

ВЗАИМОСВЯЗИ ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ИНФЕКЦИЯХ (РЕВИЗИЯ КЛАССИЧЕСКИХ ДОГМ)

И.С. Фрейдлин

НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Резюме. Механизмы, с помощью которых иммунная система отвечает на инфекции, зависят от сложного взаимодействия элементов врожденного и приобретенного иммунитета. Рассмотрено современное представление о том, как факторы врожденного иммунитета влияют на формирование приобретенного иммунного ответа и каким образом приобретенный иммунитет контролирует врожденный иммунитет. Сделана попытка прояснить вопрос: оказывают ли клетки приобретенного иммунитета активирующее или супрессирующее действие на врожденный иммунитет? Результаты ряда исследований проливают свет на механизмы, с помощью которых приобретенный иммунитет может компенсировать, активировать или ингибировать врожденный иммунитет. Подробно описана роль воспалительных активирующих сигналов дендритных клеток в индукции и модуляции адаптивного иммунитета. Факторы врожденного иммунитета инструктируют систему приобретенного иммунитета по поводу того, когда и как наилучшим образом следует ответить на конкретную инфекцию.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, приобретенный иммунитет, дендритные клетки, паттерн-распознающие рецепторы, Toll-распознающие рецепторы, инфекции.

RELATIONSHIP BETWEEN THE INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY IN INFECTIONS (REVISION OF CLASSIC DOGMA)

Freidlin I.S.

Abstract. The mechanisms of the immune system responding to an infection depend on a complex interrelation between the elements of innate and adaptive immunity. The current understanding of how signaling from innate immunity receptors shapes the adaptive immune response against pathogens and how it looks like the adaptive control of innate immunity are discussed in the article. One of the main problem needed to be highlighted is if adaptive immune cells suppress or activate innate immunity? Several studies yield new light to the question how the adaptive immunity can compensate, suppress and activate innate immunity. The role of inflammatory signals of dendritic cells activation in induction and modulation of adaptive immunity is described. Innate immunity receptors instruct the adaptive immune system on when and how to best respond to a concrete infection. (*Infekc. immn.*, 2011, vol. 1, N 3, p. 199–206)

Key words: innate immunity, adaptive immunity, DC, PRR, TLRs, infections.

Классические представления

Важнейшими задачами противoinфекционной защиты организма являются распознавание чужеродных патогенных агентов и их элиминация. В учебники вошло классическое представление о нескольких стадиях противо-

инфекционной защиты: получение информации об инфекции (распознавание чужеродного агента), ранний воспалительный ответ (с мобилизацией клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета), отсроченный ответ для более эффективной элиминации возбудителя (с привлечением механизмов приобретенного

поступила в редакцию 06.04.2011
принята к печати 07.04.2011

Адрес для переписки:

Фрейдлин Ирина Соломоновна,
член-корреспондент РАМН, профессор,
руководитель отдела иммунологии
НИИЭМ СЗО РАМН

197376, Санкт-Петербург,
ул. Акад. Павлова, 12.
Тел.: (812) 234-29-29.
Факс: (812) 234-94-89.
E-mail: irinaf-n@yandex.ru

© Фрейдлин И.С., 2011

иммунитета), формирование иммунологической памяти для предохранения от заболевания при повторном заражении (с привлечением механизмов приобретенного иммунитета). Таким образом, классическое представление о противоинфекционном иммунитете постулирует двухфазность защитного ответа организма: раннего воспалительного (врожденный иммунитет) и отсроченного антиген-специфического (приобретенный иммунитет) [9].

К факторам врожденного иммунитета относятся предсуществующие в организме до контакта с патогеном механизмы защиты, предназначенные для предупреждения проникновения возбудителя и для запуска раннего воспалительного ответа. В распознавании чужеродных агентов участвуют многочисленные рецепторы на клетках организма, предсуществующие до начала инфекции. За последние годы при изучении процессов распознавания наибольшее внимание привлекают паттерн-распознающие рецепторы (PRR), а среди них — Toll-подобные рецепторы (TLRs). Врожденные PRR являются продуктами эволюционной селекции рецепторов для детекции консервативных молекулярных паттернов, ассоциированных с патогенами (PAMPs). Эти врожденные PRR распознают микробные компоненты и продукты, отсутствующие в организме хозяина: гликолипиды, липопептиды, особые белки, модифицированные нуклеиновые кислоты. Главными следствиями распознавания чужеродного агента становятся фагоцитоз и запуск продукции и секреции клетками молекул, непосредственно или опосредованно способствующих элиминации патогена. Нередко количество тканевых макрофагов на месте инвазии возбудителя оказывается недостаточным для эффективной элиминации патогенов и возникает необходимость мобилизации дополнительных фагоцитов и сывороточных белков из кровяного русла. Миграцию лейкоцитов контролируют две группы факторов: адгезионные молекулы, экспрессированные на лейкоцитах и на эндотелиальных клетках, и хемотаксические агенты, в особенности, хемокины. Результатами совместного действия этих факторов становятся адгезия и последующая трансэндотелиальная миграция лейкоцитов, покидающих кровяное русло идвигающихся к очагу инфекции по градиенту хемокинов. Воспалительному ответу сопутствуют: расширение сосудов, повышение их проницаемости, активация эндотелиальных клеток, накопление в очаге инфекции хемоаттрактантов. Распознавание патогена ведет к активации тканевых макрофагов, которые начинают усиленно продуцировать PG, PAF и цитокины: IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , повышающие проницаемость сосудов. IL-1 и TNF α активируют эндотелиальные клетки сосудов вблизи очага инфекции

с повышением экспрессии адгезионных молекул и продукции хемокинов. Активированные макрофаги и гранулоциты эффективнее фагоцитируют и убивают бактерии. При раннем воспалительном ответе активируются и другие участники: дендритные клетки (ДК), тучные клетки, система свертывания крови, система комплемента, каждый из которых вносит свой вклад в повышение эффективности элиминации патогенов. Если ранний воспалительный ответ приводит к успешной элиминации патогенов, он считается «острым» и в этом случае повреждение тканей ограничивается участком очага инфекции. В случае если патогены не удается элиминировать, продолжается рекрутирование и стимуляция макрофагов с повышением концентрации цитокинов не только в очаге инфекции, но и в крови. IL-6 стимулирует продукцию гепатоцитами острофазных белков (CRP, MRP), концентрация которых возрастает в крови и в очаге инфекции, где они действуют как опсоины, способствуя фагоцитозу. Дополнительными участниками воспалительного ответа могут быть естественные киллеры (NK), которые в очаге воспаления стимулируются продуктом активированных макрофагов — IL-12 и начинают продуцировать IFN γ — сильнейший активатор макрофагов [1].

В соответствии с классическим представлением, в более поздние сроки (III–IV сутки от начала инфекции) активированные в раннем воспалительном ответе макрофаги и ДК приобретают функции антигенпрезентирующих клеток (АПК) и принимают непосредственное участие в индукции приобретенного иммунного ответа, представляя антигенные пептиды в комплексах с молекулами МНС для распознавания Т-клеточными рецепторами CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. Кроме того, клеткам врожденного иммунитета, активированным под влиянием цитокинов и антител, продуцируемых лимфоцитами, отводится роль эффекторных клеток в иммунном фагоцитозе и в антителозависимой цитотоксичности. В отличие от PRR, рецепторы приобретенного иммунитета (Т-клеточные рецепторы и антитела) не способны различать «свое» и «не свое», но способны распознавать конкретный «специфический» антиген, индуцирующий данный иммунный ответ. Приобретенный иммунитет добавляет к иммунной защите специфическое распознавание белковых, углеводных, липидных антигенов и нуклеиновых кислот патогенов, что делает иммунную атаку более целенаправленной и эффективной [9].

Комбинация врожденного и приобретенного иммунитета необходима для максимально эффективного распознавания и элиминации внедрившихся патогенов при минимальном повреждении собственных тканей и одновре-

менном обеспечении защиты от реинфекции тем же возбудителем. Эти два вида иммунитета являются идеальными партнерами, так как используемые ими различные стратегии распознавания возбудителя являются взаимодополняющими. Клональная экспансия лимфоцитов, характерная для приобретенного иммунитета, обеспечивает механизм иммунологической памяти. Вместе с тем, неспособность антиген-распознающих рецепторов различать «свое» и «не свое» может стать причиной развития аутоиммунной патологии при неполноценной негативной селекции аутореактивных лимфоцитов на уровне тимуса и недостаточности механизмов периферической иммунологической толерантности [1].

В современной иммунологии сформировалась догма о двусторонней позитивной регуляции систем врожденного и приобретенного иммунитета. С одной стороны, активированные через PRR клетки системы врожденного иммунитета при контакте с Т-лимфоцитами в процессе презентации антигена активируют их и индуцируют формирование приобретенного иммунитета. С другой стороны, в эффекторной фазе приобретенного иммунного ответа Th1 активируют клетки врожденного иммунитета, привлекая их к участию в реализации защитных реакций [1].

За последние годы в литературе накопились сведения не только о позитивной, но и о негативной взаимной регуляции факторов врожденного и приобретенного противои инфекционного иммунитета.

Участие врожденного иммунитета в модуляции приобретенного иммунитета

Классическое представление о том, что приобретенный иммунитет приходит на смену врожденного при его недостаточной эффективности, не совместимо с современным пониманием механизмов инициации приобретенного иммунного ответа. В действительности резидентные тканевые ДК функционируют в качестве «сенсоров» инвазии патогенов, после контакта с которыми они созревают и мигрируют в лимфоузлы, где активируют наивные Т-клетки. Выходит, что, независимо от способности или неспособности врожденного иммунитета противостоять инфекции, ДК в результате контакта с патогеном запускают приобретенный иммунный ответ. Необходимость присоединения приобретенного иммунитета к факторам врожденной защиты зависит от величины бактериальной или вирусной нагрузки и от других особенностей инфекции.

Врожденный иммунитет контролирует развитие приобретенного иммунитета на не-

скольких этапах. На этапе ДК совместно присутствующие внутри одной клетки или даже внутри одной и той же фагосомы антиген и PRR-лиганды участвуют в селекции молекул МНС II для презентации антигена. Для передачи Т-лимфоцитам адекватной информации важную роль играют костимулирующие молекулы ДК CD80, CD86. На этом же этапе определяется тип приобретенного иммунного ответа: внутриклеточные бактерии индуцируют Th1, гельминты — Th2, внеклеточные бактерии и грибы — Th17. Именно PRRs распознают присутствие разных классов возбудителей и контролируют индукцию соответствующих Т-эффекторов путем продукции и секреции соответствующих цитокинов: IL-12 для Th1, IL-4 и IL-13 для Th2. Сила и продолжительность приобретенного иммунного ответа тоже контролируются PRRs, которые распознают распространение и персистенцию инфекции — источника PRRs-лигандов [2].

PRRs контролируют развитие приобретенного иммунного ответа, соответствующего распознанному классу возбудителей, путем запуска созревания из резидентных тканевых ДК (высокофагоцитирующих, слабоиммуногенных) в направлении ДК, слабофагоцитирующих, высокоиммуногенных, мигрирующих в лимфоузлы и способных индуцировать Т-клеточный ответ на антиген, транспортированный с периферии. Расположенные на поверхности клеток TLRs, которые распознают грамположительные и грамотрицательные бактерии, ДНК и РНК вирусов, грибы и простейшие, способны при всех перечисленных видах инфекции контролировать приобретенный иммунитет вплоть до индукции дифференцировки Th1, Th17, CD8⁺ клеток, продукции IgG2c и формирования защиты от реинфекции [5].

ДК, являющиеся наиболее эффективными АПК, играют существенную роль в инициации и регуляции разных типов приобретенного иммунного ответа. Связывание ДК антигенов опосредовано TLRs, поэтому TLRs играют важную роль в модулировании силы и качества Т-клеточного ответа при инфекции или вакцинации. TLR-опосредованный сигналинг контролирует захват антигена, процессы презентации антигена, созревание ДК и продукцию ими цитокинов. Взаимодействие TLRs с соответствующими лигандами ведет к активации MAP-киназ и транскрипционных факторов NF-κB и AP-1, обеспечивающих индукцию разных про- и противовоспалительных цитокинов. Кроме того, TLR-опосредованный сигналинг индуцирует повышение экспрессии маркеров зрелости ДК: CD80, CD83, CD86 и хемокиновых рецепторов CCR7. Следует учитывать, что субпопуляции ДК различаются по функциональной специализации, то есть по активности

захвата, переработки и презентации экзогенных антигенов и по экспрессии PRR. Отмечено, что отдельные TLRs по разному экспрессируются на разных субпопуляциях ДК. TLR7 и TLR9 экспрессируются плазматоцитидными ДК, а миелоидными ДК преимущественно экспрессируются TLRs 2, 3, 4, 5, 8.

В распознавании микроорганизма, как правило, участвуют несколько TLRs, которые распознают разные компоненты. При одновременной стимуляции ДК агонистами TLR4 и TLR7 наблюдается синергидное усиление продукции провоспалительных цитокинов IL-12, IL-23, IL-6, TNF α и противовоспалительного цитокина IL-10. Синергизм наблюдали при использовании следующих комбинаций лигандов: TLR3 или TLR4 с TLR7, TLR8 или TLR9 при стимуляции клеточного иммунного ответа. Многие патогены экспрессируют лиганды для разных TLRs, возможна их кооперация при активации уровня IL-12p70 и других провоспалительных цитокинов, которые регулируют Th1-ответ на инфекцию. У ДК экспрессия и секреция цитокинов TNF, IL-6, IL-12, IL-1 β , IL-10, IL-23 и циклооксигеназы возрастают во много раз сильнее при использовании комбинации лигандов разных TLRs по сравнению с отдельными агонистами. У ДК найдена избирательная активация конкретных TLR: в МАЛТ кишечника — TLR5, а не TLR4, что позволяет ДК МАЛТ различать патогенные бактерии и комменсалы.

TLRs оказывают существенное влияние на ответ Т-хелперов. При участии TLRs ДК и других клеток врожденного иммунитета активируются разные сигнальные пути и разные программы экспрессии генов, определяющие тип приобретенного иммунного ответа. Цитокины и другие факторы секреции ДК и других клеток врожденного иммунитета программируют направления дифференцировки примированных CD4⁺ в направлении Th1, или Th2, или Th17, или Treg. В большинстве случаев, сигналинг через TLRs и адапторную молекулу MyD88 стимулирует продукцию ДК IL-12, который, в свою очередь, усиливает продукцию IFN γ Th1 [3].

ДК, активированные при контакте с патогеном, экспрессируют высокий уровень МНС молекул в комплексе с пептидами микробного происхождения, которые презентуются наивным патоген-специфическим Т-лимфоцитам и распознаются их Т-клеточными рецепторами (сигнал 1). При этом, ДК, активированные при контакте с патогеном, экспрессируют высокий уровень костимулирующих молекул (CD80, CD86), которые связываются со своими лигандами (CD28) на Т-лимфоцитах, чем обеспечивается пролиферация и выживание активированных Т-клеток (сигнал 2). Кроме того, активированные ДК продуцируют и секретируют цитокины (например, IL-12), направляющие

дифференцировку Т-лимфоцитов в надлежащем направлении (сигнал 3). Сочетание всех трех сигналов необходимо для генерации Т-эффекторов (Th1, CTL). Получение сигнала 1 без сопутствующих сигналов 2 и 3 ведет к переходу наивных Т-клеток в состояние анергии или к их превращению в Treg. В координации перечисленных сигналов ключевая роль принадлежит ДК, которые на разные PAMPs отвечают по-разному. Вместе с тем, многие проявления активации ДК наблюдаются и после их контакта с провоспалительными цитокинами: TNF α или IFN I типа. Сигналинг через рецепторы провоспалительных цитокинов может замещать PRR-сигналинг при индукции созревания ДК в АПК. На этом наблюдении основан метод вакцинации с помощью ДК, предварительно инкубированных в присутствии «цитокинового коктейля созревания». При этом созревание ДК оценивается по усилению экспрессии так называемых «маркеров созревания»: молекул МНС II класса, CD80, CD86, CD40, CCR7. Однако экспрессирующие эти маркеры созревания ДК в некоторых случаях не только не индуцируют Т-клеточный ответ, но способны индуцировать иммунологическую толерантность. Значит, фенотипическая зрелость ДК не всегда эквивалентна их иммуногенности, которая достоверно может быть оценена только в моделях *in vivo*. Для индукции активного иммунитета ДК должны созревать при контакте с PAMPs. Продукция конкретных цитокинов и других Th-инструктирующих факторов (сигнал 3) является наиболее важным из TLR-регулируемых сигналов, позволяющих ДК индуцировать CD4⁺ Т-клеточный иммунный ответ с генерацией клеток-эффекторов. Для эффективности сигнала 3 необходимо непосредственное взаимодействие PRR — активированной ДК с Т-клеткой, от которой ДК по принципу обратной связи получает сигналы активации. В отсутствие сигнала 3 ДК способны дифференцировке CD4⁺ Т-клеток в IL-10-продуцирующие FoxP3⁺ Т-клетки с регуляторными свойствами.

Выдвинутая концепция о том, что при активации ДК провоспалительными цитокинами в отсутствие инфекции индуцируются другие формы иммунного ответа, согласуется с ранее выявленной обратной корреляцией между заболеваемостью аллергией и аутоиммунной патологией — с одной стороны и частотой инфекций — с другой стороны (так называемая «гигиеническая гипотеза» [2]).

Существование PRR сигнала оказалось необходимым и для формирования иммунологической памяти. Была показана TLR-опосредованная активация В-лимфоцитов при вторичном антительном ответе. Сигналами от PRRs контролируется преимущественное накопление либо клеток-эффекторов (для защиты

от текущей инфекции), либо клеток памяти (после завершения очищения от возбудителя).

Стимуляция ДК через специфические TLRs наделяет их способностью к перекрестной презентации экзогенных антигенов антиген-специфическим CD8⁺ Т-лимфоцитам с последующей их дифференцировкой в цитотоксические Т-клетки (CTLs). Через TLR 3, 7, 9 индуцируется продукция IFNs I типа, которые усиливают перекрестную презентацию ДК. В связи с этим лиганды TLR 7, 9 используются в качестве вакцинных адъювантов для усиления антиген-специфического ответа CD8⁺ Т-лимфоцитов, который проявляется пролиферацией и дифференцировкой CTLs, а также секрецией IFN γ , IL-2 и TNF α . Иммунизация мышей белковым антигеном в сочетании с TLR лигандами усиливает синтез антиген-специфических антител. Стимуляция антителообразования может быть связана с TLR-сигналингом в ДК или непосредственно в В-лимфоцитах. Наивные В-лимфоциты человека не экспрессируют ни TLR4, ни TLR9 и не способны отвечать на непосредственный контакт с ЛПС или CpG. В отличие от этого, В-клетки памяти человека экспрессируют TLR9 и соответственно отвечают на CpG ДНК. В ответ на повторное связывание CpG антигена *in vivo* специфические антитела могут продуцироваться даже через несколько лет после первичной иммунизации. Этим механизмом поддерживается персистирующая поликлональная активация В-клеток памяти и «серологическая память» на протяжении жизни человека. Важная роль TLR-сигналинга для индукции долговременной иммунологической памяти была показана на примерах вакцинации вирусами полиомы и гриппа.

Несколько парадоксальными представляются данные о том, что сами клетки врожденного иммунитета могут выполнять функции клеток иммунологической памяти, которая до сих пор считалась наиболее существенным отличием приобретенного иммунитета от врожденного. Примером могут служить Ly49H⁺ NK, которые несут вирус-специфический рецептор, могут сохраняться в лимфоидных органах в течение нескольких месяцев после перенесенной цитомегаловирусной инфекции и отвечают выраженной вторичной экспансией на повторное заражение. Недавно было показано, что печеночные NK при вакцинации в условиях дефицита Т- и В-лимфоцитов могут опосредовать антиген-специфическую иммунологическую память [6].

Получено достаточно доказательств того, что TLR-сигналинг программирует ДК и участвует в регуляции Т-клеточного и В-клеточного ответа. С учетом этого лиганды TLRs, введенные в состав вакцин, способствуют формированию длительной иммунологической памяти. При

изучении роли PRRs в качестве адъювантов было показано, что добавление лиганда TLR — ЛПС к смеси растворимого антигена с депозитующим адъювантом позволяло резко усилить приобретенный иммунный ответ. Для индукции иммунного ответа оптимальным считается одновременное введение антигена и PAMP или их конъюгата [5].

Позитивная регуляция экспрессии PRR и их активности при контактах с лигандами и последующей передаче сигнала активации к ядру клетки опосредована провоспалительными цитокинами: TNF, IL-6, IL-1, IL-8, IL-12, IFN γ , которые продуцируются активированными мононуклеарами крови. Позитивная регуляция TLR-опосредованного сигналинга может вести к избыточному, персистирующему воспалению и к иммунопатологии. Многие заболевания, включая септический шок, аутоиммунные заболевания, атеросклероз, метаболический синдром так или иначе связаны с острым или хроническим воспалением. Поскольку неограниченная позитивная регуляция воспалительного ответа, опосредованного PRR, может привести к чрезмерному накоплению провоспалительных цитокинов, для поддержания гомеостаза необходима альтернативная негативная регуляция PRR-ответа. Уровень экспрессии TLRs должен контролироваться, чтобы быть достаточным для защиты и не допускать повреждения [5].

Существует множество механизмов супрессии чрезмерной индукции продукции цитокинов путем лимитирования PRR-ответов. Они включают разрушение и секвестрирование сигнальных молекул, ингибирование транскрипции сигналов от PRR и ингибирующие сигналы от других рецепторов, которые служат антагонистами PRR-сигналинга. Например, тирозинфосфатазы SHP1 и SHP2 снижают TLR-опосредованную продукцию провоспалительных цитокинов, ингибируя активацию факторов транскрипции NF- κ B и MAPK. Экзогенными сигналами негативной регуляции являются противовоспалительные цитокины (TGF β , IL-10, IL-1ra, IL-13). Ингибирующее действие IL-10 связано с блокированием активности ИКК, ингибированием фосфорилирования I κ B α и блокированием связывания NF- κ B с ДНК в ядре клеток. IL-10 блокирует и MAPK-опосредованный сигнальный путь от TLRs. Противовоспалительные цитокины (IFN β , IL-10) оказывают регулирующее действие на TLR-опосредованный клеточный ответ и могут влиять на кооперативные эффекты разных PRR. Одновременное связывание с лигандами разных TLR может включать механизмы негативной регуляции их активности. Описаны некоторые из механизмов негативной регуляции с обратной связью. Растворимая молекула

sTLR2, присутствующая в плазме крови, ингибирует функции TLR2. Внутриклеточный PRR NOD2 является негативным регулятором TLR2. Продукция IL-10 после стимуляции TLR2 блокирует экспрессию IL12p35 и продукцию хемокина CXCL10 (IP-10) человеческими ДК в ответ на связывание TLR3 или TLR4 лиганд. Таким образом регулируется врожденный и приобретенный иммунитет в зависимости от экспрессии различных TLR-лигандов патогенами. Интересные наблюдения касаются стимулирующего влияния иммуномодулятора рапамицина на TLR7- и TLR9-сигналинг, регулирующий продукцию IFN I типа плазматоидными ДК, и ингибирующего влияния того же рапамицина на TLR2-, 3-, 4-, 5-, 8-сигналинг, которое проявляется ингибированием продукции провоспалительных цитокинов на фоне усиления продукции противовоспалительного цитокина IL-10 ДК миелоидного происхождения [8].

Некоторые негативные регуляторы ингибируют продукцию IL-12 и тем самым модулируют Th1/Th2 баланс. Усиленная продукция негативных регуляторов ведет к супрессии NF-κB активации и продукции IL-12. Активированный зимозаном TLR2-сигналинг индуцирует у ДК продукцию IL-10 и RAIL-1, супрессируя тем самым продукцию провоспалительных цитокинов. Мыши с генетическими дефектами негативных регуляторов отличаются гиперреактивностью на ЛПС и усиленной секрецией провоспалительных цитокинов в ответ на связывание разных TLRs с лигандами.

Многие TLR-лиганды индуцируют продукцию IL-10, способствующего дифференцировке Th2 и Treg. TLR-лиганды, которые индуцируют продукцию TGFβ, IL-6, IL-23, направляют дифференцировку Th в сторону Th-17. Через TLR-2 может активироваться Th1-, или Th2-, или Treg-опосредованный ответ в зависимости от особенностей лигандов и вовлеченных путей сигналинга. Например, активация ДК через TLR2/TLR6 фактором вирулентности *Yersinia pestis* индуцирует толерогенные ДК и Treg ответ [3].

Все это свидетельствует об участии ДК в супрессии приобретенного иммунного ответа и в поддержании периферической иммунологической толерантности за счет формирования анергичных Т-лимфоцитов.

Модуляция врожденного иммунитета под влиянием приобретенного иммунитета

Согласно классической догме о взаимной позитивной регуляции систем врожденного и приобретенного иммунитета, при инфекции факторы приобретенного иммунитета способствуют эффективности защитных реакций

врожденного иммунитета. Быстрая гибель организма в результате острой инфекции на фоне Т-клеточного иммунодефицита объяснялась неспособностью врожденного иммунитета эффективно контролировать возбудителя.

В последнее время появились новые данные в пользу подавляющего действия факторов приобретенного иммунитета на врожденный иммунитет. В противоположность ранее сложившейся догме, были получены факты, свидетельствующие о том, что недостаточное количество Т-лимфоцитов в организме приводит к утрате контроля раннего воспалительного ответа, чрезмерная активация которого ведет к иммунопатологии (эндотоксический шок, микроциркуляторные расстройства, полиорганная недостаточность). В связи с этим вопрос о роли системы приобретенного иммунитета в ранней фазе развития инфекции и воспаления нуждается в пересмотре [10].

В иммунной системе предусмотрены механизмы поддержания delicateго баланса между механизмами, способствующими элиминации патогенов и механизмами, препятствующими чрезмерной активации иммунного ответа, ведущей к иммунопатологии. В частности, описаны механизмы вне- и внутриклеточной негативной регуляции TLR-сигналинга: растворимые рецепторы, внутриклеточные негативные регуляторы, трансмембранные белки-регуляторы, снижение экспрессии TLRs и регуляция апоптоза [8].

Вместе с тем, вопрос о возможности негативного влияния Т-лимфоцитов на течение раннего воспалительного ответа оставался открытым. В эксперименте у мышей «nude» с Т-клеточным иммунодефицитом, при заражении сублетальной дозой вирусов, которые распознаются TLR3, наблюдали быструю гибель, вызванную избыточной продукцией провоспалительных цитокинов. Недостаточность Т-лимфоцитов проявлялась чрезмерно сильным ранним иммунным ответом, опосредованным факторами врожденного иммунитета. При замене вируса на бактериальный LPS, который распознается TLR4, были получены аналогичные результаты гибели мышей, которую удавалось предотвратить блокированием TNFα специфическими антителами или адаптивным переносом этим мышам Т-лимфоцитов.

В связи с этим встал вопрос о возможности распространения на врожденный иммунитет негативной регуляции, присущей субпопуляции Treg. Были получены свидетельства того, что CD4⁺CD25⁺ Treg клетки ингибируют врожденный иммунитет разными способами. Секретируемые этими клетками цитокины TGFβ и IL-10 непосредственно ингибируют функциональную активность клеток-эффекторов врожденного иммунитета: моноцитов, макрофагов

и НК. Кроме того, при непосредственном контакте Treg с клетками врожденного иммунитета ингибирующие эффекты могут быть опосредованы костимулирующими молекулами CTLA-4. Но и наивные Т-лимфоциты и лимфоциты других субпопуляций не уступают Treg по способности ингибировать врожденный иммунитет. Было сделано заключение, что супрессия врожденного иммунитета опосредована МНС-зависимыми, но антиген-независимыми межклеточными контактами Т-лимфоцитов с клетками врожденного иммунитета.

На экспериментальной модели перитонита у мышей было показано, что Т-эффекторы и клетки памяти избирательно блокируют секрецию макрофагами IL-1 β , IL-18 и рекрутирование нейтрофилов, что приводит к супрессии воспалительного ответа, но при этом не затрагиваются процессы секреции CXCL2, IL-6, IL-12 и TNF α , необходимых для очищения от возбудителя. Очевидно, стимулированные Т-лимфоциты способны контролировать врожденные механизмы воспаления. На экспериментальной модели вирусного гепатита у мышей было показано, что наивные Т-лимфоциты необходимы и достаточны для супрессии раннего воспалительного ответа за счет ингибиции продукции IFN γ и TNF α . У мышей с дефектом лимфоцитов введение вируса или других TLR3-лиганд вызывало суперпродукцию провоспалительных цитокинов.

Другой вариант супрессии врожденного иммунитета, связанный с активностью Treg, описан при врожденной аутоиммунной патологии кишечника (язвенный колит). Продукты Treg TGF β и IL-10 непосредственно ингибируют рекрутирование НК клеток в очаг воспаления, их цитотоксичность и продукцию натуральными киллерами IFN γ . Кроме того, Treg ингибируют функции DC и макрофагов.

Известно, что в онтогенезе развитие системы врожденного иммунитета значительно опережает развитие системы приобретенного иммунитета. С этим и раньше связывали высокую летальность новорожденных и особенно недоношенных детей при инфекциях. С использованием различных экспериментальных моделей была убедительно показана гиперчувствительность новорожденных мышей к TLR-стимуляции, обусловленная недостаточным количеством Т-лимфоцитов в их организме. У недоношенных новорожденных детей, для которых характерно сниженное относительное количество Т-лимфоцитов в крови, при сравнительно мягком течении инфекций обнаруживаются зашкаливающие уровни провоспалительных цитокинов. У новорожденных мышей часто отмечается усиленная продукция IL-6 и TNF α ДК, количество которых у них значительно выше, чем у взрослых. В последние годы было выявлено присутствие

в организмах новорожденных субпопуляции В1 В-лимфоцитов, способной продуцировать IL-10 и эффективно контролировать продукцию провоспалительных цитокинов ДК новорожденных. В отсутствие субпопуляции В1 новорожденные мыши отвечали на TLR-стимуляцию сильнее воспалительным ответом и гибелью. Очевидно, созревание иммунной системы включает приобретение не только механизмов эффективного очищения от патогенов, но и механизмов адекватного регулирования иммунного ответа. Возможно, на каком-то этапе эволюции иммунной системы ауторегуляторных функций врожденного иммунитета оказалось недостаточно для надежного контроля воспалительного ответа и сформировались механизмы негативной регуляции с обратной связью со стороны приобретенного иммунитета [10].

Нуждается в объяснении тот факт, что несмотря на постоянное связывание рецепторами TLRs компонентов комменсалов кишечника в норме не происходит гиперактивации иммунной системы. Было высказано предположение, что развитие в филогенезе приобретенного иммунитета было частично обусловлено необходимостью распознавания и поддержания сообщества полезных для организма комменсалов, поскольку именно в системе приобретенного иммунитета существуют механизмы специфической толерантности, позволяющие конкретным комменсалам выживать [4]. Очевидно, врожденный и приобретенный иммунитет образуют некий гибкий континуум при поддержании микробиоты комменсалов в кишечнике позвоночных.

У безмикробных «germ-free» мышей с дефектом сигналинга от TLRs после введения в желудочно-кишечный тракт *E. coli* спонтанно развивался специфический CD4⁺-зависимый гуморальный ответ. Такую спонтанную активацию Т- и В-лимфоцитов на фоне неспособности врожденного иммунитета обеспечить очищение от бактерий можно рассматривать как компенсаторную. Подобная компенсация дефекта врожденного иммунитета активацией механизмов приобретенного иммунитета описана у детей с врожденным дефектом TLR-сигналинга. Другой вариант ранней мобилизации факторов приобретенного иммунитета под влиянием провоспалительных цитокинов IL-12 и IL-18 представляет активация CD8⁺ Т-лимфоцитов через 15 часов после начала бактериальной инфекции, проявляющаяся продукцией IFN γ . Ранняя мобилизация CD8⁺ Т-лимфоцитов в качестве продуцентов IFN γ особенно важна на ранних этапах антиген-неспецифической защиты от внутриклеточных паразитов.

Помимо негативной регуляции и компенсации врожденного иммунитета, приобретенный иммунитет играет критическую роль в его амплификации (активации) в более поздние сроки

в очаге воспаления или инфекции. Th1 активируют макрофаги при межклеточных контактах и путем секреции $IFN\gamma$. Th2 активируют эозинофилы и тучные клетки путем секреции IL-5 и $IFN\gamma$. Секретируемые В-лимфоцитами антитела активируют каскад белков комплемента, опсонизацию фагоцитоза, цитотоксичность NK и дегрануляцию тучных клеток. Для влияния приобретенного иммунитета на врожденный характерна способность активировать клетки-эффекторы врожденного иммунитета. Так, активированные $CD8^+$ Т-лимфоциты в дополнение к прямым эффекторным функциям способствуют проявлению противоопухолевой активности NK. В результате проявляется кооперация киллеров при элиминации опухолевых клеток, в том числе клеток с низкой экспрессией опухолевых антигенов. $CD4^+$ Т-лимфоциты тоже вносят свой вклад в активацию противоопухолевой активности NK. Продуцируемый Т-лимфоцитами IL-2 активирует NK к продукции $IFN\gamma$. При хроническом воспалении активированные $CD8^+$ Т-лимфоциты способствуют рекрутированию, дифференцировке и активации макрофагов, секретируя хемокины IP-10, MCP-1, RANTES. Тем самым запускается процесс воспаления с усиленной продукцией провоспалительных цитокинов, повышенной экспрессией адгезионных молекул ICAM-1. На модели инфекции, вызванной вирусом *Herpes simplex*, была показана разнонаправленная регуляция врожденного иммунитета под влиянием Treg, которые не только ограничивали развитие воспаления, но и стимулировали ранний протективный ответ на местную вирусную инфекцию, облегчая проникновение защитных клеток врожденного иммунитета в очаг инфекции.

В качестве обобщения результатов описанных выше наблюдений была предложена теория «иммунологической константы отторжения», согласно которой приобретенный иммунитет необходим для опосредованного $IFN\gamma$ привлечения клеток врожденного иммунитета в очаг инфекции или воспаления для завершения отторжения патогена, опухолевых клеток, аллотрансплантата, или для повреждения собственных тканей при аутоиммунных заболеваниях. Нарушения IFN -сигналинга могут служить общим механизмом иммунологических дисфункций при иммунопатологических процессах [7].

Кооперация факторов врожденного и приобретенного иммунитета описана и при реализации иммунологической памяти. Показано, что $CD8^+$ клетки памяти не в состоянии обеспечить очищение от возбудителя при вторичной инфекции без привлечения активированных макрофагов за счет секреции CCL3 хемокинов. Активированные макрофаги секретируют цитокины, привлекающие в очаг вторичной инфекции нейтрофилы с сопутствующей про-

дукцией кислородных радикалов, необходимых для очищения от бактерий. Таким образом вторичный протективный ответ протекает в две стадии: антиген-зависимая реактивация $CD8^+$ клеток памяти, контролирующей активацию клеток врожденного иммунитета, и антиген-независимая реализация антибактериальной активности макрофагов и других клеток врожденного иммунитета.

Проведенный сравнительный анализ литературных данных позволяет заключить, что между врожденным и приобретенным иммунитетом существует взаимная двунаправленная регуляция, в которой сигналы стимуляции сопровождаются негативными антагонистическими сигналами. Врожденный и приобретенный иммунитет образуют единую интегрированную сбалансированную систему защиты от инфекций, связанную тесным взаимодействием, взаимной регуляцией, активацией, супрессией и компенсацией в ходе иммунного ответа. Направление и выраженность этой кооперации регулируется свойствами и концентрацией патоген-ассоциированных молекулярных паттернов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 09-04-00190.

Список литературы

1. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
2. Joffre O., Nolte M., Sporri R., Reis e Sousa C. Inflammatory signals in dendritic cell activation and induction of adaptive immunity // *Immun. Rev.* — 2009. — Vol. 227. — P. 234–247.
3. Manicassamy S., Pulendran B. Modulation of adaptive immunity with Toll-like receptors // *Semin. Immunol.* — 2009. — Vol. 21. — P. 185–193.
4. McFall-Ngai M. Care for the community // *Nature.* — 2007. — Vol. 445, N 7124. — P. 153.
5. Palm N., Medzhitov R. Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity // *Immun. Rev.* — 2009. — Vol. 227. — P. 221–233.
6. Paust S., Gill H., Wang B., Flynn M., Moseman E., Senman B., Szczepanik M., Telenti A., Askenase Ph., Compans R., Andrian U. von. Critical role for the chemokine receptor CXCR6 in NK cell-mediated antigen-specific memory of haptens and viruses // *Nat. Immun.* — 2010. — Vol. 11. — P. 1127–1135.
7. Shanker A. Adaptive control of innate immunity // *Immunol. lett.* — 2010. — Vol. 131. — P. 107–112.
8. Trinchieri G., Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence // *Immunol.* — 2007. — Vol. 7. — P. 179–190.
9. Wood P. *Understanding immunology / 2nd ed.* — United Kingdom: Pearson Education Ltd, 2006. — 300 p.
10. Zhao J., Yang X., Auh S., Kim K., Tang H., Fu Y. Do adaptive immune cells suppress or activate innate immunity? // *Trends Immunol.* — 2008. — Vol. 30, N 1. — P. 8–12.