

# ИММУННАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА, ИММУНОДЕФИЦИТЫ И ИММУНОКОРРЕКЦИЯ

Лиля Шмутер

Основная цель статьи – дать общее представление об иммунитете. Термин *иммунитет* имеет множество определений, но суть их одна. Иммунитет – это способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих признаки генетической чужеродности. Иммунитет – это специфический ответ на внедрение «чужого» – распознавание этого чужого, нетерпимость к нему, уничтожение и удаление его из организма [1,2,3,4].

Нужно сказать, что защита организма начинается с **неспецифических** реакций. Некоторые рубежи обороны – анатомические: кожа, слизистые. Если границы нарушены, организм противопоставляет агрессии генерализованную воспалительную реакцию, при которой усиливается приток крови к пораженному участку. Кровь доставляет нейтрофилы, которые, проходя через стенки капилляров, захватывают внедрившегося агрессора и переваривают его. Имеются естественные гуморальные факторы защиты, например, лизоцим и другие [4]. Иммунная система работает иначе. Ее действие высоко специализировано и направлено на **специфические** мишени – антигены.

Материальной основой иммунитета является специализированная иерархическая структура, состоящая из центральных и периферических органов иммунитета, лимфоцитов и их продуктов – *лимфокинов* (“гормонов” иммунной системы) [1,2,3].

Центральными органами иммунитета человека являются:

- тимус (вилочковая железа);
- костный мозг, аналогом которого у птиц служит сумка Фабрициуса (*Bursa*).

1. Главный орган иммунитета и основной регулятор иммунной системы – тимус. Он является первым лимфоидным образованием в эмбриогенезе. К моменту рождения человека его формирование как функционально полноценного органа завершается, а с возрастом происходит его инволюция. В тимусе «обучаются» стволовые клетки костного мозга с превращением их в Т-лимфоциты\* (тимусзависимые). В тимусе они созревают и размножаются. Кроме того, тимус выделяет гормоноподобные вещества (тимозин, тимопоэтин и другие), которые способствуют созреванию Т-лимфоцитов и «обучению» лимфоцитов в других органах.

Т-лимфоциты делятся на 3 разновидности:

- Т-киллеры, убивающие врага;
- Т-хелперы – помощники;
- Т-супрессоры – регуляторы.

Т-киллеры ответственны за элиминацию (уничтожение) атипичных собственных клеток, в том числе раковых, некоторых вирусов, паразитов, а также ряда микроорганизмов, особенно при хронических инфекциях, например, туберкулезе и проказе.

Т-хелперы составляют основное количество Т-лимфоцитов – 75% – и играют очень важную роль в иммунитете. Они необходимы для работы других Т-лимфоцитов и В\*\* - лимфоцитов. Выделяя ИЛ-2 [IL-2], один из важнейших лимфокинов, они активируют другие Т- и В - лимфоциты.

---

\* - название Т-лимфоцитов взято по первой букве слова “тимус”.

\*\* - название В-лимфоцитов взято по первой букве слова “Bursa”.

T-супрессоры способны ослабить функции T-киллеров и T-хелперов, но это действие обратимое. Считается, что T-супрессоры играют важную роль в регуляции функций иммунной системы и в предотвращении ее нападения на собственные клетки и ткани организма, а также защищают от опасного воздействия чрезвычайно повышенной иммунологической реакции. Поэтому T-супрессоры называют также T-регуляторными клетками. Итак, T-хелперы вначале повышают активность T-супрессоров, а последние как контролирующие автоматически регулируют функции T-хелперов и через них – функции В-лимфоцитов. Эта важнейшая регуляторная роль T-супрессоров осуществляется выделяемыми ими лимфокинами.

2. Другой центральный орган иммунитета – костный мозг. Костный мозг является источником стволовых клеток, в том числе тех, которые превращаются в клетки крови, в частности, в лимфоциты. Но если стволовые клетки костного мозга превращаются в T-лимфоциты, «обучаясь» в тимусе, то В-лимфоциты созревают непосредственно в костном мозге.

В-лимфоциты – главные клетки, отвечающие за так называемый «гуморальный» иммунитет, за выработку антител в ответ на внедрение разнообразных микроорганизмов. Они являются основой борьбы с микробными инфекциями.

После созревания T- и В- лимфоциты расселяются в периферических органах иммунитета. К периферическим органам иммунитета относят лимфатические узлы, селезенку, разбросанные по различным органам скопления лимфоидных клеток.

Особенно важны функции лимфатических узлов. Именно в их лимфоидной ткани происходит деление лимфоцитов, которые поступают в ток лимфы, а затем через лимфатические протоки – в кровь. Селезенка имеет множество функций. В иммунных реакциях она является основным местом размножения и дифференцировки В-лимфоцитов, которые превращаются в плазматические клетки, вырабатывающие антитела. К периферическим органам иммунитета относится также кровь. Среди лейкоцитов крови человека в среднем 30% составляют лимфоциты.

Как же осуществляется иммунный ответ?

В основе иммунитета лежит взаимодействие антигена либо со **специфическим\*** антителом, либо **со специфическими к нему** рецепторами на лимфоцитах [4,5,6]. Антигены – это макромолекулы, чужеродные для данного организма, которые стимулируют ту или иную форму специфического иммунного ответа. То есть антигены – все те вещества, которые несут признаки генетической чужеродности и, находясь в организме, вызывают развитие специфических иммунных реакций. Антигенность присуща белкам, многим сложным полисахаридам, высокополимерным соединениям.

Таким образом, антиген характеризуется чужеродностью, иммуногенностью и специфичностью. Простые вещества не являются антигенами, но, попадая в организм, они могут присоединяться к аминокислотам и становиться антигенами.

Попадая в организм, антиген вызывает иммунный ответ. Иммунный ответ – это очень сложное взаимодействие между многими клетками.

Упрощенная схема иммунного ответа представлена на рисунке [5]. Вначале антиген захватывается макрофагами (крупными лейкоцитами) и подвергается частичному перевариванию. Переработанный антиген соединяется с продуктами главного комплекса *гистосовместимости\*\** того организма, в который проник данный антиген и представляется главным клеткам иммунитета – T- и В- лимфоцитам.

---

\* - термин “ **специфический**” объясняется далее.

\*\* - термин означает уникальный для каждого организма комплекс рецепторов, имеющийся на каждой клетке, позволяющий отличать “своего” от “чужого”.

Кроме того, макрофаги выделяют лимфокины – *интерлейкины* (IL-1), способствующие росту и размножению лимфоцитов.

Не нужно думать, что попавший в организм антиген может активировать любой лимфоцит. Для активации лимфоцита необходимы специфическое антитело или **специфические** рецепторы на лимфоците. Иначе говоря, чтобы лимфоцит активировался, на его поверхности должны быть рецепторы, зеркально отражающие рецепторы антигена. У взрослого человека насчитывается около 100 миллионов различных видов «нормальных» антител, отличающихся формой и последовательностью аминокислот, находящихся на поверхности различных В-лимфоцитов. На внешней оболочке Т-лимфоцитов также имеются специфические молекулы, весьма схожие с антителами, известные под названием «поверхностно воспринимающие протеины» или «маркеры» Т-лимфоцитов. Маркеры обладают большой специфичностью только для одного активирующего антигена. Каждый организм располагает таким набором антител и маркеров, что способен отвечать на антигены практически любой специфичности. Только когда антиген находит **специфические для него** рецепторы, он входит во взаимодействие с Т - или В-лимфоцитом.

В активации Т-лимфоцитов-киллеров участвуют также активированные Т-хелперы, которые выделяют IL-2 и продуцируемый макрофагами IL-1. После активации лимфоцит начинает интенсивно размножаться и функционировать.

Т-киллеры способны узнавать и связывать те клетки организма, которые инфицированы вирусами или микроорганизмами и на своем главном комплексе гистосовместимости несут фрагменты антигена, а также собственные измененные, например раковые, клетки. Т-киллеры секретируют перфорин – белок, который делает мембрану клетки проницаемой, что и приводит к ее уничтожению.

Когда антиген входит в контакт с соответствующим ему антителом на определенном В - лимфоците, он должен получить дополнительную стимуляцию от Т- хелперов. Т-хелперы связываются с теми В-лимфоцитами, которые на своей поверхности имеют фрагменты антигена, связанные с главным комплексом *гистосовместимости*. Это ведет к селективному клонированию В-лимфоцитов, их массивному размножению и дифференцировке.

Интерлейкины стимулируют созревание В - лимфоцитов с образованием огромного количества плазматических клеток, синтезирующих молекулы антител, специфичные по отношению к агрессору. Одна плазматическая клетка способна образовывать до 30000 молекул антител в секунду. Эти молекулы связываются с вторгшимися в организм бактериями, заставляя их собираться в группы, после чего они могут быть удалены другими клетками организма. В каждой молекуле антитела имеются, по меньшей мере, 2 пары тяжелых и легких полипептидных цепей. Один конец из этих тяжелых и легких цепей является изменчивой частью, а остальная цепь постоянна.

Изменчивая часть для каждого вида антител разная. Именно она соединяется с одним из антигенов специального вида. Постоянная часть антитела определяет его физико-химические свойства, подвижность в тканях, фиксацию в них, проникновение антител через оболочку клетки и другие биологические свойства.

Существуют 5 видов антител (Ig A, Ig G, Ig M, Ig D, Ig E). Каждый из них имеет свои особенности. Среди них очень большое значение в борьбе с инфекциями имеет иммуноглобулин G, составляющий 75% всех антител здорового человека. Иммуноглобулин E содержится в здоровом организме в небольших количествах, но его значение особенно важно при аллергических реакциях. Иммуноглобулин A способен соединяться с секреторным элементом и ответственен за иммунитет слизистых оболочек. Большинство антител, которые образуются при первичной реакции на антиген, относятся к иммуноглобулину M. Эти антитела, в отличие от других, имеют не по 2 рецептора, а по

10 рецепторов, и потому очень активны и являются первой линией обороны от внедрившегося агрессора.

При воздействии антигена на Т- и В- лимфоциты, кроме Т-киллеров, Т-хелперов, Т-супрессоров и плазматических клеток, образуются также клетки памяти. Плазматические клетки живут лишь несколько дней, тогда как продолжительность жизни клеток памяти очень большая – иногда она сохраняется до конца жизни человека. При повторном контакте с тем же антигеном эти клетки сразу вступают в бой и немедленно синтезируют антитела в огромном количестве, минуя время распознавания. Именно этим обусловлен иммунитет к последующим инфекциям. Иммунологическая память хранится или в долгоживущих лимфоцитах, или передается по наследству потомкам обученных лимфоцитов. Именно наличием иммунологической памяти объясняется иммунитет к инфекционным заболеваниям после вакцинации.

### **Иммунодефицитные состояния**

Иммунодефицит – это недостаточность иммунитета, состояние, при котором способность иммунной системы отвечать на чужеродное воздействие снижена или отсутствует [4,6]. Иммунодефициты делятся на первичные и вторичные.

Первичные иммунодефициты – это около двух десятков врожденных довольно редких заболеваний, генетически обусловленных по своей природе. В зависимости от формы иммунного ответа различают дефекты с поражением Т - или В - систем иммунитета, или сочетанные дефекты. К примерам первичных иммунодефицитов относится IgA-дефицит – наиболее частое и наиболее легкое заболевание. Люди с дефектом IgA имеют тенденцию к аллергии и респираторным инфекциям. При полном дефекте В - системы иммунитета наблюдается абсолютная неспособность к выработке антител.

Дети, в организме которых генетически не происходит синтеза гамма-глобулина (агаммаглобулинемия), крайне подвержены пневмонии и другим инфекциям. Раньше такие дети погибали. Сегодня при тщательном уходе и умелом лечении они выживают, но обычно у них развиваются ревматоидные артриты и аутоиммунные заболевания. Дефекты с поражением Т-системы иммунитета возникают в результате врожденного недоразвития тимуса, что приводит к отсутствию зрелых Т- лимфоцитов, т.е. клеточного иммунитета. Самые тяжелые первичные иммунодефициты – сочетанные – при отсутствии или нехватке как Т- , так и В-лимфоцитов. Они вызывают наиболее глубокие клеточные дефекты.

Иммунные дефициты могут быть результатом определенных внешних воздействий или болезней. Такие иммунодефициты называются вторичными, или приобретенными. Они могут возникать вследствие прямого поражения иммунной системы на различных уровнях или непрямым воздействием на органы и клетки иммунной системы.

Классическим примером прямого поражения иммунных клеток является СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), когда вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) непосредственно поражает Т-лимфоциты-хелперы. В результате резкого снижения Т-хелперов нарушается работа как Т- , так и В-систем иммунитета. Прямое воздействие на функционирование иммунной системы оказывают раковые заболевания костного мозга или лимфоидных органов (лейкемия, лимфома, множественная миелома).

Иногда иммунодепрессия вызывается искусственно. Так, при трансплантации чужеродных органов и тканей вводят иммунодепрессанты для предупреждения отторжения; при извращенных иммунологических реакциях – аллергиях и аутоиммунных заболеваниях – также вводят большие дозы кортикостероидов и иммунодепрессантов для подавления патологических реакций. При раковых заболеваниях большие дозы радиации или химиотерапии направлены на подавление быстро размножающихся раковых клеток. Но поскольку иммунные клетки также очень быстро делятся, подавляются и они.

Однако значительно чаще, чем прямое, встречается не прямое воздействие на иммунную систему многочисленных самых разнообразных факторов. Все вирусные инфекции (особенно грипп, корь, гепатиты, а также многие другие); длительные хронические бактериальные инфекции (например, хронический бронхит, пневмония и др.); хирургическое вмешательство; стресс; ожоги – вызывают значительное угнетение иммунитета. Функции иммунной системы снижаются при старении; при неправильном питании с недостатком белков, витаминов и микроэлементов; при недостатке сна; применении многих лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков.

Большое значение имеет загрязнение окружающей среды, а также воздействие различных факторов производственной среды на организм работающего человека.

Возникает порочный круг – на фоне сниженного иммунитета появляются новые инфекции, наступают «старые» инфекции типа дифтерии, туберкулеза и других, растет количество хронических инфекционно-воспалительных заболеваний самой разнообразной этиологии.

Справиться с растущими иммунодефицитами без применения иммуностимуляции практически невозможно.

### **Иммунокоррекция**

Подводя итог всему вышесказанному, хочется еще раз подчеркнуть, что иммунная система организма человека – очень сложная структура, в которую вовлечены различные органы, ткани и клетки. Эта система призвана специфически защищать организм от внедрения генетически чужеродной информации, поступающей как извне, так и от собственных измененных тканей и клеток. При отсутствии или ослаблении иммунитета на различных уровнях наступает первичный или вторичный иммунодефицит.

Причин вторичного иммунодефицита множество.

В идеале задача иммунолога – выявить нарушенные звенья иммунитета и попытаться воздействовать на них с помощью соответствующих иммуномодуляторов.

*Иммуномодуляторы* – это средства, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы. Они не должны влиять на нормальные показатели иммунитета, а только на измененный иммунитет. Один из ведущих иммунофармакологов John W. Hadden еще в 1993 году [7] определил основные принципы иммунокорректирующей терапии, основанные на механизме их действия на макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты или Т-лимфоциты-киллеры.

По своему происхождению иммуномодуляторы делятся на экзогенные, эндогенные и синтетические. К экзогенным относятся, в основном, производные микроорганизмов, например, вакцина BCG, продигозан, пирогенал и др., а также производные некоторых растений, как, например, полисахарид RRI-D-глюкан из медицинского растения *Tinospora cordifolia*. К эндогенным относятся лимфокины, (IL-2, интерфероны, цитокины), гормоны тимуса (тималин, тимактивин и др.), огромное все увеличивающееся количество синтетических препаратов, например, полиоксидоний, иммунофан, диуцифон, метилинозин - 5-монофосфат (МИМФ) и др.

В настоящее время фармацевтический рынок наводнен лекарственными препаратами и пищевыми добавками, которые называют иммуномодуляторами. Их иммуномодулирующая способность должна быть точно доказана на основании определенных критериев. Иммуномодуляторы должны применяться в соответствии с точками приложения их действия, желательно на фоне иммунологического мониторинга [7,8,9]. Так, для стимуляции антиинфекционного иммунитета при хронических вялотекущих длительных инфекциях показаны препараты из микроорганизмов, которые стимулируют макрофаги и В-лимфоциты. Положительное влияние оказывает лизоцим, а

также препараты, полученные из тимуса, которые увеличивают число Т-лимфоцитов и Т-хелперов у этих больных.

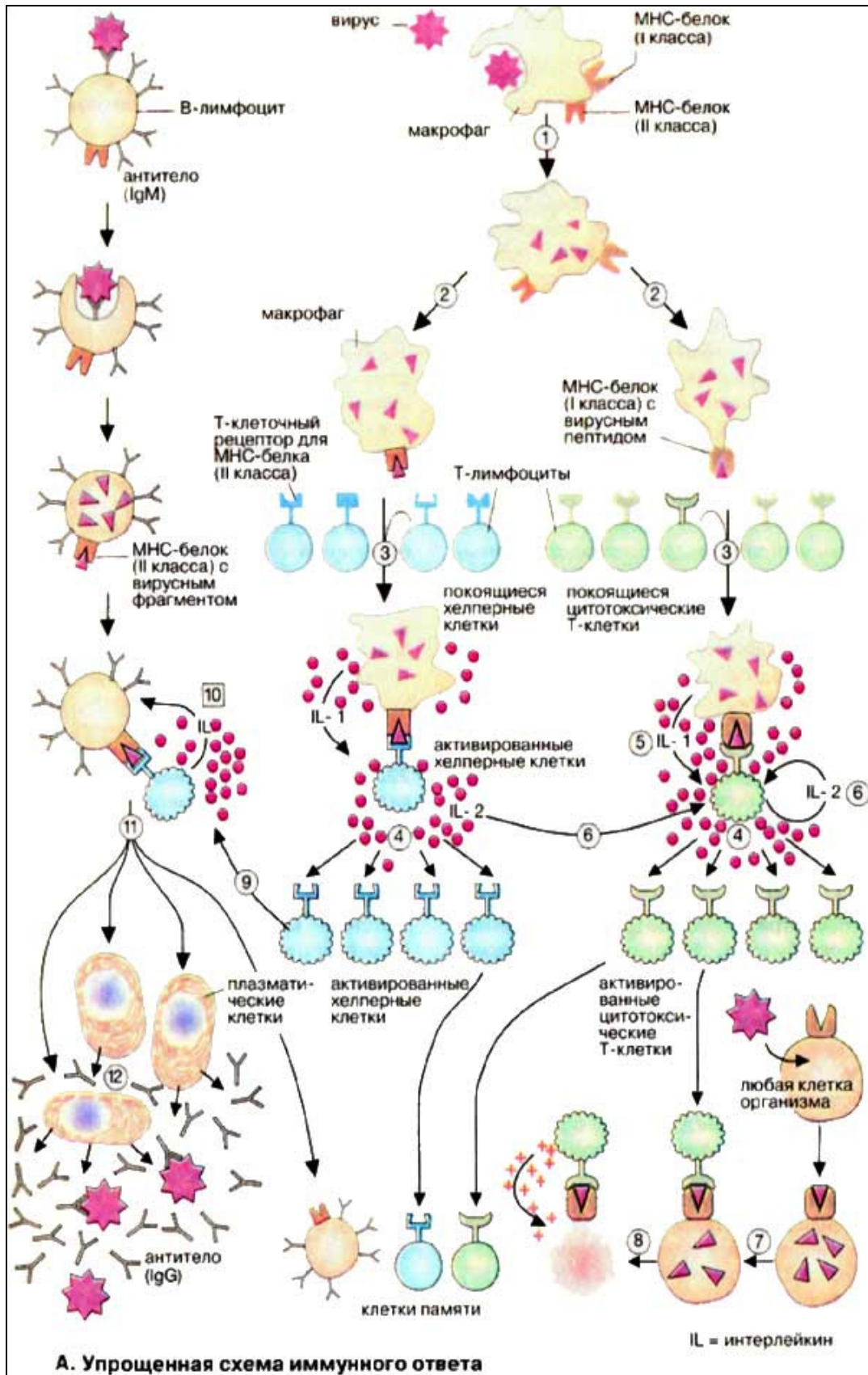
При вирусных заболеваниях положительное влияние оказывают препараты тимуса, лизоцим, интерфероны. Интерфероны – одни из первых лимфокинов, которые были открыты. Они вырабатываются Т-лимфоцитами и макрофагами и взаимодействуют с вирусами, предотвращая их репликацию в клетках. Иммунотерапия при раке должна быть направлена на усиление функции нормальных киллеров и Т-лимфоцитов-киллеров. С этой целью показано применение гамма - интерферона, некоторых других цитокинов, часто полученных методами генной инженерии, а также препаратов тимуса.

Часто положительный эффект оказывает сочетанное применение препаратов. Так, сочетание IRX-2 (смеси натуральных цитокинов) и thymosin alpha 1 (препарата из тимуса крупного рогатого скота) – имело синергический (усиливающий) эффект при применении у раковых больных, повышая число лимфоцитов-киллеров [10].

Таким образом, применяя иммуномодуляторы, действие которых доказано, под контролем врача - специалиста и, желательно, на фоне иммунологического мониторинга, можно стимулировать иммунную систему, преодолеть или уменьшить иммунодефицит и более эффективно лечить различные патологические состояния.

#### **Источники**

1. Климов В.В., Кологривова Е.Н., Черевко Н.А., Денисов А.А. «Клиническая иммунология и аллергология», 2006, УП УМО МЗ РФ – 324 с.
2. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. «Иммунология» (2-е изд.) М. Медицина, 2003 – 432 с.
3. Poitt I., Brostoff J., Male D. “Immunology” (6-th ed.) London: Elsevier Science, 2001.
4. <http://Lekmed.ru/info/arhivi/immunologia>
5. [http://yanko.lib.ru/books/biolog/nage\\_biochem/286.htm](http://yanko.lib.ru/books/biolog/nage_biochem/286.htm)
6. <http://en.wikipedia.org/wiki/immunodeficiency>
7. Hadden J. W. “Immunology Today” 1993, 14; 275-280 p.
8. Хаитов Р.М. Пинегин Б. В. «Аллергия, астма, клиническая иммунология», 2000, 1; 9-16.
9. Оковитый С.В. «ФАРМиндекс - практик», 2005, вып.8; 13-29.
10. Hadden J. W., Versastegui E., Hadden E. “Ann. NY Acad. Sci”, 2007, 1112; 245-255.



**А. Упрощенная схема иммунного ответа**

11.