**Введение в клиническую иммунологию**

**Список сокращений:**

ДК -

МФ -

ИФН типа 1 - ИФН-α/β -

ЕК – естественные киллеры

РAMР-патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (patogenassociatedrnoieciilarpatterns)

ЛПС – липополисахариды

PRR - паттернраспознающий рецептор (patternrecognitionreceptors)

ДНК -

РНК –

TLR –

Toll-рецептор –

PRR-peцептор –

МАК - мембраноатакующий комплекс

Ig – иммуноглобулин

ЛМК - лизирующий мембрану комплекс

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

DAF - фактор, ускоряющий диссоциацию

МСР - мембранный кофакторный белок

HRF - гомологичный фактор рестрикции

РВ – респираторный взрыв

НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидафосфата

ЛП – липопротеины

ПОЛ - перекисное окисление липидов

АМП - антимикробные пептиды

ДН – дефензины

 - Кателицидины

ЛФ – Лактоферрин

ИФА - иммуноферментный анализ

МФС - мононуклеарная фагоцитарная система

СРБ - С-реактивный белок

ФХ – фосфатидилхолин

ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

ИЛ – интерлейкин

ФНО - фактор некроза опухоли

КСФ - колониестимулирующие факторы

NK-клетки - естественные киллеры (Naturalkiller)

HLA – трансплантационные антигены (humanleukocyteantigen)

Fab - англ. fragment antigen binding

Fc-фрагмент - англ. fragmentcrystallizable

АПК - антигенпрезентирующие клетки

ФДК - фолликулярные дендритные клетки

МНС –

Fas-R -

ТNF-R -

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

Аг – антиген?

ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа

ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа

ЦТЛ – цитотоксичекие лимфоциты?

AICD –

sIgA - секреторная форма иммуноглобулина класса А

SC - секреторный компонент

ИН - иммунная недостаточность

ИД – иммунодефицит

ФИ – фагоцитарный индекс

ФП – фагоцитарный показатель

НСТ - тест восстановления нитросинеготетразоля

TUNEL-метод - TdT-mediateddUTR-biotinnickend-labeling

ФИТЦ –

ЛПЦ – лазерная проточная цитометрия

РБТЛ – реакция бласттрансформации

ФГА – фитогемагглютинин

ИРИ - иммунорегуляторный индекс

АОК –

РТМЛ - реакция торможения миграции лейкоцитов

АПДГ - адаптация к периодическому действию гипоксии

**Основы иммунологии**

*1.1 Иммунитет, компоненты иммунной системы*

По определению А.А. Ярилина (2010) - **Иммунитет** — это способность многоклеточных организмов поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава путем удаления чужеродных молекул, что обеспечивает устойчивость к инфекционным агентам и резистентность к опухолям. При этом под «чужеродными макромолекулами» понимают, прежде всего, продукты чужеродной генетической информации (по Р. В. Петрову), отличимые от продуктов собственных генов организма-хозяина. Развитие иммунных реакций против собственных макромолекул возможно, но только при патологии.

Система иммунитета имеет две основные ветви, что отражает ее эволюционную историю. Она включает древний компонент — **врожденный иммунитет**, и более позднее филогенетическое приобретение — **адаптивный иммунитет**. Функционирование врожденного иммунитета основано на распознавании образов патогенности — чужеродных молекул, экспрессируемых возбудителями инфекций, — и уничтожении их носителей с помощью комплекса реакций, из которых наиболее важен фагоцитоз (А. А. Ярилин 2010). В рамках врожденного иммунитета сформировался дополнительный механизм ответа на эндогенные сигналы опасности, служащий основой защиты от трансформированных (опухолевых) клеток. Адаптивный иммунитет основан на индивидуальном распознавании антигенов — макромолекул, обычно чужеродных, но не обязательно связанных с патогенами. Это придает адаптивным иммунным процессам высокую избирательность, но создает риск развития аутоиммунного повреждения. Для запуска адаптивного иммунитета необходима активация врожденного иммунитета. Адаптивный иммунитетпрактически не располагает собственными эффекторными механизмами, но, используя эффекторные механизмы врожденного иммунитета, придает им большую избирательность и повышает их эффективность. Главное преимущество адаптивного иммунитета перед врожденным — формирование иммунологической памяти, резко повышающей эффективность иммунной защиты при повторной встрече с антигеном и фактически предотвращающей при этом развитие заболевания.

*1.2 Врожденный иммунитет*

 *1.2.1. Компоненты и механизмы врожденного иммунитета*

Иммунные процессы в организме рассматриваются как проявление врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета. Система врожденного иммунитета эволюционно сформировалась до приобретения способности к перегруппировке генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора, к узнаванию «своего», формированию полноценной иммунной памяти. В отличие от приобретенного иммунитета система врожденного иммунитета не различает тонкие структурные детали микробных антигенов, а опознает чужое лишь в общих чертах, выделяя наиболее существенные признаки микробов, отсутствующие у человека. Синтез цитокинов начинается при развитии инфекционного процесса, сопровождающегося проникновением в ткани патогенов, либо при нарушении целостности тканей. Продукция цитокинов является составной частью клеточного ответа связанного с распознаванием клетками миеломоноцитарного ряда сходных структурных компонентов, различных патогенов.

Активация врожденного иммунитета сопровождается развитием следующих событий: опсонизацией микроорганизмов, активацией системы комплемента и системы коагглютинации, фагоцитозом, секрецией провоспалительных цитокинов, усилением апоптоза, хемотаксисом в очаг поражения крови нейтрофилов, а затем моноцитов и развитием локальных сосудистых реакций в очаге поражения.

Эффекторная функция врожденного иммунитета неспецифична. Она реализуется за счет механической защиты от патогенов (кожа, слизистые); фагоцитоза (ДК, МФ, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы); разрушения инфицированных клеток (комплемент, ЕК), секреции цитокинов прежде всего ИФН типа 1 - ИФН-α/β), синтеза антибактериальных пептидов (дефензинов) и хемокинов.

Врожденный иммунитет распознаёт консервативные, присущие только микроорганизмам и отсутствующие у позвоночных (от мыши до человека) молекулярные структуры, обозначаемые в современной литературе термином патоген-ассоциированные молекулярные паттерны - РAMР (patogenassociatedrnoieciilarpatterns). В качестве РАМР могут выступать липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий, пептидогликан и липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий, бактериальные ДНК, двунитчатая РНК-вирусов, глюканы клеточных стенок грибов. Эти структуры распознаются специальными рецепторами — паттернраспознающими рецепторами (patternrecognitionreceptors — PRR). Практически все типы лейкоцитов имеют паттерн-распознающие рецепторы, поэтому реакция врожденного иммунитета начинается немедленно. РАМР распознаются также целым рядом гуморальных факторов неспецифической резистентности, которые действуют как опсонины и активаторы комплемента. PRR рассматриваются как носители эволюционной памяти многоклеточных организмов о том, что такое «свое» и как оно отличается от «чужого». Считается, что вся система врожденного иммунитета в состоянии распознать около тысячи молекулярных паттернов.

Все PRR могут быть разделены на клеточные мембранные рецепторы, цитоплазматические рецепторы и растворимые молекулы, циркулирующие в плазме крови. Клетки млекопитающих экспрессируют мембранные PRR двух типов: 1) рецепторы, обеспечивающие проведение внутриклеточного активационного сигнала, к которым относятся TLR; 2) мембранные рецепторы, только связывающие РАМР, без проведения сигнала (СD14, интегрины, селектины, рецепторы мусорщики, маннозный рецептор). К цитоплазматическим рецепторам относятся NOD – белки. Среди растворимых PRR выделяют острофазовые белки (СРБ, сывороточный амилоид Р и др.), коллектины, ЛПС-связывающий белок и компоненты системы комплемента. РастворимыеPRR играют роль опсонинов. Они связываются с поверхностью микроорганизмов, что способствует их фагоцитозу.

Экспрессия TLR обнаружена на тканевых макрофагах, дендритных и эпителиальных клетках, на γδТ-и В-лимфоцитах. Существует предположение, что TLR (по крайней мере, одна субпопуляция) присутствуют на мембранах любых клеток человеческого организма. Опубликованы сообщения о выявлении TLR на поверхности эпителиальных клеток кишечника, керацитов кожи и клетках микроглии. По структуре они подобны Toll-рецепторам (в переводе "колокольчик на входной двери"), впервые обнаружены у дрозофил. Toll-рецепторы, имеющиеся у всех многокле­точных - растений и беспозвоночных, определяют их резистентность к заболеваниям и представляют собой древний сигнальный путь защитного назначения. У позвоночных, в частности у млекопитающих, Toll-рецепторы были поименованы как Toll-подобные рецепторы. PRR-peцепторы характеризуются специфичностью к широкому спектру лигандов патогенов, но не могут отличать патогены друг от друга.Toll-рецепторы рассматриваются в качестве древнего механизма узнавания «чужого», представляющего опасность для этого организма, и сигнализации о его проникновении в организм. Как правило, в качестве «чужого» рассматривают патогенные и условно патогенные микроорганизмы. В последние годы стало очевидным, что TLR могут распознавать ряд эндогенных продуктов, появление которых свидетельствует о присутствии иной/неинфекционной опасности. К эндогенным активаторам врожденного иммунитета относят белки теплового шока и мочевую кис­лоту, а также продукты некроза и апоптоза.

*1.2.3. Фагоцитоз*

Центральным клеточным элементом врожденного иммунитета являются фагоцитирующие лейкоциты (нейтрофилы) которые формируют первую линию защиты от инфекции. Эти полностью дифференцированные клетки живут недолго и в обычных условиях погибают вскоре после выхода из костного мозга в тканях путем апоптоза. В очаге воспаления за счет действия антиапоптозных факторов продолжительность жизни нейтрофилов значительно увеличивается, что позволяет им реализовать свой эффекторный потенциал, поэтому апоптоз нейтрофилов рассматривается как один из механизмов, контролирующий воспалительные реакции. При проникновении во внутреннюю среду ор­ганизма микроорганизмы атакуются нейтрофилами, которые поглощают их путем инвагинации плазма­тической мембраны. В результате инфекционный агент (экзогенный) оказывается изолированным всформированной фагосоме. Далее во внут­риклеточной вакуоле на патоген действуют антимикробные системы нейтрофила, которые вызыва­ют его гибель. Способность к поглощению и уничтожению чужеродного материала нейтрофилами и макрофагами (системы фагоцитоза) называется фагоцитозом. Таким образом, главным показателем функциональной активности фагоцитарных клеток является их способность поглощать и убивать микробы.

**Стадии фагоцитоза**

* Хемотаксис.
* Распознавание, адсорбция и поглощение.
* Образование фагосомы.
* Дегрануляция и образование фаголизосомы.
* Кислородный взрыв.
* Внутриклеточныйкиллинг микробов.
* Деградация микроба нейтрофилами или процессирование макрофа­гами и дендритными клетками.
* Презентация микробных пептидов макрофагами или дентритными клетками Т - и В-лимфоцитам.

При стимуляции нейтрофилов разными патогенами (опсонизированные микроорганизмы, зимозан, частицы латекса) или при взаимодействии нейтрофилов с крупными частицами, которые не могут быть поглощены (реакция сорван­ного фагоцитоза), происходит активация оксидаз в плазматической мембране нейтрофилов, что запускает каскад метаболических реакций, именуемых респираторным взрывом (РВ).

Термин "респираторный взрыв" отражает изме­нение метаболизма нейтрофилов, при котором быстро возрастает потребление и окисление клетками глюкозы в реакции гексозомонофосфатного шунта, увеличиваются потребление кислорода и продукция его биологически активных форм: суперо-оксидного анион-радикала (- О,\*), гидроксильного радикала (ОН'), перекиси водорода (Н202) и, воз­можно, синглетного кислорода ('02). Реакцию РВ не ингибируют цианиды и азиды; она начинается через 30—60 с после действия возбуждающего стимула и длится 20—30 мин.

РВ является неспецифичным и не зависит от этиологии воспаления. После поглощения патогена нейтрофилами и формирования фагосом в по­следние поступают синтезированные клеткой активные формы кислорода, которые приводят к деструкции инфекционного патогена. Часть синтези­рованных нейтрофилами активных форм кислорода, в том числе пероксидных радикалов, клетки секретируют в кровь; биологическая целесообразность этого факта будет рассмотрена ниже. Формирование реакции РВ есть специализированная функция нейтрофилов (эффекторная функция); она не является условием их существования. Сами нейтрофилы хорошо переносят гипоксию и даже анабиоз.

Биологической основой реакции РВ служит усиление активности ферментов, которые неактивны в «спокойных» нейтрофилах. В условия активации происходит усиленное восстановление молекул кислорода при отнятии одного электрона с формированием супероксидного аниона; при этом расходуется одна молекула никотинамидадениндинуклеотидафосфата (НАДФН). Компоненты оксидативной системы могут быть локализованы в разных местах клеточной мембраны нейтрофила и в ходе активации при "латеральной диффузии" собираются в единый ансамбль, что и обусловливает реакцию РВ как важную часть биологической реакции "защиты хозяина". Продукция нейтрофилами активных форм кислорода, в том числе пероксидных радикалов, на­правлена на детоксикацию и деструкцию (цитолиз) клеток экзогенных инфекционных патогенов. Удаление активных радикалов кислорода при добавлении химических поглотителей или при активации специфичных ферментов (супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза) ингибирует активность нейтрофилов.

При высокой активности нейтрофилов синтезированные ими активные формы кислорода, как мы полагаем, выполняют две функции:

 1) в фагосомах нейтрофилов они вызывают деградацию экзогенных инфекционных патогенов (микроорганизмов);

2) секретированные в кровь активные формы кислорода функционально предназначены для физиологичной денатурации (окисления) в крови эндогенных патогенов (макромолекулы белка, которые не являются физиологичными компонентами сыворотки крови).

Окисление макромолекул белка (эндогенных патогенов) в плазме крови направлено на их физиологичную денатурацию, формирование на поверхности молекулы белка патологических эпитопов, которые далее послужат "сигналом" для опсонизации и последующего удаления денатурирован­ных молекул путем фагоцитоза их оседлыми (резидентными) макрофагами. Физиологичная денатурация макромолекул белка (эндогенных патогенов) происходит в крови, вне нейтрофилов. Окисление белков включает окисление SH-групп протеинов, окислительное дезаминирование и декарбоксилирование аминокислотных остатков, а также их гидроксилирование. Все эти реакции протекают как invivo, так и в модельных системах invitro. Если эндогенными патогенами становятся транспортные макромолекулы, такие, как липопротеины (ЛП), то активные формы кислорода одновременно с апопротеином окисляют и двойные связи (-С-С-) ненасыщенных и полиеновых жирных кислот (поли-ЖК), активируя перекисное окисление липидов (ПОЛ).

Усиление продукции активных форм кислорода происходит в очагах локального воспаления.

В дополнение к образованию токсических свободных радикалов кислорода и окиси азота лейкоциты используют широкий спектр **антимикробных пептидов** (АМП) и белков.Продукция природных катионных пептидов - важный механизм врожденного иммунитета человека. Большинство АМП представлено катионами, гранулоассоциированными пептидами с аффиностью к компонентам отрицательно заряженной микробной клеточной стенки. Между кислородзависимыми и кислороднезависимыми системами существует тесная взаимосвязь, а АМП взаимодействует с Toll-подобными рецепторами.

Определение антимикробных пептидов может быть полезно в клинической лабораторной практике как маркер системной активации нейтрофилов, при мониторинге за течением инфекционных и воспалительных заболеваний. Область применения - клиническая иммунология, лабораторная диагностика, научные исследования.

**Лактоферрин**(ЛФ) – негемовыйжелезосвязывающий гликопротеин семейства трансферринов с молекулярной массой около 80 кДа.Лактоферринобнаружен в экзокринных секретах, молоке, слюне, слезах, семенной жидкости, атакже секреторных гранулах нейтрофильных лейкоцитов. ЛФ связывает железо и способен влиять на активность ряда ферментов (ДНКазы, РНКазы, АТФазы и др). Одним из возможных механизмов антимикробной активности ЛФ является лишение патогенов железа, как фактора лимитирующего их рост. ЛФ модулирует функциональную активность некоторых клеток организма, усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов. За счет наличия на поверхности ряда клеток специфических рецепторов для лактоферрина, он может оказать иммуномодулирующую активность, частности влияя на цитотоксичностьНК-клеток и регулируя синтез цитокинов. В физиологических концентрациях ЛФ усиливает рост костной ткани. При различных видах инфекции ЛФ увеличивается в 10-100 раз. Фекальный ЛФ является чувствительным и специфичным маркерам при диагностике воспалительных и опухолевых заболеваний кишечника. При дефиците ЛФ существенно подавляется способность инактивировать микроорганизмы, находящиеся на поверхности барьерного эпителия или уже фагоцитированные бактерии. Кроме того, что лактоферрин, как составной элемент системы молекулярной защиты организма от инфекции, усиливает действие других факторов естественной резистентности.

Количественное определение ЛФ в сыворотке крови в последнее время находит применение в лабораторной практике для диагностики различных заболеваний и прогноза их развития. Повышенный в 2-5 раз уровень ЛФ выявлен у больных с острыми воспалительными заболеваниями бактериальной природы (острые синуситы, отиты, тонзиллит, паратонзиллярныеабцессы), при ревматоидном артрите, у женщин с послеродовыми гнойно-септическими осложнениями (патологический лактостаз, лактационный мастит, эндометрит) и с обострением хронических аднекситов; у детей, больных серозным и гнойным менингитом. Снижение уровня ЛФ наблюдается в период обострения у больных аутоиммуннымитиреоидитами и системной красной волчанкой, при циклическом течении острых вирусных гепатитов и патологии органов гепатобилиарной системы. В крови больных описторхозом на ранних стадиях, как правило, концентрация ЛФ повышена, а при хронизации заболевания — ниже нормы. Поэтому определение ЛФ может быть использовано в качестве дополнительного теста, позволяющего судить о длительности описторхозной инвазии. Кроме того, лактоферрин является одним из неспецифических универсальных маркеров рака. Повышенная концентрация его в крови обнаружена у больных лимфогранулематозом, лимфосаркомой, лейкозами, раком молочной железы, яичников, пищевода, желудка, кишечника. При раке проста­ты уровень ЛФ снижен, что позволяет использовать определение ЛФ в крови для дифференциальной диагностики этого злокачественного новообразования от аденомы.

Диагностическую значимость представляет так­же определение лактоферрина в различных биологических жидкостях и секретах организма человека. Этому посвящено настоящее сообщение, где представ­лены некоторые литературные и собственные данные авторов.

Концентрация ЛФ в различных биологических жидкостях и секретах организма человека значительно варьирует. В качестве метода определения ЛФ в по­следнее время чаще всего используют метод твердо­фазного иммуноферментного анализа (ИФА), который является наиболее чувствительным, быстрым и точным.

Цикулирующие в крови моноциты и локализованные в тканях макрофаги – составляющие мононуклеарную фагоцитарную систему (МФС), играют критическую роль, как в естественном, так и в специфическом, приобретенном иммунитете.

В естественном иммунитете мононуклеарные фагоциты выполняют следующие функции: фагоцитоз чужеродных частиц (микроорганизмы, макромолекулы) и собственных тканей (поврежденные или мертвых клетки, стареющие эритроциты и т.п.); разрушение фагоцитированных частиц лизосомальными ферментами; секреция ферментов, реакционноспособных метаболитов кислорода, медиаторов липидного происхождения, таких как простагландины, которые могут убивать микробы и контролировать распространение инфекции; синтез ИФН; продукция цитокинов и хемотаксических факторов (хемокинов), рекрутирующих другие клетки и ответственных за многие системные эффекты воспаления; продукция ростовых факторов для миелоидных предшественников, фибробластов и сосудистого эндотелия, которые способствуют восстановлению поврежденных тканей.

В специфическом иммунном ответе мононуклеарные фагоциты выполняют роль как акцессорных, так и эффекторных клеток. Они участвуют в формировании гуморального и клеточного иммунитета, осуществляя следующие функции: 1) фагоцитоз (поглощение и переваривание чужеродного корпускулярного материала); 2)представление на поверхностной мембране обработанного антигена Т-лимфоцитам и экспрессия белков, способствующих Т-клеточной активации; 3) синтез и секреция биологически активных продуктов (компоненты комплемента, монокины, факторы, стимулирующего пролиферацию лимфоцитов и др.). Наиболее высокой бактерицидной, противоопухолевой и секреторной активностью обладают активированные макрофаги.

*1.2.3. Нормальные киллеры*

Однако в реали­зации функций врожденного иммунитета участвуют также и лимфоцидные клетки — естественные киллеры, или NK-клетки (от *Naturalkiller).* Этим клеткам свойствен особый способ выявления чужеродных молекул, отлич­ный от распознавания как образов патогенности миелоидными клетками, так и антигенов лимфоцитами. Естественные киллеры распознают сигналы опасности в виде эндогенных стрессорных молекул, а основная функция этих клеток — контактный цитолиз несущих сигналы опасности клеток. Таким образом, несмотря на формальную принадлежность естественных киллеров к системе врожденного иммунитета, основная их функция значительно отли­чается от таковой миелоидных клеток.

Характерная особенность естественных киллеров, имеющая прямое отношение к выполнению ими своей основной функции, — наличие цитоплазматических **азурофильных гранул.** Как и гранулы гранулоцитов по своему генезу они представляют разновидность лизосом, хотя и имеют некоторые черты секреторных везикул. Перфорин, гранзимы— основные компоненты гранул NK-клеток, связанные с их цитолитической функцией. **Перфорин**— белок, способный формировать поры в мембране клет­ки-мишени. **Гранзимы**— сериновые протеазы. Наиболее важные функции NK-клеток — цитотоксическая активность в отношении измененных (трансформированных, инфицированных виру­сами, подвергшихся действию стресса) клеток организма и секреция цито­кинов (в первую очередь IFNγ), что играет важную роль в регуляции иммунных процессов.

*1.2.4. Система комплемента*

**Система комплемента** — одна из важнейших защитных систем организма, относящихся к неспецифическим факторам резистентности. Основной функцией системы комплемента является**опсонизирующая,**которая характеризуется выделением сразу вслед за активацией системы комплемента опсонизирующих компонентов, которые покрывают патогенные организмы или иммунные комплексы, уси­ливая при этом процесс фагоцитоза.

Второй важной функцией системы комплемента является участие в **воспалительных реакциях.** Доказано, например, что некоторые активированные компоненты комплемента приводят к выделению из тканевых базофилов (тучных клеток) и базофильных гранулоцитов крови биологически активных веществ, в том числе гистамина, который стимулирует воспалительную реакцию.

Третья важная функция системы комплемента—**цитотоксическая,** или **литическая.** Известно, что в конечной стадии активации системы комплемента образуется так называемый мембраноатакующий комплекс (МАК) из поздних компонентов комплемента, который внедряется в мембрану бактериальной или любой другой клетки и разрушает ее.

Среди антигеннеспецифических гумо­ральных факторов иммунитета наряду с различными белками крови важнейшая роль принадлежит **системе комплемента**, белки которой в обычных условиях недейственны, но приобретают иммунобиологическую активность в результате последовательной активации компонентов системы. Образующиеся при этом комплексы из нескольких компонентов комплемента и высвобождающиеся фрагменты белковых молекул приобретают способность не только лизировать клетки микробов, паразитов, вирусные частицы, соматические и другие клетки, но в качестве эффекторных и регулягорных факторов участвовать в воспалительных реакциях и иммунном ответе организма.

К настоящему времени идентифицировано более 20 белков системы комплемента, включая активирующие и регуляторные белки. Они составляют примерно 5 % общего белка плазмы крови, т.е. присутствуют в крови в концентрации 3-4 г/л. В наибольшем количестве в крови содержится компонент С3 – особо важный компонент системы комплемента. Он выполняет центральную роль в так называемом классическом пути активации комплемента, индуцируемой антителами, и прямом, «альтернтивном» пути активации.

Согласно современным представлениямкомплемент — это система сывороточных белков, которая может активироваться в результате взаимодействия некоторых инициальных компонентов системы с комплексами антиген-антитело или с другими активирующими систему молекулами. Белки системы комплемента представлены 13 гликопротеинами плазмы крови. Регуляция системы осуществляется семью белками плазмы крови и множеством связанных с мембранами клеток белков и рецепторов.

В литературе систему комплемента обозначают латинской буквой С\* отдельные же компоненты — дополнительно арабскими цифрами (CI. С2. СЗ и т. д.) или заглавными буквами (факторы: В. D); субъединицы комплемента, а также продукты расщепления или активации белков системы — дополнительно малыми латинскими буквами (например: Clq, С3a, С3b и т.д.); активированные формы компонентов комплемента могут обозначаться штрихом сверху. Нумерация компонентов С соответствует хронологии их открытия и не всегда совпадает с последовательностью вовлечения компонентов в реакции активации системы комплемента.

Активация системы комплемента происходит в результате взаимодействия некоторых циркулирующих в крови белков системы комплемента с активирующими систему агентами. Такое взаимодействие изменяет конформационную структуру молекул соответствующих компонентов комплемента, так что у белковых молекул вскрываются участки, способные взаимодействовать с последующими компонентами системы, фиксировать их и иногда расщеплять.

Такой "каскадный" тип активации характерен как для системы комплемента, так и для многих других белковых систем крови. При активации системы комплемента происходят "потребление" растворимых в плазме нативных белков комплемента и их фиксация на различных нерастворимых носителях (агрегаты молекул, поверхности клеток и т. д.).

Классический путь активации системы комплемента**.** Известны два главных пути активации комплемента — классический, открытый первым, и альтернативный, установленный позднее.

Компоненты комплемента выполняют следующие функции:

* **С3b** опсонизирует микроорганизмы и другие антигены, либо непосредственно, либо в составе иммунных комплексов. «Маркированные» таким образом микроорганизмы связываются затем с рецепторами на макрофагах (R), эритроцитах (CR1) или В-клетках (CR2).
* **С3a и С5а** усиливают дегрануляцию базофилов и тучных клеток, в соответствии с чем названы анафилатоксинами. Выделяемые этими клетками вазоактивные амины (например, гистамин) повышают проницаемость сосудов, индуцируют сокращение гладкой мускулатуры и стимулируют метаболизм арахидоновой кислоты. Фрагмент С5а действует также как хемотаксический аттрактант для гранулоцитов и моноцитов, способствует их агрегации, стимулирует окислительные процессы и способствует высвобождению факторов, активирующих тромбоциты.
* **«Ранние» С-факторы,** в частности С4 взаимодействуют с иммунными комплексами и в результате подавляют их выпадение (отложение).
* **Терминальные компоненты (С5-С9)**образуют лизирующий мембрану комплекс, который вызывает лизис микробных и других клеток.
* С участием рецепторов **CR1** и **CR2** осуществляется общее регуляторное влияние на В-клеточный ответ.

Активация по классическому путиинициируется связыванием молекулы Clq не менее чем с двумя близко расположенными один к другому комплексами антиген-антитело. Затем происходит последовательное связывание компонентов С4 и С2, фрагменты которых образуют фермент С3-конвертазу, расщепляющую компонент С3. Поскольку для связывания и активации Clq требуется присутствие не менее двух IgFc, пентамерныйIgM после связывания с антигеном служит особо сильным активатором комплемента.

В случае активации по альтернативному путифрагмент С3b компонента С3 связывается непосредственно с поверхностью клеток микроорганизмов, эндотоксинами, полисахаридами, а также агрегированными антителами IgA. К С3b присоединяются факторы В и D, в результате чего образуется С3-конвертаза альтернативного пути активации. Последующее образование лизирующего мембрану комплекса (ЛМК), состоящего из компонентов С5-С9, происходит одним и тем же образом при обоих путях активации, но может быть несущественным для конечного эффекта, так как высвобождаемые хемотаксины и опсонины часто имеют более важное значение для нейтрализации и элиминации возбудителя инфекции. Некоторые вирусы способны активировать систему комплемента в отсутствие антител, непосредственно связывая Clq. В наибольшей степени это свойственно ретровирусам (включая ВИЧ). Длительная активация комплемента в отсутствие строгого контроля могла бы приводить к лизису собственных клеток организма, например эритроцитов. Контроль обеспечивается тем, что активация комплемента происходит только в том случае, если С1 связывается с двумя или большим числом молекул IgM или IgG, т. е. преимущественно с Fc-фрагментами антител, связанных с поверхностными антигенами микроорганизмов. Кроме того, активацию комплемента регулируют перечисленные ниже белки.

*1.2.5.Белки острой фазы*

Одним из гуморальных факторов врожденного иммунитета является острофазовый белок, синтезируемый клетками печени – **С-реактивный белок** (СРБ), выполняющий роль опсонинов. СРБ – один из самых чувствительных и ранних индикаторов воспаления, вызванного бактериальными инфекциями и иммунопатологическими заболеваниями. При бактериальной инфекции более 50% пациентов с тяжелой инфекцией имеет уровень СРБ выше 100мг/л (нормальные значения СРБ варьируют от 1 до 6 мг/л). При вирусной инфекции концентрация СРБ повышается незначительно.

При воспалительном процессе СРБ может повышаться в 20 раз и более. При инфаркте миокарда СРБ повышается через 18-36 часов и к 30-40 дню приходит к норме. СРБ является одним из опухолеиндуцируемых маркеров. Синтез его увеличивается в ответ на появление в организме опухолей различной локализации.

В настоящее время определение СРБ возможно с использованием ИФА-метода.

*1.2.6. Цитокины*

Выделяя некоторые ключевые цитокины, играющие важную роль в защите организма от инфекции, мы отдаем себе отчет в том, что развитие иммунодефицитного состояния может быть связано с дефектом любого цитокина или рецептора для цитокина на клетке-мишени.

В развитии всех видов иммунопатологии в последние годы важная роль отводится участию цитокинов. **Цитокины** – это продуцируемые любыми активированными клетками (за исключением эритроцитов) низкомолекулярные белковые пептиды, осуществляющие эндогенную регуляцию клеток крови, в том числе и клеток иммунной системы (распознавание антигена, пролиферацию, дифференцировку и формирование иммунного ответа). Цитокины можно разделить на ряд групп: интерлейкины (от ИЛ-1 до ИЛ-18), интерфероны (ИФН-α, ИФН-β, ИФН-γ), факторы некроза опухоли (ФНОα, ФНОβ), трансформирующие факторы роста, колониестимулирующие факторы (ИЛ-3, гранулоцитраный, макрофагальный, смешанный КСФ), хемокины (ИЛ-8), собственно ростовые факторы и др. В настоящее время сложилось представление о системе цитокинов, включающей клетки-продуценты, цитокины, клетки-мишени с рецепторами, специфичными для конкретных цитокинов и, в ряде случаев, антагонисты цитокинов или их рецепторов. Эти биорегуляторные молекулы определяют тип и длительность иммунного ответа, контролируют пролиферацию клеток, ангиогенез, гемопоэз, воспаление, заживление ран и многие другие процессы. Важно, что многие цитокины, вырабатываемые клетками иммунной системы, действуют на нелимфоидные клетки, имеющие к ним рецепторы. К общим главным свойствам цитокинов, объединяющим их в самостоятельную систему регуляции, относятся: плейотропизм и взаимозаменяемость биологического действия, индуцибельный (в основном) характер синтеза, отсутствие антигенной специфичности действия, саморегуляция продукции и формирование цитокиновой сети. Биологические эффекты цитокинов опосредуются через специфические клеточные рецепторные комплексы. Цитокины в первую очередь регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителиев. Гиперпродукция цитокинов ведет к развитию системной воспалительной реакции и может служить причиной развития ряда патологических состояний, в частности, септического шока. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций. Сейчас многие цитокины применяются в клинической практике в виде лекарственных препаратов.

**Для цитокинов характерны следующие особенности:**

* цитокины продуцируются локально (вблизи место образования);
* имеют очень короткое время полужизни (от нескольких секунд до минут);
* цитокины проявляют свою активность в очень низких пикограммовых концентрациях (порядка 10-11нмоль/л);
* цитокины действуют паракринно (на другие близко расположенные клетки) и аутокринно (на саму клетку, продуцирующую цитокины);
* один цитокин может продуцироваться различными типами клеток;
* одна клетка может продуцировать несколько видов цитокинов;
* один цитокин может действовать на различные типы клеток (плейотропность – т.е. различным образом или одинаково цитокины влияют на клетки одного или многих типов; взаимозаменяемость биологического действия);
* различные цитокины могут индуцировать одинаковую функцию у одного типа клеток;
* проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами;
* взаимодействуя с высокоспецифическими клеточными рецепторами, вызывают либо специфичный для данных клеток ответ, либо эффекты более общего характера (высвобождение медиаторов, экспрессию дифференцировочных молекул, изменение экспрессии различных молекул на клеточной поверхности);
* формируют цитокиновую сеть, в которой отдельные элементы обладают синергическим или антогонистическим действием.

**Роль цитокинов в регуляции функций организма заключается:**

* регуляция эмбриогенеза, закладки и развития органов, включая органы иммунной системы;
* регуляция отдельных нормальных физиологических функций
* регуляция защитных реакций организма на местном (все цитокины) и системном (преимущественно ИЛ-1, ФНОα) уровне;
* регуляция процессов регенерации тканей, апоптоза, действуют как факторы роста и факторы дифференцировки клеток (при этом вызывают преимущественно медленные клеточные реакции, требующие синтеза новых белков).

Способность регулировать перечисленные функции обусловлена тем, что после взаимодействия цитокинов с комплементарными рецепторами на поверхности клеток, сигнал через элементы внутриклеточной трансдукции передается в ядро, где активируются соответствующие гены. Белки, продукты активированных цитокинами генов, продуцируются клетками и регулируют перечисленные выше процессы.

**По биологической активности все цитокины можно разделить на 3 труппы:**

1. Цитокины – регуляторы воспалительных процессов. К ним относятся: IL-8, PF-4 (тромбоцитарный фактор), MIP -1α (макрофагальный белок воспаления), МСР-1 (макрофагальный хемотаксический фактор), PD-GF (тромбоцитарный ростовой фактор), ИЛ-1, ИЛ-1га (реактивный аналог ИЛ-1), ИЛ-6, TNF-α, CSF (G, M, GM), TGF-β -трансформирующий ростовой фактор β.
2. Основные цитокины – регуляторы "клеточного" антиген-специфического иммунного ответа: ИЛ-1, ИЛ-2, ИФН-γ. ИЛ-12, TGF-β, ИЛ-10.
3. Основные цитокины – регуляторы "гуморального" антиген-специфического иммунного ответа: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-14, ИФН-γ, TGF-β.

Действие цитокинов тесно связано с физиологическими и патофизиологическими реак­циями организма. При этом происходит модуляция как локальных, так и системных механизмов защиты. Одной из важнейших функций системы цитокинов является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной системы в ответ на стресс.

В целом, **основные функции цитокинов** можно представить следующим образом:

* синтез цитокинов сопровождает глобальные процессы развития защитных реакций
* многие цитокины и их рецепторы индуцибельны, но их появлению в клетках можно оценить активацию иммунитета
* большинство цитокинов являются растворимыми циркулирующими медиаторами, и их концентрацию легко оценить в плазме крови и других биологических жидкостях
* цитокины являются антигеннеспецифическими факторами. Поэтому специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня тех или иных цитокинов невозможна.



Основными клетками-продуцентами цитокинов являются Т-хелперы и макрофаги, которые выполняют главные роли в поддержке приобретенного и врожденного иммунитета. Т-хелперы 1 типа (Тh1) продуцируют IL-2, ИФН-γ, тогда как Т-хелперы 2 типа (Тh2)-ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10. Тh1 осуществляет хелперную функцию в формировании клеточного иммунитета, тогда как Тh2 - гуморального. Считается, что оба типа Т-хелперов образуются из Тh0, синтезирующих цитокины как Тh1, так и Тh2. Переход Тh0 в Тh1 опосредуется ИФН-γ и ИЛ-12, тогда как Тh2 образуются под воздействием ИЛ-4.

Тh1 и Тh2участвуют в различных реакциях на патогены. Это зависит от типа патогена и его локализации в клетке. Если при инфекциях, вызванных внутриклеточными вирусами и микробами, произойдет переключение защитного клеточного иммунитета на гуморальный, то наблюдается осложнение течения заболевания.