

# ПО МАТЕРИАЛАМ СИМПОЗИУМОВ И КОНФЕРЕНЦИЙ \*

© Атауллаханов Р.И., Гинцбург А.Л.

Р.И. Атауллаханов, А.Л. Гинцбург

## ИММУНИТЕТ И ИНФЕКЦИЯ: ДИНАМИЧНОЕ ПРОТИВОСТОЯНИЕ ЖИВЫХ СИСТЕМ

ГНЦ институт иммунологии МЗСР РФ, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Гамалея РАМН, Москва

Взаимоотношения иммунитета и инфекции определяют развитие очень многих заболеваний. Рассмотрим общие вопросы взаимоотношений иммунитета и инфекции, используя при этом вполне конкретные сведения.

Прежде всего, определим цели сторон в этих взаимоотношениях. Зачем мы нужны инфекции? Как это ни досадно констатировать, инфекция стремится использовать нас в качестве среды обитания. Макроорганизм — всего лишь среда, в которой инфекция находит все необходимое для выживания и размножения. Для реализации своей стратегии инфекция должна проникнуть в макроорганизм, избежать ударов иммунной системы или защититься от них и, в конечном счете, выжить и размножиться.

Множество потомков, возникших в результате размножения инфекции, нужно обеспечить «свежей» средой обитания. Для этого инфекция заражает следующий макроорганизм. В интересах инфекции продолжать циклы инфицирования и размножения, бесконечно переселяясь из одного макроорганизма в другой.

Главная цель макроорганизма — не допустить вторжения инфекции и эффективно защититься от нее, если вторжение все же произошло. Для достижения своих целей макроорганизм должен иметь защиту, которая не впустит инфекцию и, если инфекция вторглась, убьет инфекцию, удалит инфекцию и ее продукты из организма и, наконец, залечит повреждения, нанесенные инфекцией.

Каков арсенал инфекции для решения ее задач? Инфекция располагает несметным разнообразием средств агрессии. В этом разнообразии доминируют факторы, способные разрушать клетки хозяина и внеклеточный тканевой матрикс, или использовать их в интересах инфекции. Большой вклад в успех инфекции вносят факторы, позволяющие ей ускользнуть от иммунной атаки или защититься

от нее. Поскольку лучшая защита — это нападение, то особое место в агрессивной тактике инфекции отведено факторам, парализующим (повреждающим) иммунную защиту.

Ну а что может противопоставить наш организм для защиты от инфекции? Арсенал иммунной защиты от инфекции тоже довольно богат и разнообразен. Не претендую на исчерпывающее перечисление, назовем лишь основные виды иммунной защиты: фагоцитоз, эндогенные антибиотики, комплемент, интерфероны, натуральные киллеры, Т-киллеры, антитела.

**Фагоцитоз** — это поглощение (пожирание) микробов клетками многоклеточного организма. Задолго до появления на Земле многоклеточных организмов способностью к фагоцитозу микробных клеток обладали многие свободно живущие одноклеточные эукариоты, например амебы. Следовательно, фагоцитоз — это самый древний вид защиты от микробов, унаследованный нами в ходе эволюции. Фагоцитоз как вид защиты от инфекции имеется у любых многоклеточных, от самых примитивных до самых высокоорганизованных, включая человека.

**Эндогенные антибиотики** — один из самых древних типов защиты от микробов. Пептидные антибиотики обнаруживаются уже на самых ранних этапах эволюции многоклеточных, в частности у растений и насекомых. Эндогенные антибиотики представлены пептидами и белками, которые обладают бактериостатическим или бактерицидным, противогрибковым и даже противовирусным действием в отношении вирусов, имеющих липидную мембрану. Из эндогенных пептидов-антибиотиков хорошо изученными являются классы дефенсинов, кателицидинов, гистатинов. Среди антибиотиков белковой природы наиболее известны лизоцим, лактоферрин и катионные белки. Общее число эндогенных анти-

\* Статьи этой рубрики журнала представлены материалами, доложенными на 3-м Конгрессе педиатров-инфекционистов, состоявшемся в Москве 8—10 декабря 2004 году.

биотиков в организме человека исчисляется многими десятками веществ.

**Комплемент** — еще один древний тип защиты от микроорганизмов. Та часть системы комплемента, которую принято называть «альтернативный путь активации», возникает в эволюции вместе с классом Асцидии. Система комплемента представляет собой химически агрессивную среду, которую создают более двух десятков специальных белков, многие из которых обладают активностью протеаз. Белки комплемента превращают нашу кровь, лимфу и тканевую жидкость в среду, ядовитую для большинства микроорганизмов. Эта среда мгновенно атакует любого пришельца, химически модифицируя его поверхность. В некоторых случаях химические процессы завершаются существенной модификацией физических свойств внешней мембранных микроба — образуются поры размером около 16 мкм, проницаемые для воды, ионов и других небольших молекул. Это приводит к лизису чужеродной клетки. Лизис возможен не всегда, так как мембрана многих микробов защищена достаточно толстой клеточной стенкой. Более универсальной является химическая модификация поверхности микробов факторами комплемента C3b и C4b. Такая модификация служит «черной меткой», благодаря которой фагоциты охотно поглощают и убивают пришельцев.

**Интерфероны** — защитные белки, близко стоящие по своей сути к другим антимикробным белкам и пептидам. В ответ на вирусную инфекцию многие клетки нашего организма вырабатывают интерфероны, тормозя развитие инфекции как в инфицированных вирусом, так и в интактных клетках. Последнее позволяет оберечь еще не инфицированные клетки от вторжения вируса и, следовательно, предотвратить распространение вирусной инфекции в организме.

**Натуральные киллеры (NK)** — это специализированные клетки, которые контролируют поверхность всех соматических клеток многоклеточного организма. Они проверяют наличие белков МНС на наших клетках. Каждая соматическая клетка обязана иметь на своей поверхности молекулы МНС-белков. Эти молекулы блокируют смертоносное действие NK-клеток при контакте с ней. Вследствие вирусной инфекции или опухолевой трансформации может нарушаться представление молекул МНС на клеточной поверхности, возникает снижение концентрации молекул МНС или их полное отсутствие на соматической клетке. Такая клетка обречена. Натуральный киллер, обнаружив соматическую клетку с измененной экспрессией МНС, убивает ее.

**T-клетки** — специализированные клетки иммунной системы, распознающие инфекцию, скрытую внутри клеток нашего организма. Обнаружив небольшие фрагменты белков инфекционной природы на поверхности наших клеток, T-клетка убивает наши клетки, ставшие пристанищем инфекции.

Такие Т-клетки называются Т-киллерами. В особых случаях, если инфекция была активно поглощена нашими фагоцитами, Т-клетки не убивают, а, наоборот, стимулируют их, содействуя очищению фагоцитов от инфекции. Такие Т-клетки называют Т-хелперами (помощники).

**Антитела** — особые белки, главным свойством которых является способность связываться с чужеродными субстанциями и, прежде всего, с веществами инфекционной природы. Антитела производят плазматические клетки и их предшественники. С помощью антител многоклеточный организм эффективно обнаруживает, нейтрализует и удаляет инфекционные токсины, вирусы, находящиеся вне клеток, метит микробные частицы, делая их удобными для фагоцитоза.

Сочетание указанных выше видов иммунной защиты дает значительный кооперативный эффект. Например, антитела метят микробные клетки, значительно усиливая антимикробную атаку комплемента и фагоцитов.

В целом, очевидно значительное разнообразие видов иммунной защиты, что обеспечивает повышенную устойчивость многоклеточного организма к атакам представителей мира микробов.

Откуда берется это разнообразие средств иммунной защиты? Имеется три принципиальных источника этого разнообразия:

1) в процессе эволюции возникли принципиальные механизмы защиты (комплемент, антитела, киллеры, фагоциты и др.). Источник — генетическое разнообразие защиты у разных видов, подкрепленное естественным отбором;

2) в течение жизни индивидуума, в онтогенезе, начиная с эмбрионального развития, создается разнообразие внутри конкретных видов защиты (множество тонких специфичностей антител и Т-клеток). Механизм — рекомбинация генных сегментов и другие возможности генетического конструктора;

3) во время инфекции увеличивается количество необходимых инструментов защиты (антитела и Т-клетки, специфически защищающие только от данной конкретной инфекции); одновременно создаются новые, еще более совершенные, инструменты, значительно лучше защищающие от данной конкретной инфекции. Механизм — соматические мутации и направленная селекция антигеном.

Основные виды иммунной защиты возникают в ходе эволюции, в процессе возникновения биологических видов. Дополнительно, в течение жизни каждого конкретного индивида, внутри некоторых видов защиты (антитела, Т-клетки) нарабатывается значительное разнообразие вариантов. Наконец, при вторжении инфекции, когда собственно защита и нужна, происходит тонкая подстройка защитных средств под конкретную инфекцию, что сопровождается не просто наработкой большого количества соответствующих антител и Т-клеток, но и значительным улучшением их защитных свойств.

Рассмотрим подробнее указанные три источника разнообразия средств иммунной защиты. Главный механизм возникновения видов иммунной защиты в процессе эволюции — это изменчивость генома. В основе этой изменчивости — такие операции генетического конструктора, как мутация, делеция, конверсия, дупликация, обмен фрагментами генома и многие другие. Сохранение удачных генетических изменений происходит путем естественного отбора, через выживание новых вариантов вследствие их большей устойчивости в данных условиях окружающего мира. Основные виды иммунной защиты — фагоцитоз, эндогенные антибиотики, комплемент, интерферон, NK-клетки, Т-клетки и антитела — оказались очень удачными изобретениями эволюции. Возникнув на какой-то ступени эволюции, они сохранялись на всех последующих ступенях эволюционного развития (табл. 1).

Фагоцитоз, как было отмечено, возник еще у одноклеточных и активно эксплуатируется на всех ступенях эволюции многоклеточных, вплоть до человека. Пептидные и белковые антибиотики возникли очень давно, они имеются у растений и насекомых и, возможно, возникли у их общего эволюционного предшественника, например у одноклеточных водорослей (точных данных пока нет). На всех более высоких (более поздних) ступенях эволюции эндогенные антибиотики сохраняются. Более того, на эволюционном пути от примитивных многоклеточных к высшим многоклеточным внутри этого принципиального вида защиты возникает все больше конкретных веществ пептидной природы, обладающих antimикробным действием. Так, у человека имеется несколько десятков пептидных антибиотиков, а у дрозофилы всего несколько разновидностей, хотя и гены, кодирующие такие пептиды, и механизмы индукции их синтеза у дрозофилы и человека очень похожи. «Альтернативный путь» комплемента и его усиленный — лектин, связыва-

ющий маннозу, — возникли у асцидий и сохранились у всех более поздних классов животных. У хрящевых рыб впервые обнаруживаются антитела и возникает «классический путь» активации комплемента как привязка вновь возникших антител к ранее существовавшей системе комплемента. У хрящевых рыб впервые возникли не только антитела, но и рецепторы Т-клеток и, следовательно, сами Т-клетки.

Антитела и Т-клеточные рецепторы — уникальные молекулярные инструменты, позволяющие варьировать структурой небольшого участка молекулы, сохраняя неизменным общее строение всей молекулы. Благодаря такому изобретению природа создает более  $10^8$  вариантов антител и более  $10^8$  вариантов Т-клеточных рецепторов в организме человека. При этом все варианты построены по общему, весьма консервативному, плану.

Как принципиальные виды иммунной защиты, антитела и Т-клетки созданы эволюционным генетическим конструктором, и мы наследуем эти виды защиты, изобретенные за много миллионов лет до нас. Вместе с тем наполнение этих принципиальных видов защиты конкретными инструментами защиты происходит в течение жизни каждого отдельного индивида. Все разнообразие В-клеток, способных вырабатывать более  $10^8$  вариантов, создается в онтогенезе, в течение жизни индивида. Оно начинается еще в утробе матери, когда в эмбрионе начинается гемо- и лимфопоэз, и продолжается в течение всей жизни индивида вплоть до момента смерти. Практически также в течение всей жизни индивида, начиная с определенной стадии эмбриогенеза, происходит и создание более  $10^8$  вариантов Т-клеток. У каждой Т-клетки возникает уникальный рецептор антигена, а всего таких уникальностей — более  $10^8$ .

Создание невероятно большого числа уникальных инструментов защиты (более  $10^8$  вариантов

Таблица 1

#### Эволюционный генератор механизмов иммунной защиты

Биологические виды	Антибактериальные пептиды	Комплемент — альтернативный путь	Комплемент — классический путь	MHC-белки	Т-клетки (TCR)	В-клетки (Ig)
Насекомые	Есть	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Иглокожие	Есть	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Асцидии	Есть	Есть	Нет	Нет	Нет	Нет
Хрящевые рыбы	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть
Костистые рыбы	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть
Амфибии	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть
Рептилии	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть
Птицы	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть
Млекопитающие	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть

антител, более  $10^8$  вариантов Т-клеток) обеспечивает еще один генетический конструктор, не эволюционный, а прижизненный. В основе этого конструктора — фрагментарное устройство генов, кодирующих антитела или Т-клеточные рецепторы, множественные копии гена вариабельной части и комбинаторика гена константного фрагмента с одним из множества генов вариабельного фрагмента молекулы.

Такой механизм генетических рекомбинаций позволяет создавать уникальную структуру функционального гена, кодирующую антитело, в каждой вновь возникающей В-клетке и функционального гена Т-клеточного рецептора в каждой вновь возникающей Т-клетке (рис. 1). Общее количество вариан-

тов клеток с уникальным рецептором превышает  $10^8$ . Это позволяет иметь в организме клетки, способные распознать практически любую инфекцию (рис. 2).

При вторжении возбудителя инфекции в макроорганизм лимфоидные клетки, рецепторы которых оказались способными связать какие-либо молекулы инфекционной природы, начинают размножаться. Это позволяет увеличить количество клеток, защищающих против данной конкретной инфекции, в 1000 и более раз уже в течение первых дней после вторжения возбудителя.

Одновременно с размножением реагирующие на инфекцию клетки превращаются в плазматические клетки (рис. 3), Т-киллеры или Т-хелперы. Эти

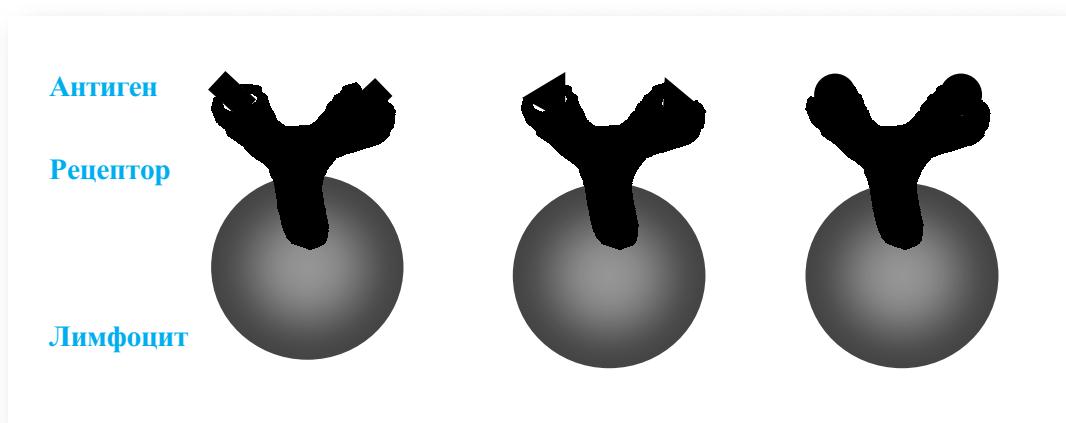


Рис. 1. Генерация разнообразия защитных средств в течение жизни конкретного индивида.

Механизм — генетические рекомбинации. Каждая лимфоидная клетка приобретает оригинальный рецептор для антигена. В течение всей жизни, начиная с внутриутробного периода развития, непрерывно создается большое разнообразие рецепторов на лимфоидных клетках (различных вариантов рецепторов — более 100 000 000).

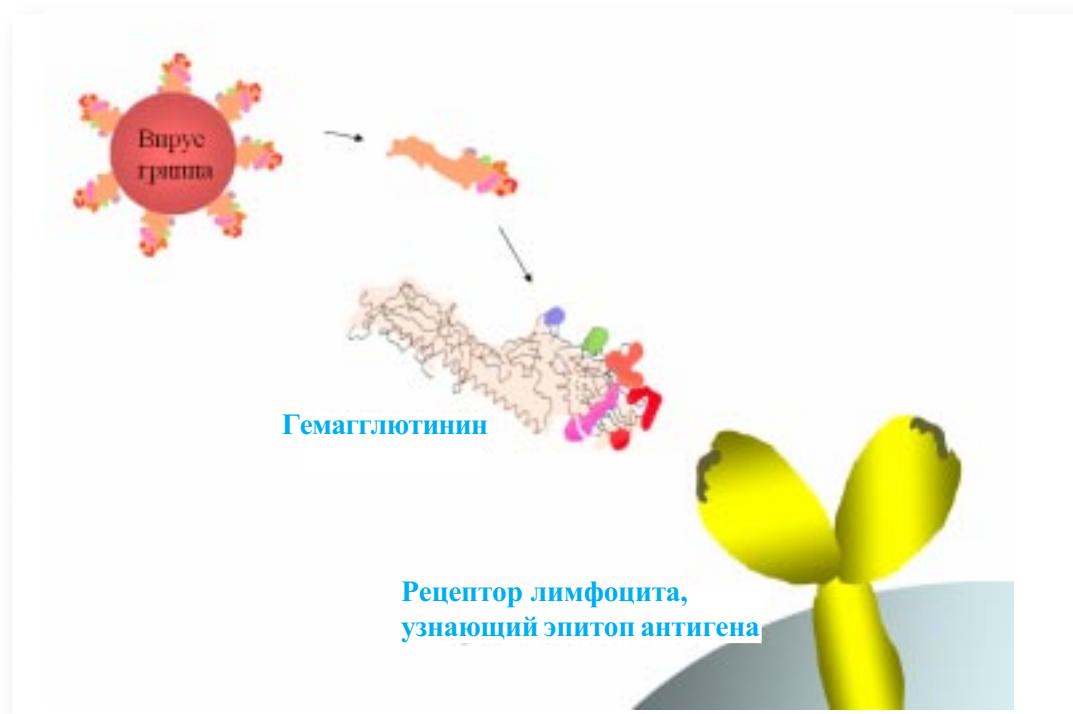


Рис. 2. Механизм распознавания инфекции с помощью клетки, имеющей соответствующий рецептор.

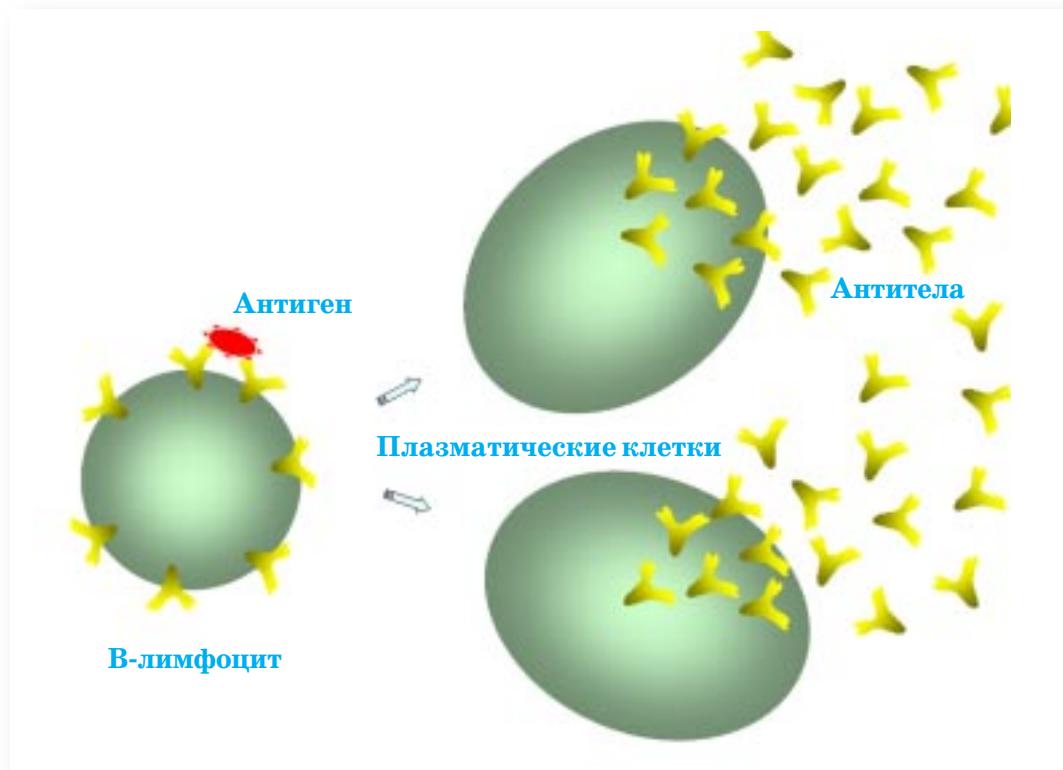


Рис. 3. Реакция лимфоидной клетки на инфекционный антиген — пролиферация и дифференцировка. В процессе инфекции В-клетка, рецепторы которой смогли схватить антиген, размножается и превращается в плазматическую клетку. Плазматическая клетка секретирует огромное количество молекул антител, подобных рецепторам. Аналогичным образом Т-лимфоциты, размножаясь, превращаются в Т-киллеры или Т-хелперы.

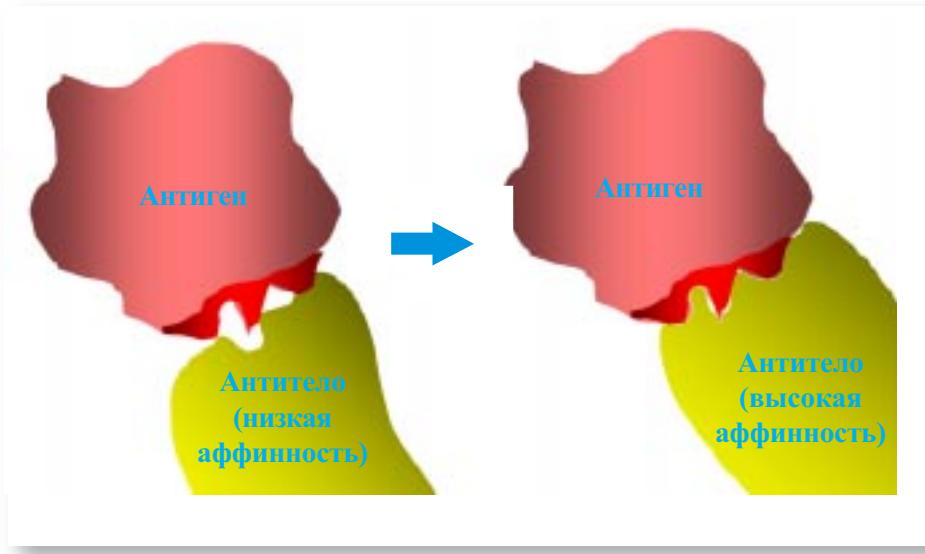


Рис. 4. Совершенствование антител в процессе инфекции.

В первые дни инфекции антитела несовершены. В процессе инфекции иммунная система проводит тонкую подстройку связывающих свойств антител, аффинность антител повышается в 10 000 раз.

три типа клеток осуществляют защитные эффекты, обезвреживая токсины, активируя антимикробную активность комплемента и лейкоцитов, убивая инфицированные клетки, помогая инфицированным макрофагам очиститься от инфекции.

Одновременно с увеличением количества защищающих клеток и защитных молекул, таких, как антитела, происходит значительное совершенствование этих средств защиты. В первые дни после начала иммунной реакции плазматические клетки произ-

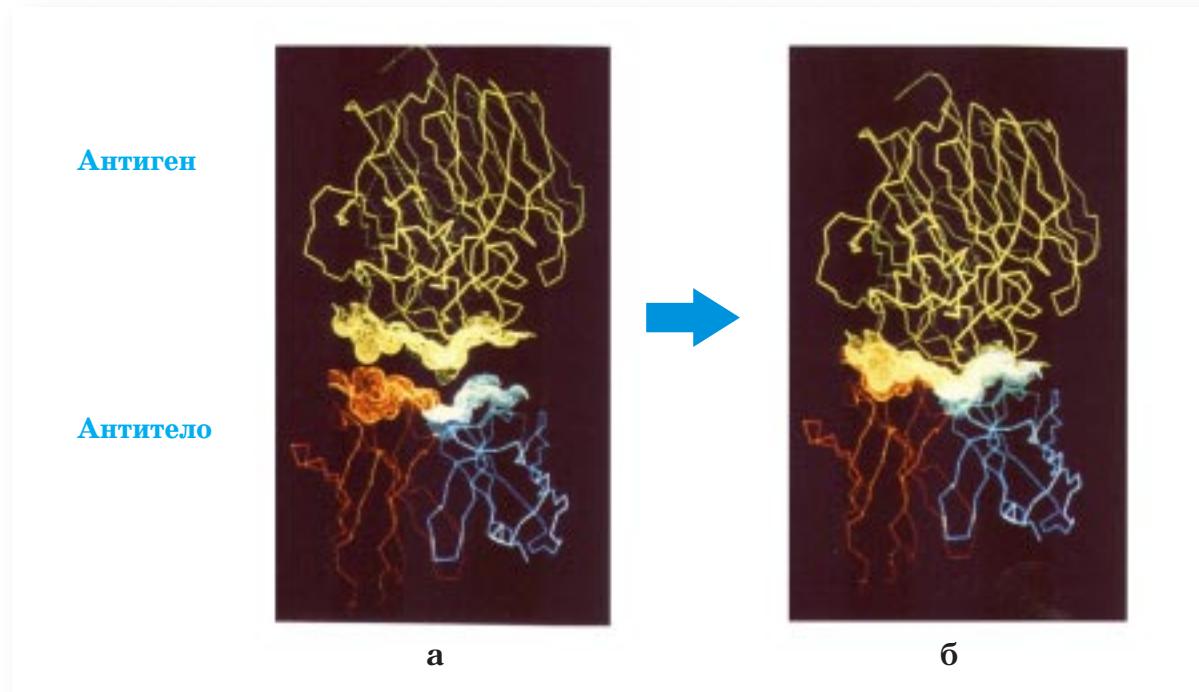


Рис. 5. Антитело, идеально соответствующее антигену (гемагглютинин вируса гриппа).

а — узнающая поверхность антитела расположена в непосредственной близости от узнаваемого участка поверхности (эпиген) антигена; б — узнающая поверхность антитела и узнаваемый эпиген совмещены, поверхности идеально соответствуют друг другу, как матрица и слепок. Рисунок создан по данным рентгеноструктурного анализа Р.М. Colman и В.Р. Tulip, CSIRO (Melbourne).

водят антитела, не слишком хорошо связывающиеся с инфекционными антигенами. В процессе инфекции структура и связывающие свойства антител значительно улучшаются, аффинность антител (прочность связывания с антигеном) возрастает в 10 000 раз (рис. 4). В результате тонкой «доводки» вновь образующиеся антитела идеально соответствуют тем антигенным детерминантам, с которыми они связываются. В качестве примера на рис. 5 приводится структура реального антитела, имеющего практически идеальное пространственное соответствие участку молекулы гемагглютинина вируса гриппа.

Совершенные антитела создаются в процессе инфекции, благодаря работе еще одного генетического генератора, который включается в В-клетках, начавших размножаться после связывания инфекционных антигенов с их рецепторами. В вариабельной части генов, кодирующих антитело, происходят частые мутации, которые изменяют структуру антитела. Поэтому потомки размножающихся В-клеток продуцируют антитела, несколько отличающиеся своим антигенсвязывающим участком. В-клетки, антитела которых прочно связывают инфекционные антигены, выживают и продолжают размножаться. Другие В-клетки, антитела которых плохо связывают антигены, погибают путем апоптоза.

Так в инфицированном организме нарабатываются все больше и больше В-клеток, производящих антитела, которые идеально подходят к инфекционным антигенам и потому прочно их связывают. Одна

часть таких В-клеток превращается в плазматические клетки, секретирующие огромное количество идеальных антител. Другая часть В-клеток не превращается в плазматические, а сохраняется в организме в виде В-клеток памяти. Важно, что такие клетки памяти имеют на своей поверхности идеальные антитела в качестве датчиков (рецепторов). При повторном вторжении той же инфекции клетки памяти отреагируют на инфекцию раньше и эффективнее, поскольку они обладают высокочувствительными идеальными рецепторами. Быстрое реагирование иммунной защиты позволит остановить развитие инфекции в самом ее начале, клинические симптомы инфекционного заболевания будут слабо выражены или вообще не заметны.

На практике врачи активно эксплуатируют генетический генератор идеальных антител, проводя профилактические вакцинации. Задолго до встречи с реальной инфекцией вакцина индуцирует процесс размножения лимфоидных клеток, имеющих рецепторы к данной инфекции. Разумеется, до вакцинации эти рецепторы далеки от идеала, они плохо соответствуют инфекционным антигенам и потому связывают их недостаточно прочно (рис. 6). Реагирующие на вакцину лимфоидные клетки размножаются. В это время в них включается генетический генератор, который путем соматических мутаций совершенствует структуру образующихся антител-рецепторов, доводя их до идеального соответствия инфекционным антигенам данной вакцины. После такой

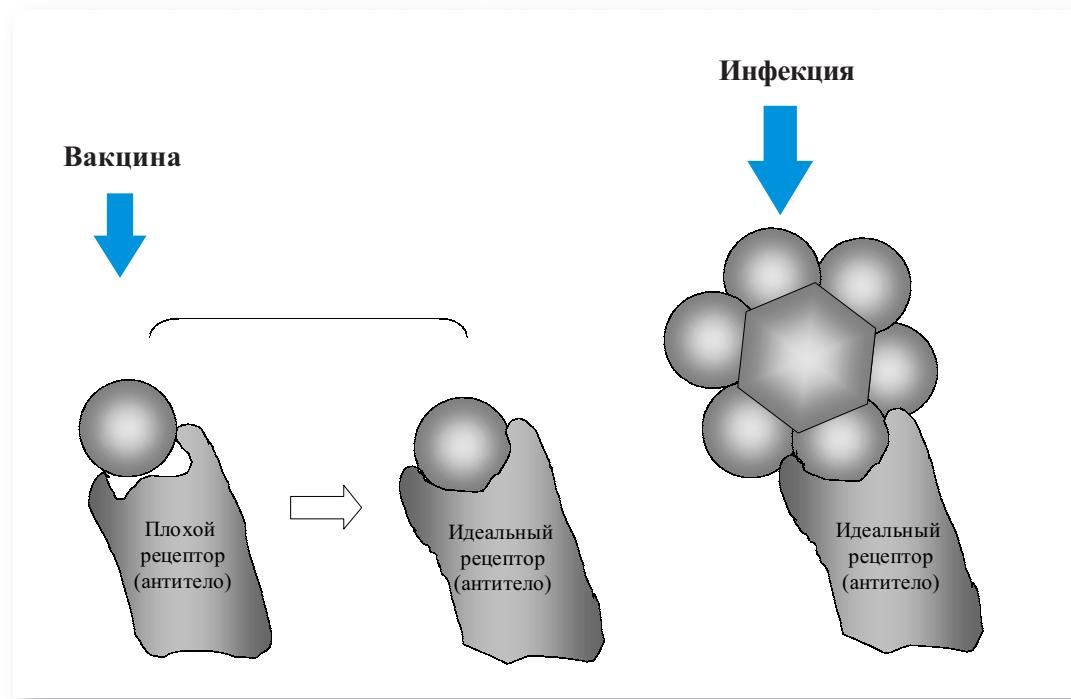


Рис. 6. Вакцинация — заблаговременное создание лимфоидных клеток с совершенными рецепторами. Такие клетки в 1000—10 000 раз лучше детектируют инфекцию, реагируют быстро и эффективно, не позволяя инфекции развиться.

Таблица 2

**Вирусы против системы интерферонов**

Вирусы	Эффекторная молекула	Механизм действия	Эффект	Литература
<i>Influenza virus</i>	NS1 белок			[1]
<i>Rotavirus</i>	NSP3 белок			[2]
<i>Reovirus</i>	δ3 белок			[3]
<i>Vaccinia virus</i>	E3L белок			[4]
<i>Human herpes virus 8</i>	γIRFs белки	Гомолог IRF1, IRF3, IRF7		[5]
<i>Human papillomavirus type 16</i>	E6 белок E7 белок	Блокирование dsRNA Связывается с IRF3 и IRF9 Ингибитор СВР-p300 ко-активатор транскрипции	Подавляет продукцию интерферонов	[6] [7]
<i>Adenovirus</i>	E1A белок	Конкурирует с IRF3 за СВР300 ко-активатор транскрипции		[8]
<i>Vaccinia virus</i>	E3L белок	Ингибитор РКР-киназу		[9]
<i>Hepatitis C virus</i>	NS5A белок	Блокирует РКР-киназу		[10]
	E2 белок	Конкурирует с eIF-2α за РКР		[11]
<i>Herpes simplex virus 1</i>	US11 белок	Блокирует РКР-киназу		[12]
	ICP 34.5	Дефосфорилирует eIF-2α		[13]
<i>HIV-1</i>	Tat белок	Конкурирует с eIF-2α за РКР		[14]
<i>Baculovirus</i>	PK2 белок	Конкурирует с eIF-2α за РКР		[15]

предварительной подготовки в организме увеличивается количество лимфоидных клеток, способных защищать от данной конкретной инфекции. К тому же эти клетки снабжены идеальными датчиками, способными распознать минимальные количества антигенов конкретной инфекции. Когда вакцинированный организм встретится с реальной инфекцией, иммунная система быстро и эффективно победит ее, не дав развиться патологическим проявлениям либо значительно уменьшив их.

Обобщая источники разнообразия средств иммунной защиты, можно констатировать, что иммунная система изобретает принципиальные виды защиты в процессе эволюции биологических видов, нарабатывает огромное разнообразие вариантов защитных средств в течение жизни индивида, значительно совершенствует защитные средства непосредственно во время инфекции (см. табл. 2).

Инфекция тоже не дремлет и активно генерирует разнообразие факторов защиты, чтобы ускользнуть от иммунной атаки. Ухищрения и изобретательность инфекции невероятны. В бесконечном мире инфекционных агентов обнаружены многочисленные факторы и механизмы, с помощью которых различные возбудители инфекций блокируют

или обходят многие уровни иммунной защиты. Рассмотрим несколько показательных примеров.

В табл. 2 представлен далеко не самый полный перечень факторов, с помощью которых вирусы нарушают работу системы интерферонов, одного из наиболее эффективных механизмов иммунной защиты от вирусов. Вирусы гриппа и осповакцины, а также ротавирус и реовирус изобрели белки NS1, E3L, NSP3 и δ3 соответственно, с помощью которых они блокируют двухнитевую РНК. Это приводит к отсутствию реакции системы интерферонов на вирусную инфекцию, поскольку эта система как раз и запускается двухнитевой РНК вирусной природы.

Аденовирус, вирусы герпеса 8-го типа и папилломы человека изобрели белковые факторы, которые нарушают индукцию синтеза интерферонов на уровне транскрипционных факторов, являясь их гомологами или блокаторами.

Вирусы гепатита С, герпеса простого 1-го типа, осповакцины, бакуловирус и ВИЧ кодируют синтез белков, которые нарушают эфекторные пути противовирусного действия интерферонов. Эти вирусные факторы нарушают активацию РКР-киназы или фосфорилирование eIF-2a, от которых зависит индуцированная интерфероном деструкция

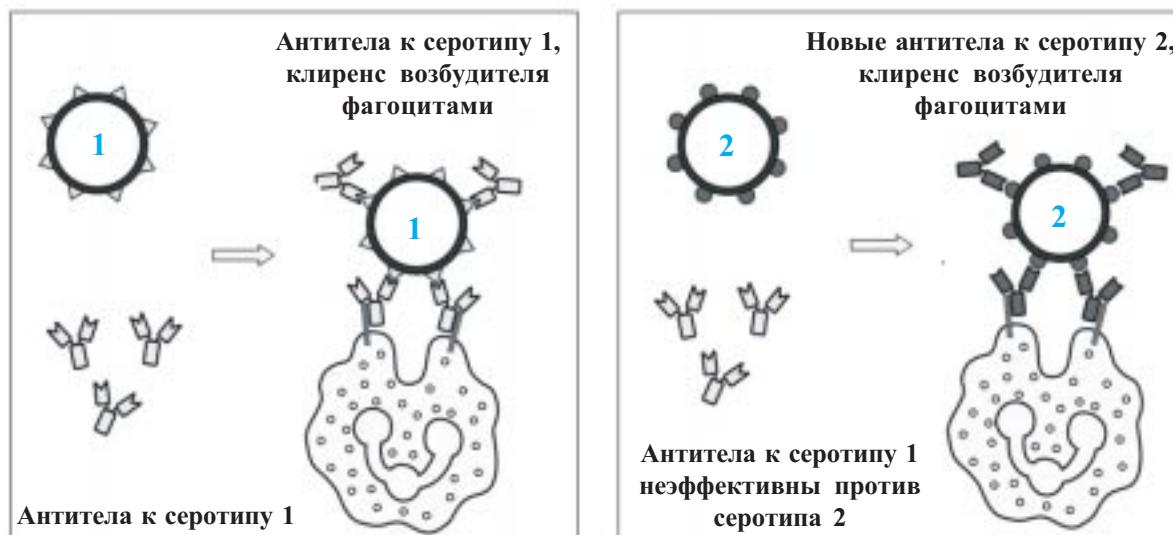


Рис. 7. Антигенные изменчивость капсулального полисахарида пневмококка.

а — формирование антител к серотипу 1, б — образование новых антител к серотипу 2.

Небольшие вариации антигенных свойств капсулального полисахарида пневмококка позволяют ему ускользнуть от защитного действия антител (С.А. Zaneway et al., 2005).

вирусной РНК и торможение синтеза вирусных белков.

Следующие три примера иллюстрируют изобретения инфекции, позволяющие ей избежать иммунной атаки, опосредованной антителами. Первый пример касается антигенной изменчивости капсулного полисахарида пневмококка (рис. 7). Небольшие изменения в строении и антигенных свойствах капсулного полисахарида *Streptococcus pneumoniae* столь часты, что известно 84 хорошо изученных варианта. Можно лишь догадываться, как много вариантов имеется в природе. Проникновение пневмококка через эпителий дыхательных путей индуцирует респираторную инфекцию и, конечно, защитную иммунную реакцию в виде антител к данному серологическому варианту капсулного полисахарида. Антитела, связываясь с капсулой пневмококка, делают его привлекательным для фагоцитов, которые эффективно поглощают и убивают микробов, обеспечивая выздоровление больного. Однако человек, перенесший пневмококковую инфекцию, не защищен от следующей атаки пневмококков потому, что вероятность нового вторжения того же серологического варианта невелика. Скорее при новом заражении проникнет новый антигенный вариант пневмококка. Предшествовавший опыт защиты от первого антигенного варианта окажется бесполезным для защиты от второго варианта данной инфекции. Болезнь опять успеет развиться со значительными клиническими проявлениями, пока иммунная система создаст идеальные антитела против второго варианта пневмококка. Эти идеальные в отношении второго серотипа антитела (и рецепторы лимбоидных клеток) окажутся бесполезными, когда вторгнется третий серотип пневмококка. Следовательно, создавая минимальные изменения в структуре капсулного полисахарида, пневмококк эффективно ускользает от антителной защиты.

Еще более впечатляющей является антигенная изменчивость африканской трипаносомы — простейшего одноклеточного паразита, вызывающего поражение головного мозга у человека. На внешней поверхности трипаносомы доминирует белок VSG, против которого иммунная система человека вырабатывает антитела. Белок VSG кодируется в геноме трипаносом не одним геном, как это должно быть, а 1000 копий гена VSG с минимальными структурными модификациями в каждой копии. Это позволяет трипаносоме менять свое антигенное обличье, переключая синтез VSG-белка с одного VSG-гена на другой. Попав с укусом насекомого в организм человека, трипаносома размножается. Обнаружив инфекцию, иммунная система начинает создавать средства защиты против данной инфекции. По мере нарастания числа трипаносом нарастает и концентрация антител к трипаносоме, главным образом, к ее поверхностному антигену VSG. Антитела обеспечивают опсонизацию трипаносом, которых затем эффективно убивают другие

системы защиты — комплемент и фагоциты. Происходит эффективный клиренс инфекции, но небольшое число оставшихся трипаносом начинают синтезировать белок VSG с новым VSG-геном. Антитела к первому варианту белка VSG не связываются с новым вариантом белка VSG и, следовательно, не могут защищать от трипаносом, производящих новый VSG-белок. Трипаносомы с модифицированной антигенной поверхностью эффективно размножаются, а иммунная система вынуждена начать иммунную реакцию с самого начала. Опять производятся антитела, теперь против второго антигенного варианта VSG-белка. Когда концентрация новых антител достигнет уровня, достаточного для защиты от трипаносом, опять происходит клиренс трипаносом, но опять оставшиеся трипаносомы переключают ген, с которого происходит синтез VSG-белка. Иммунной системе приходится все опять начинать сначала. Циклы описанных событий могут продолжаться очень много раз, так как у трипаносомы имеется 1000 генов VSG (рис. 8). Каждый цикл размножения трипаносом сопровождается их повреждающим воздействием на ткань головного мозга. Со временем количество поврежденных участков в головном мозге становится несовместимым с жизнью, больной погибает. Так, регулярно меняя свою антигенную поверхность, трипаносома ускользает от весьма эффективной иммунной защиты. Это позволяет паразиту существенно продлить период паразитирования, чтобы не только размножаться, но и обеспечить высокую вероятность переноса потомков (через укусы насекомых) в организм следующей жертвы.

Изменчивость трипаносомы является механизмом приспособления, который срабатывает в пределах организма «хозяина». Антигенная изменчивость вируса гриппа является примером адаптации, которая обеспечивает не только успешное размножение инфекции в организме «хозяина», но и гарантирует доступность миллионов новых «хозяев» для последующего инфицирования.

Известно два ведущих механизма изменчивости вируса гриппа — антигенный дрейф (drift) и антигенная увертка (shift). Оба механизма генетические. В основе дрейфа мутации в геноме вируса, приводящие к появлению нового варианта вируса, имеющего измененный в антигенном отношении гемагглютинин. Гемагглютинин — белок оболочки вируса, с помощью которого вирус прикрепляется к эпителиальной клетке «хозяина» и инфицирует ее. Связываясь с гемагглютинином, антитела препятствуют вторжению вирусных частиц в новые клетки и таким образом блокируют развитие инфекции. Антитела являются высокоэффективным механизмом иммунной защиты от гриппа. Они либо полностью предотвращают развитие инфекции при повторном заражении, либо значительно ослабляют ее патологические проявления. Однако высокая эффективность иммунной защиты имеет место толь-

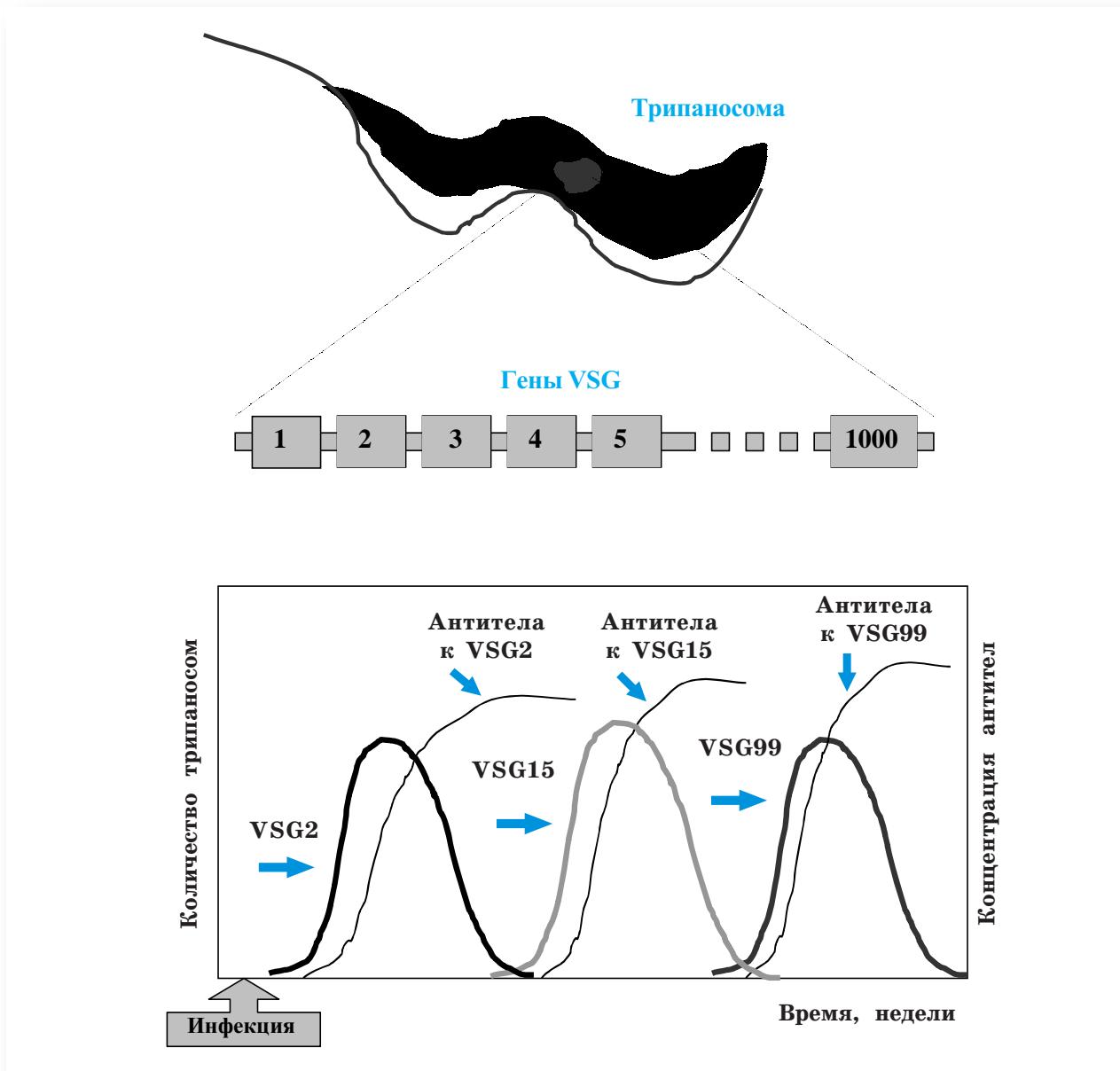


Рис. 8. Антигенная изменчивость африканской трипаносомы.

Последовательное переключение транскрипции с одного VSG-гена на другой, а затем на следующий позволяет трипаносомам избегать полного клиренса инфекции, опосредованного антителами и фагоцитами (J.E. Donelson et al., 1998).

ко при повторном заражении тем же или родственным штаммом вируса гриппа. Антитела и рецепторы лимфоидных клеток памяти, сохранившиеся после перенесенной инфекции, способны блокировать гемагглютинин нового, родственного в антигенном отношении, штамма вируса. Если же гемагглютинин вируса так изменился, что прежние антитела (рецепторы) связываются с ним слабо, то такой вирус легко инфицирует многие миллионы человек на Земле потому, что их иммунная память о прежних вторжениях вируса гриппа оказывается малоэффективной. Так и происходит. В результате мутаций приблизительно каждые 1—2 года возникает новый штамм вируса гриппа, несколько отличающийся антигенными свойствами гемагглютинина.

Такой вирус вызывает эпидемию гриппа. При этом клинические проявления болезни не очень тяжелые, потому что иммунная система все же находит некоторое подобие мутантного гемагглютинина с гемагглютининами тех вирусов, которые инфицировали людей во время предшествовавших эпидемий.

Гораздо тяжелее последствия инфекции, вызванной новым вариантом вируса гриппа, возникающим от своеобразного скрещивания вируса человека и родственного вируса птиц. Вирусы человека и птиц имеют по 8 сегментов РНК. Если оба вируса окажутся в организме птицы, то между ними может произойти обмен гомологичными сегментами. Когда происходит обмен сегментами, кодирующими гемагглютинин, появляется новый штамм вируса гриппа

человека с гемагглютинином птичьего вируса. Антигенные свойства гемагглютинина птичьего вируса сильно отличаются от антигенных свойств гемагглютинина вируса человека, происходит антигенная «увертка» (shift). Весь многолетний опыт иммунных реакций людей против различных штаммов вируса гриппа человека оказывается бесполезным. Вирус ускользает от очень эффективной иммунной защиты и иммунной памяти, накопленной всем человечеством в течение десятилетий. Попав в организм человека, новый гибридный вирус достаточно долго не встречает сопротивления в виде нейтрализующих антител, тем более антител, идеально соответствующих новому, «птичьему», гемагглютинину. Такие антитела возникнут спустя 1—2 недели, но за это время вирус успеет натворить много бед в организме инфицированного. Именно по этой причине грипп, вызванный гибридным вирусом, протекает очень тяжело. Летальность довольно высока, эпидемия охватывает сотни миллионов людей, достигая размеров пандемии. Такие гибридные вирусы гриппа возникают не очень часто, в среднем раз в 20—50 лет в результате скрещивания с родственными вирусами, паразитирующими у птиц или других животных.

Описанные выше примеры свидетельствуют, что и инфекция, и иммунитет активно изобретают новые средства защиты и нападения. Для этого обе противостоящие стороны используют практически идентичные генетические конструкторы. В этих конструкторах активно эксплуатируются такие генетические механизмы, как мутации, множественные копии одного гена, сегментарное устройство генов, комбинаторика сегментов путем гомологичных рекомбинаций.

Обе системы — иммунитет и инфекция — очень изобретательны, рациональны и «умны». Они гибко и адекватно используют имеющиеся средства защиты и нападения в точном соответствии с возникающей ситуацией и задачей. Рассмотрим несколько примеров, показывающих, что «разумность» инфекции до недавнего времени явно недооценивалась. Примеры эти касаются социального поведения бактерий и манипулирования апоптозом клеток «хозяина».

В это трудно поверить, но перед нападением на организм многоклеточного бактерии собирают квorum, необходимый для успешного вторжения и размножения инфекции. Люди осознали выгоду коллективного поведения (охота, защита, нападение, перемещение тяжестей и др.) довольно давно. Бактерии, по всей видимости, начали эксплуатировать выгоды коллективного поведения на сотни миллионов лет раньше людей.

Разберем конкретный пример коллективного поведения бактерий. *Pseudomonas aeruginosa* — синегнойная палочка, условный патоген, проявляет агрессивные свойства только в поздней логарифмической фазе роста, когда плотность бактериальных клеток высока. Агрессивность определяется экзопродуктами, синтез которых включается толь-

ко при большой клеточной плотности. Только при достаточно большом количестве синегнойных палочек в них включается синтез таких факторов вирулентности, как гемолизины (фосфолипаза, рамнолипид), токсины (экзотоксин А и экзоферменты) и протеазы (эластаза, LasA протеаза, щелочная протеаза).

Бактерии узнают о достаточном количестве со-братьев с помощью специальных сенсорных устройств, обеспечивающих их чувство кворума (quorum sensing). Эти молекулярные устройства представлены сенсорными белками, активность которых изменяется при определенной концентрации специальных химических сигналов (автоиндукторов), выделяемых самими бактериями (рис. 9). При определенной плотности бактерий концентрация автоиндуктора становится достаточной для активации сенсорного белка, который, в свою очередь, включает транскрипцию новых генов. Это те самые гены, которые кодируют факторы вирулентности (рис. 10).

Таким образом, с помощью системы quorum sensing бактерии «переговариваются», сообщая друг другу о достижении кворума, достаточного для нападения. Только тогда в них включаются гены агрес-

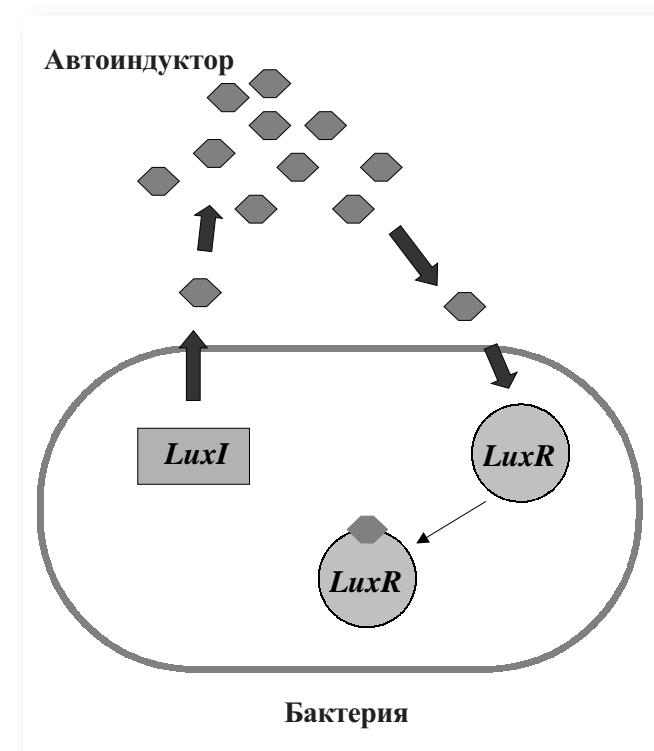


Рис. 9. Система quorum sensing у грамотрицательных бактерий (по данным B. Bassler).

Каждая бактерия выделяет сигнальные молекулы (автоиндукторы) и может их детектировать с помощью специальных сенсорных белков (белок LuxR). Система детекции срабатывает только при определенной концентрации автоиндукторов, соответствующей большой плотности бактериальных клеток в среде обитания. Срабатывание сенсорного устройства системы quorum sensing приводит к активации транскрипции генов вирулентности (target genes).

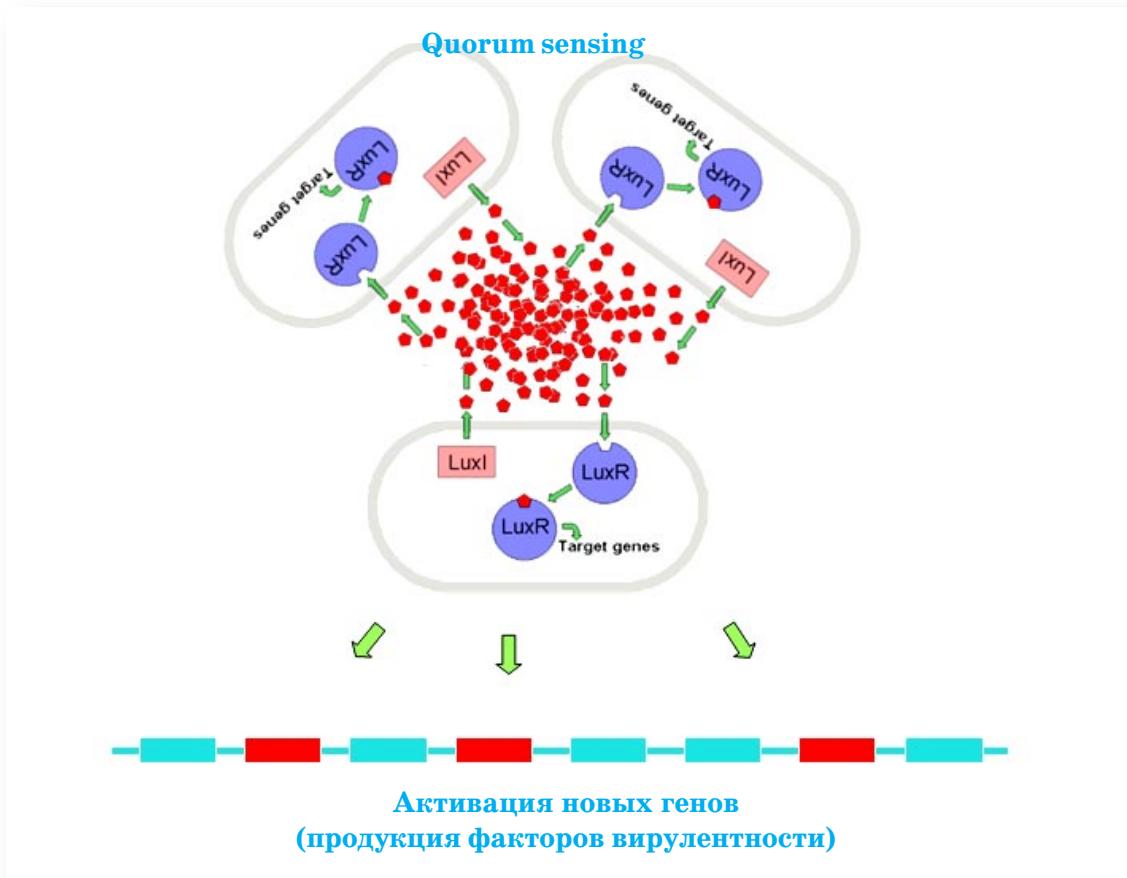


Рис. 10. Функционирование системы quorum sensing у бактерий.

При определенной плотности бактерий концентрация автоиндуктора становится достаточной для активации сенсорного белка, который включает транскрипцию новых генов.

сивности. Язык общения бактерий довольно разнообразен (рис. 11), в нем имеются внутривидовые и межвидовые химические сигналы. Первые понятны только представителям данного вида бактерий, вторые понятны также бактериям других видов.

Механизмы quorum sensing позволяют патогенным бактериям очень рационально использовать свой болезнетворный потенциал. Бактерии не атакуют клетки «хозяина» и не синтезируют факторы патогенности до тех пор, пока нет полной уверенности в успехе. Момент атаки определяется системой quorum sensing. Она включает гены факторов патогенности только после достижения бактериями определенной плотности, при которой синтезирующееся количество факторов патогенности гарантирует успешное развитие инфекционного процесса.

Другой пример рационального, почти разумного, поведения бактерий — это манипулирование системой апоптоза клеток «хозяина». Апоптоз — самоуничтожение клетки многоклеточного организма. Как и любые сложные и ценные устройства, клетки нашего организма имеют программу самоликвидации. Программа апоптоза записана в геноме клетки, она реализуется через специаль-

ные ферментные системы, активация которых завершается полной деструкцией ДНК и потерей большей части клеточной мембраны. В результате апоптоза вместо живой клетки остается небольшой мешочек с переваренным содержимым бывшей клетки. Более того, этот мешочек очень привлекателен для фагоцитов, потому что на его поверхности много молекул фосфатидилсерина. Включив кнопку самоуничтожения, клетка не лизируется, изливая свое содержимое на соседние клетки, а «сморщивается» и вскоре поглощается фагоцитами, не принося каких-либо неприятностей окружающим клеткам.

Наш организм предпочитает избавиться от своей клетки, в которой происходит размножение вирусов, бактерий или простейших. Генетической программой любой нашей клетки предусмотрено, что она самоликвидируется, если внутрь ее проникла инфекция. Так и происходит в большинстве случаев инфицирования наших клеток вирусами и внутриклеточными бактериями. Однако апоптоз клетки, которую оккупировала инфекция, не в интересах инфекции. Возбудитель инфекции имеет внутри клетки среду обитания, в которой он способен не только жить, но и размножаться.

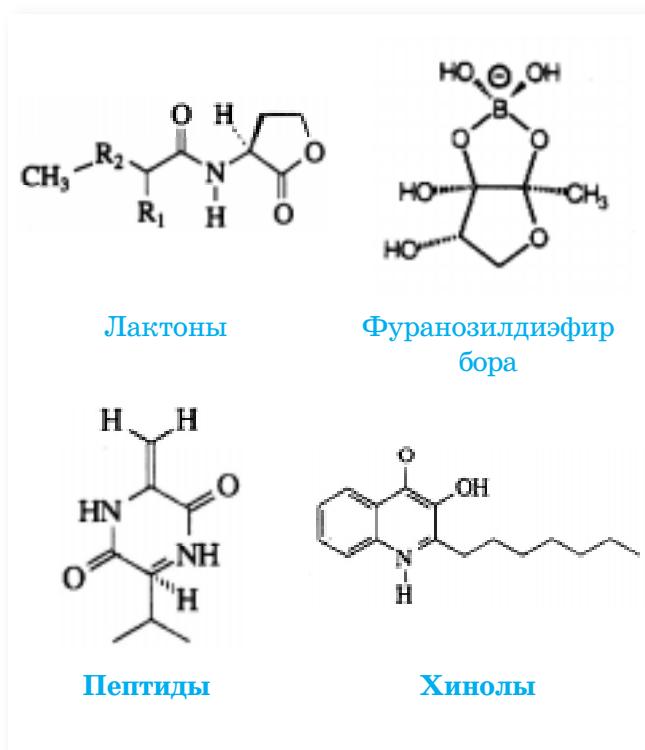


Рис. 11. Бактериальный язык общения.

Представлены варианты химических сигналов (автоиндуекторы), с помощью которых бактерии обмениваются информацией и согласованно регулируют свою активность, в частности, включают гены вирулентности при достижении достаточной плотности бактерий в единице объема (quorum sensing).

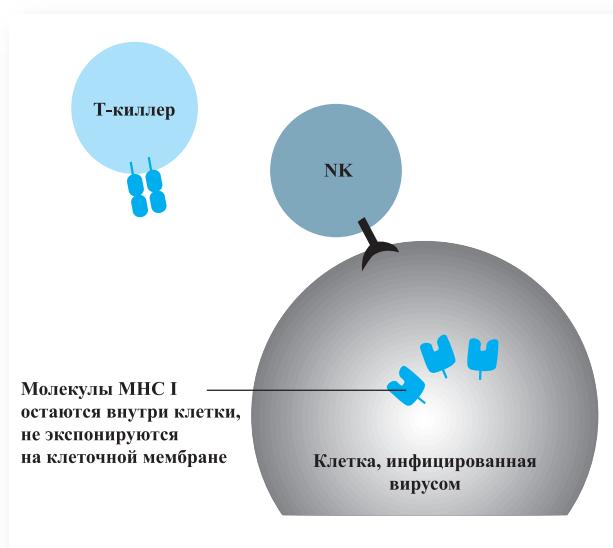


Рис. 13. Двойной иммунный контроль внутриклеточной инфекции.

Многие вирусы нарушают экспонирование молекул МНС I на поверхности инфицированных клеток, поэтому Т-киллеры не могут обнаружить скрытую в клетке инфекцию. В таком случае в бой вступают NK-клетки.

С апоптозом клетки «хозяина» возбудитель инфекции лишается среды обитания.

Многие патогенные микроорганизмы научились манипулировать апоптозом в своих интересах. Внутриклеточная инфекция блокирует апоптоз, а внеклеточная инфекция, наоборот, его инициирует. Облигатные внутриклеточные бактерии — хламидии, риккетсии, эрлихии — блокируют апоптоз, делая эукариотическую клетку бессмертной на протяжении всего цикла размножения патогена. Напротив, многие внеклеточные бактерии, например шигеллы, сальмонеллы, стафилококки, индуцируют апоптоз клеток эпителия, М-клеток и макрофагов, создавая условия для массивной инвазии.

В полной мере сила и «разумность» инфекции проявляются в следующем примере динамичного противостояния двух живых систем — вирусной инфекции и иммунитета. Если вирус спрятался в наших клетках и заблокировал их апоптоз, как иммунной системе найти такую инфекцию и избавить организм от нее? Для решения этой задачи иммунная система имеет Т-клетки-киллеры, которые обнаруживают небольшие фрагменты вирусных белков, встроенные в молекулы МНС на поверхности инфицированной клетки (рис. 12). Задача Т-киллеров — выявить все инфицированные клетки и убить их путем апоптоза, чтобы не навредить соседним неинфицированным клеткам. Так и происходит в большинстве случаев, Т-киллеры являются ведущим механизмом защиты от многих вирусных инфекций. Однако некоторые вирусы умеют избегать атаки Т-киллеров. Вирусы нарушают выход молекул МНС на клеточную поверхность и, как следствие, предотвращают представление вирусных

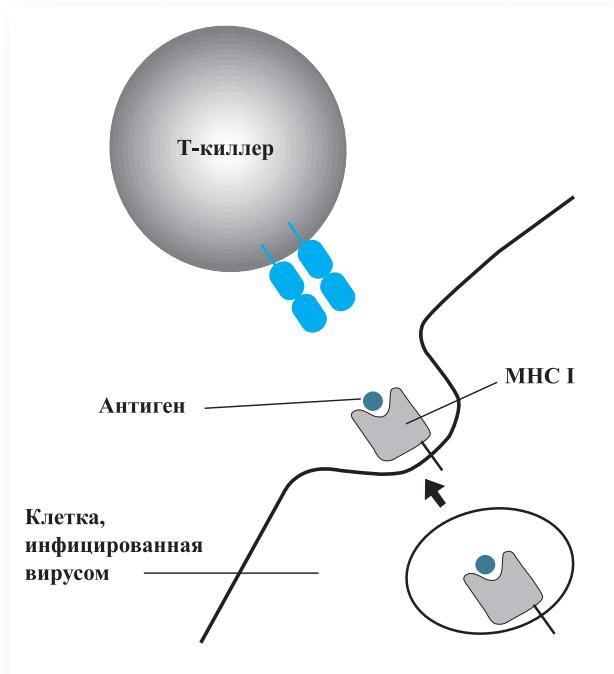


Рис. 12. Механизм распознавания вирусных антигенов в комплексе с МНС I Т-киллером на поверхности инфицированной клетки.

антигенов на внешней мембране клеток «хозяина». Т-клетки-киллеры не обнаруживают признаков инфекции на поверхности инфицированных клеток и превращаются в бесполезное оружие иммунитета. Однако на этот случай иммунитет имеет других киллеров — NK-клетки, как раз и предназначенные проверять молекулы МНС на поверхности всех клеток нашего организма. NK-клетки имеют точно такой же аппарат убийства других клеток, как и Т-киллеры. Вместе с тем NK-клетки не имеют рецепторов, узнающих чужеродные антигены, они лишь обладают рецепторами, с помощью которых могут обнаруживать молекулы МНС на наших клетках. Если при контакте с клетками нашего организма NK-клетка не находит молекул МНС (МНС нет вообще или количество молекул МНС существенно снижено), то убивает такую измененную клетку, включая ее апоптоз. Напротив, присутствие МНС на поверхности наших клеток служит своего рода паспортом на выживание и позволяет клеткам предотвратить смертельную атаку со стороны NK-клеток. Таким образом, если вирус заблокировал презентацию МНС на поверхности инфицированной клетки, то Т-киллеры бесполезны, зато NK-клетки выполняют задачу — уничтожают очаг внутриклеточной инфекции (рис. 13). Такой двойной иммунный контроль внутриклеточной инфекции, конечно, высокоэффективен. Несмотря на это, некоторые вирусы ухитрились ускользнуть и от него. Они изобрели способы «обмануть» и Т-клетку, и NK-клетку.

На наших клетках одновременно представлено несколько аллельных вариантов молекул МНС, эти

аллельные варианты имеют разную функцию. У человека МНС обозначаются как HLA. Недавно установлено, что аллельные варианты HLAA и HLAB представляют фрагменты вирусных антигенов Т-киллерам, а HLAC и HLAЕ распознаются рецепторами NK-клеток, что и тормозит их смертоносную активность. Ученые узнали о такой функциональной специализации вариантов HLA недавно, а вирусы, похоже, давно этим пользуются. Они блокируют презентацию HLAA и HLAB в комплексе с вирусными антигенами для Т-киллеров, но сохраняют презентацию HLAC и HLAЕ для NK-клеток (рис. 14). Благодаря такому избирательному манипулированию аллельными вариантами молекул МНС, вирусы ускользают от смертельной атаки и Т-киллеров, и NK-клеток.

Если записать последовательные ходы вирусной инфекции и иммунной системы, то получится фрагмент хорошей «шахматной» партии. Ход вируса — вирус спрятался внутри клетки, заблокировал ее апоптоз. Ход иммунитета — Т-клетки распознают небольшие фрагменты вирусных белков в комплексе с МНС на поверхности инфицированной клетки и убивают ее. Ход вируса — вирус нарушает презентацию молекул МНС на инфицированной клетке. Ход иммунитета — Т-киллер не находит МНС и, следовательно, бесполезен для защиты. Иммунитет вводит в бой NK-киллеры, которые убивают инфицированную клетку, не найдя на ее поверхности МНС-молекул. Ход вируса — вирус избирательно манипулирует аллельными вариантами МНС: убирает с клеточной поверхности HLAA и HLAB,

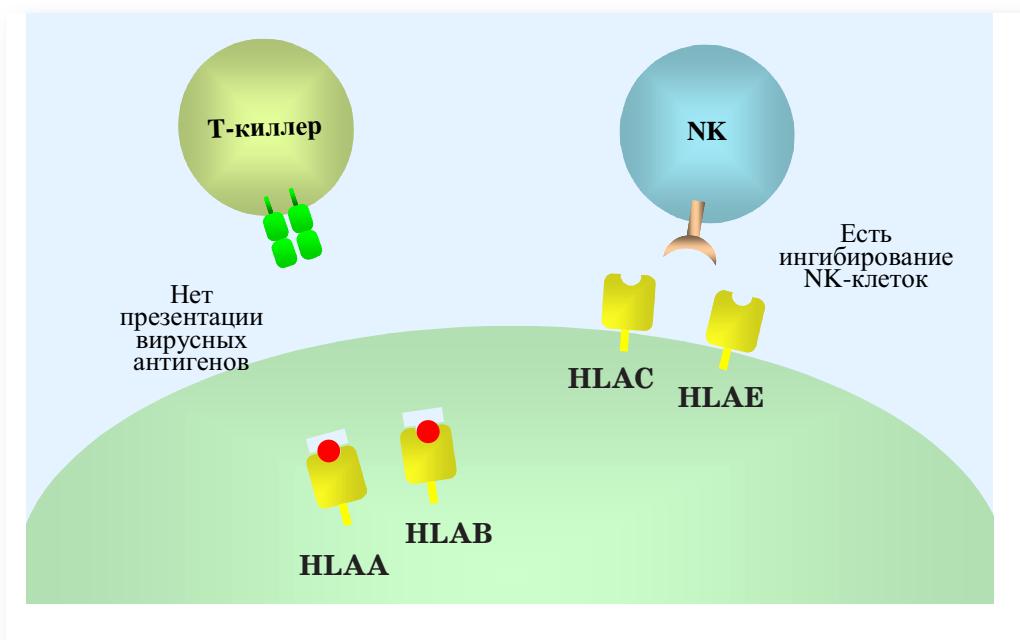


Рис. 14. Избирательное манипулирование аллельными вариантами молекул МНС вирусами.

Белок nef вируса иммунодефицита человека подавляет экспрессию молекул HLAA и HLAB, не затрагивая молекулы HLAC и HLAЕ на поверхности инфицированной клетки. Это нарушает противовирусную функцию Т-киллеров и NK-клеток.

сохраняя презентацию HLAB и HLABE. Это позволяет избежать атаки со стороны как Т-киллеров, так и NK-клеток. Следующий ход иммунитета...

Приведенный пример динамичных взаимоотношений двух противостоящих систем — инфекции и иммунитета — со всей очевидностью показывает, что обе системы очень изобретательны и рациональны. Каждую атаку противоположной стороны защищающаяся сторона или умело блокирует, или ловко уклоняется от нее. Прекрасные адаптационные возможности обеих сторон обеспечены очень похожими генетическими конструкторами, которые генерируют все новые и новые факторы и способы защиты и нападения. В целом обе живые системы имеют приблизительно равные шансы в этом противостоянии, поскольку они устроены подобным образом. Противостояние инфекции и иммунитета многоклеточных организмов продолжается уже многие миллионы лет. Этот долгий исторический опыт тоже указывает на стратегически равные шансы обеих сторон. Он также предопределяет вполне оптимистичный прогноз на будущее — противостояние продолжалось многие миллионы лет, не позволив одной стороне одолеть другую, так и будет продолжаться еще миллионы лет. Изменить равенство сил может лишь резкое изменение условий обитания на нашей планете.

Такой оптимистичный прогноз касается противостояния инфекции и иммунитета в глобальных масштабах, касающихся в целом жизни на нашей планете. Он не исключает победы инфекции в отдельных сражениях на уровне отдельных индивидов и даже больших сообществ, которые могут исчисляться миллионами индивидов. Такие примеры хорошо известны — это, например, летальный для отдельного человека исход инфекционного заболева-

ния или масштабная эпидемия особо опасной инфекции со множеством летальных случаев.

В дополнение к тому, что мы унаследовали в процессе эволюции для защиты от инфекции, человек, как существо разумное, вносит в противостояние с инфекцией продукты своего интеллекта. Вакцины, антибиотики, противовирусные, противогрибковые, противопаразитарные лекарства, а также средства и способы, нейтрализующие или ускоряющие выведение из организма инфекционных токсинов, противовоспалительные и другие симптоматические лекарственные препараты — все это ложится на чашу весов с нашей стороны.

Вместе со значительными достижениями интеллекта, с прогрессом науки, техники и технологий человек создал для себя комфортные, тепличные условия жизни, что привело к его значительному физическому ослаблению. Это — очень весомый фактор, зависящий от человека, но действующий против него. Ослабление иммунитета ложится на противоположную чашу весов, то есть действует в интересах инфекции. Чтобы не допустить значительного крена в пользу инфекции, человеку придется в полной мере осознать абсолютную необходимость специальных физических тренировок.

Природа учит, что наша сила — в разнообразии средств защиты от инфекции, значит, следует упорно продолжать разработку все новых и новых вакцин и лекарственных препаратов против инфекции, расширяя это разнообразие. Вместе с тем, отдавая должное лекарствам, направленным против инфекции, врачу необходимо помнить, что болезнь является результатом взаимодействия двух сторон — инфекции и иммунитета. Подавляя инфекцию, не следует забывать об усилении иммунитета.

## ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatriajournal.ru> № 4/2005, приложение № 8.

© Коллектив авторов, 2004

*B.B. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова*

## ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

НИИ детских инфекций МЗ РФ, Санкт-Петербург

В настоящее время инфекционные заболевания занимают доминирующее место в патологии человека и, по прогнозам экспертов ВОЗ, в XXI веке роль инфекции будет возрастать. Регистрируемые инфекционные болезни составляют лишь малую часть их истинного распространения, так как вне учета остаются многочисленные инаппаратные легкие кли-

нические формы. Наиболее актуальными являются вирусные гепатиты В и С, острые кишечные инфекции, гепатит А, краснуха, ветряная оспа, менингококковая инфекция. Также важно отметить проблему внутриутробных и оппортунистических инфекций, возникающих в условиях наследственно обусловленного или приобретенного иммунодефицита.

**Атауллаханов Р.И.**

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Bergmann M. et al. // J. Virol. — 2000. — Vol. 74. — P. 6203—6206.
2. Langland J.O. et al. // J. Virol. — 1994. — Vol. 68. — P. 3821—3829.
3. Imani F. et al. // PNAS. — 1998. — Vol. 85. — P. 7887—7891.
4. Chang H.W. et al. // PNAS. — 1992. — Vol. 89. — P. 4825—4829.
5. Lubyova B., Pitha P.M. // J. Virol. — 2000. — Vol. 74. — P. 8194—8201.
6. Ronco L.V. et al. // Genes Dev. — 1998. — Vol. 12. — P. 2061—2072.
7. Patel D. et al. // EMBO J. — 1999. — Vol. 18. — P. 5061—5072.
8. Juang et al. // PNAS. — 1998. — Vol. 95. — P. 9837—9842.
9. Romano P.R. et al. // Mol. Cell Biol. — 1998. — Vol. 18. — P. 7304—7312.
10. Gale M.J. et al. // Mol. Cell. Biol. — 1998. — Vol. 18. — P. 5208—5218.
11. Taylor D.R. et al. // Science. — 1999. — Vol. 285. — P. 107—110.
12. Mulvey M. et al. // J. Virol. — 1999. — Vol. 73. — P. 3375—3385.
13. He B. et al. // PNAS. — 1997. — Vol. 94. — P. 843—848.
14. Roy S. et al. // Science. — 1990. — Vol. 247. — P. 1216—1219.
15. Dever T.E. et al. // PNAS. — 1998. — Vol. 95. — P. 4164—4169.