточного матрикса, белки теплового шока, нуклеиновые кислоты, ядерный белок HMGB-1. Фагоциты имеют рецепторы для распознавания «сигналов опасности» и активируются при взаимодействии с ними (табл. 5). Большинство

ТАБЛИЦА 2. РЕЦЕПТОРЫ ФАГОЦИТОВ (PRR), РАСПОЗНАЮЩИЕ ПАТТЕРНЫ БАКТЕРИЙ (PAMPs)

Рецепторы фагоцитов	Бактериальные паттерны
TLR1 димер	Пептидогликаны, липопроотеины
TLR2/TLR6 димер	Пептидогликаны, липотейхоевая кислота
CD14 в комплексе с TLR4	ЛПС грамотрицательных бактерий
TLR5	Флагеллин жгутиков
TLR9	Бактериальная неметирированная ДНК
NOD1	Мурамил трипептид (компонент пептидогликана грамотрицательных бактерий)
NOD2	Мурамил дипептид (компонент клеточной стенки грамположительных бактерий)
Скэвенджер-рецептор SRA	ЛПС
Скэвенджер-рецептор MARCO	ЛПС, липотейхоевая кислота

ТАБЛИЦА 3. РЕЦЕПТОРЫ ФАГОЦИТОВ (PRR), РАСПОЗНАЮЩИЕ ПАТТЕРНЫ ГРИБОВ (PAMPs)

Рецепторы макрофагов и дендритных клеток	Паттерны	Грибы
Маннозо-фукозный рецептор, МФР (CD206)	Концевые остатки маннозы и фукозы, маннопротеин	<i>C. albicans</i> , дрожжи <i>A. fumigatus</i> , конидии <i>C. neoformans</i>
Дектин-1	Растворимые и связанные β -(1,3)-гликаны	<i>C. albicans</i> <i>C. neoformans</i>
DC-SIGN	Маннозо-содержащие гликоконъюгаты	<i>C. albicans</i>
Галектин-3	β -(1,2)-маннозиды	<i>C. albicans</i>
TLR2, TLR4	Зимозан, фосфолипоманнан, глюкуроноксилومانан	<i>C. albicans</i> , гифы <i>A. fumigatus</i> , гифы <i>C. neoformans</i>
CD14 в комплексе с TLR4	Маннопротеин	<i>C. neoformans</i>
TLR9	ДНК	<i>C. albicans</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>C. neoformans</i>
Рецептор комплемента CR3 (CD11b/CD18)	β -гликаны, глюкуроноксилومانан	<i>C. neoformans</i>
Лактозилцерамид	β -гликаны	
Скэвенджер-рецептор (CD36)	Растворимые β -гликаны	
IL-1R	?	<i>C. albicans</i> , дрожжи и гифы

рецепторов, распознающих PAMPs и DAMPs, находятся на поверхности фагоцитов. Некоторые рецепторы располагаются в цитоплазме, например, TLR3, TLR9, NOD, NALP3.

В зависимости от набора активационных сигналов, исходящих от рецепторов фагоцитов после взаимодействия с патогеном и эндогенными молекулами, преобладает тот или иной стереотип поведения клеток. Одни рецепторы, так называемые фагоцитарные, опосредуют захват микроорганизмов. К ним относятся МФР, дектин-1, CD36 и все рецепторы опсонин. Другие рецепторы, сигнальные, к которым, прежде всего, относятся Toll-подобные рецепторы (TLRs), не опосредуют процесса фагоцитоза, но запускают синтез цитокинов и усиление перваривающей способности фагоцитов.

При этом существует несколько вариантов активации дендритных клеток с разными механизмами проведения клеточного сигнала, в резуль-

тате которых могут синтезироваться как про-, так и противовоспалительные факторы. Цитокины создают микроокружение для дифференцировки Th-клеток в том или ином направлении. Число вариантов иммунного ответа в настоящее время окончательно не определено и будет уточняться в ближайшем будущем. Однако можно предположить, что каждому типу адаптивного иммунного ответа будет соответствовать и свой тип реагирования на уровне клеток врожденного иммунитета. Приведем несколько примеров, касающихся участия разных рецепторов при взаимодействии фагоцитов с грибами.

Основным путем индукции провоспалительного ответа дендритных клеток считается запуск активационного сигнала через адапторную молекулу MyD88 с последующей активацией NF- κ B и синтезом IL-12. Этот эффект может быть опосредован Toll-подобными рецепторами (TLR-2,4,9) и дектином-1 при взаи-

ТАБЛИЦА 4. РЕЦЕПТОРЫ ФАГОЦИТОВ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ С ОПСОНИНАМИ

Опсонин-связывающие рецепторы макрофагов	Опсонины
CR1 (CD35), CR3 (CD18/CD11b), CR4 (CD18/CD11c)	Компоненты комплемента
C1qR (CD93), CR1 (CD35), CD91 с кальретикулином	Маннозо-связывающий лектин (МСЛ)
Дектин-1	Пентраксин РТХ3
Fc γ RI-II (CD64, CD32)	С-реактивный белок (СРБ)
Fc γ RI-III (CD64, CD32, CD16)	Антитела IgG1 и IgG3

ТАБЛИЦА 5. РЕЦЕПТОРЫ ФАГОЦИТОВ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ С ЭНДОГЕННЫМИ МОЛЕКУЛАМИ, ОБРАЗУЮЩИМИСЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ (DAMPs)

Рецепторы	«Сигналы опасности»
TLR2	Hsp60, Hsp70, gp60, gp96, HMGB1, фрагменты гиалуроновой кислоты
TLR3	Эндогенная мРНК
TLR4	Hsp60, Hsp70, gp60, HMGB1, компоненты внеклеточного матрикса
TLR9	HMGB1
Скэвенджер-рецептор CD36	Коллаген I и IV типа, белок мембран эритроцитов
NOD	Кристаллическая мочева кислота
NALP3	Внеклеточная АТФ, мочева кислота

модействии дендритных клеток с паттернами, находящимися на поверхности *A. fumigatus* и *C. albicans*. В результате этих взаимодействий провоспалительные цитокины, синтезируемые дендритными клетками, создают микроокружение для дифференцировки Т-лимфоцитов по Th1-пути. В то же время вовлечение других рецепторов, таких как рецепторы для иммуноглобулинов и комплемента (Fcγ и CR3) при фагоцитозе гиф *A. fumigatus* и *C. albicans*, вызывает синтез IL-4/IL-10, способствующих дифференцировке Th2.

Недавно были описаны новые пути проведения сигнала при активации фагоцитов, в результате которых происходит синтез провоспалительных цитокинов, индуцирующих образование Th17-клеток. Такой путь описан при взаимодействии β-гликанов с дектином-1, в результате которого через активацию молекул ITAM/Syk — CARD9 происходит запуск синтеза IL-23.

Кроме того, были изучены пути проведения клеточного сигнала для индукции синтеза провоспалительных цитокинов. Например, при взаимодействии *C. albicans* в форме дрожжей с TLR-2 через сигнальные молекулы ERK/Syk индуцируется синтез IL-10, а при взаимодействии *C. albicans* гиф с TLR-4 через адапторную молекулу TRIF также происходит синтез IL-10, способствующего дифференцировке Т-регуляторных клеток. При активации дектина-1 сигнал также может проходить по другому пути с активацией молекулы Raf-1, которая является антагонистом Syk/CARD9 и ингибирует провоспалительный ответ.

Таким образом, разные эффект могут давать не только сигналы от разных рецепторов, но и один и тот же рецептор может индуцировать различный тип цитокинового ответа в зависимости от того, какой патоген с ним взаимодействует. Кроме того, не вызывает сомнения, что важную роль в оказании иммуномодулирующего влияния играет кооперация различных рецепторов, взаимодействие которых может как усиливать, так и ослаблять действие друг друга.

Примером синергического эффекта может служить кооперативное взаимодействие маннозофукозного рецептора (МФР), TLR-2 и дектина-1 с *C. albicans* в индукции провоспалительного ответа, создающего условия для дифференцировки Th17. Аналогичный эффект дает также кооперация TLR-4 и дектина-1 с усилением передачи сигнала по Syk-пути.

Примером антагонистического взаимодействия рецепторов может служить одновременная активация TLR с С-лектиновым рецептором DC-SIGN, который индуцирует Raf-1 с последующим ацетилированием р65 единицы NF-κB, что сдвигает провоспалительный ответ, индуцированный TLR, в сторону противовоспалительного и приводит к синтезу IL-10.

Считается, что патоген играет ключевую роль в индукции того или иного типа иммунного ответа. В результате взаимодействия с микроорганизмом на поверхности дендритной клетки активируется определенный набор рецепторов. Патоген «инструктирует» дендритную клетку, которая в результате определенного типа активации синтезирует те или иные цитокины и влияет на дифференцировку Т-хелперов. Комбинация рецепторов служит неким кодом, определяющим тип иммунного ответа, что получило название «комбинаторного» распознавания.

При изучении роли различных типов иммунного ответа в защите от патогенных грибов в экспериментальных условиях оказалось, что наиболее эффективным является иммунный ответ, развивающийся по Th1-типу. Иммунный ответ Th2-типа мало влияет на характер течения экспериментальных микозов, а активация Th17 способствует затяжному течению и снижает очищение организма от грибов. Предполагается, что основные функции Th17-клеток, связанные с привлечением и активацией нейтрофилов, играют важную роль на начальном этапе воспаления. Однако в случае хронизации процесса эти клетки способствуют развитию патологического воспаления и играют негативную роль в течении заболевания.

Каждый вид микроорганизмов представляет собой индивидуальный набор большого числа антигенов и паттернов, чужеродных для организма человека. Попадание в организм патогена вызывает сложный комплекс иммунологических реакций, направленных на его уничтожение. При этом разные типы клеток распознают и реагируют на разные структуры микроорганизма, что приводит к кооперативному взаимодействию разных типов ответа.

Изучение роли новых типов иммунного ответа при развитии инфекционных процессов только начинается. Уточненные представления о механизмах регуляции иммунного ответа позволят сформировать новые подходы к иммунотерапии. На смену прежнему представлению о решающей роли сдвига баланса Th1 и Th2 приходит постепенное осознание того,

что иммунный ответ контролируется не двумя, а несколькими популяциями Т-лимфоцитов и представляет собой гораздо более сложный процесс, чем мы ранее предполагали.

Список литературы

1. Cunha C., Romani L., Carvalho A. Cracking the Toll-like receptor code in fungal infections // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* — 2010. — Vol. 8. — P. 1121–1137.
2. Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M. *Immunobiology.* — Sixth edition. — New York: Garland Science Publishing, 2005.
3. Matzinger P. Friendly and dangerous signals: is the tissue control? // *Nature Immunol.* — 2007. — Vol. 8. — P. 11–13.
4. Paul W.E. *Fundamental Immunology.*— Sixth edition. — Lippincott Williams&Wilkins, 2008. — 1603 p.