

Факторы иммуносупрессии при различных патологиях

Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И.

Immunosuppression factors under various pathologies

Churina Ye.G., Novitsky V.V., Urazova O.I.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И.

До недавнего времени казалось очевидным, что супрессирующая функция в иммунной системе обеспечивается одной субпопуляцией Т-лимфоцитов-супрессоров. В настоящее время принято считать, что ключевыми клетками-супрессорами иммунного ответа являются регуляторные Т-клетки (Т-рег). Существуют два основных механизма реализации иммуносупрессии Т-рег: прямой (при непосредственном контакте между клетками) и дистантный (цитокинзависимый). Для супрессии иммунного ответа Т-рег выделяют трансформирующий фактор роста β , интерлейкины-10, -35, интерферон- γ . При этом все большее количество фактов указывает на то, что супрессия иммунного ответа является многокомпонентным процессом. Значительная роль в супрессии иммунного ответа отводится эндокринной системе. До конца не ясными остаются механизмы иммуносупрессии при инфекции, неопластических процессах, воздействии на организм ксенобиотиков.

Ключевые слова: иммуносупрессия, иммунный ответ, Т-рег-клетки.

Until recent time it has seemed obvious that suppressive function in the immune system is provided by one subpopulation of T-lymphocytes-suppressors. At present it is usually considered that regulatory cells (T-reg) are key cells-suppressors of the immune response. There exist two main mechanisms of T-reg immunosuppression realization: direct (when there is direct contact between cells) and distant (cytokine-dependent). For suppression of the immune response T-reg cells produce cytokines with suppression activity: TGF- β , IL-10, IFN- γ , IL-35. Meanwhile the increasing number of facts indicates that suppression of the immune response is a multi-component process. A considerable role in suppression of the immune response is assigned to the endocrine system. However, immunosuppression mechanisms under infection, neoplastic processes and the influence of xenobiotics on the organism are not completely clear.

Key words: immunosuppression, immune response, T-reg cells.

УДК 616-092.19-097:612.017.1

Введение

Иммунная система сформировалась в процессе эволюции для защиты от инфекций, обеспечения индивидуальности и целостности организма, элиминации чужеродных агентов как экзогенной, так и эндогенной природы [5, 13, 40].

Иммунная система характеризуется прежде всего специфичностью ее реакций, спектром специфичности антител и лимфоцитов, а также существованием иммунологической памяти [28]. Уже на ранних стадиях развития происходит супрессия В- и Т-клеток, несущих рецепторы для антигенных детерминант собственного организма (возникает состояние естественной иммунологической толерантности); в результате иммунная система в норме способна отвечать только на

чужеродные антигены. Связывание чужеродного антигена с лимфоцитом вызывает иммунный ответ, направленный против этого антигена. При этом некоторые из лимфоцитов пролиферируют и дифференцируются в клетки памяти, и при вторичном воздействии того же иммуногена иммунный ответ развивается быстрее и оказывается гораздо сильнее (вторичный иммунный ответ). Оптимальный иммунный ответ реализуется только при Т- и В-клеточной кооперации [43].

Генетически детерминированные или врожденные синдромы, характеризующиеся нарушением количества и (или) функциональной активности иммунокомпетентных клеток и неспецифических факторов защиты, приводящие к увеличению частоты инфекций, аутоиммунных, аллергических и опухолевых заболе-

ваний, обозначают как первичные иммунодефициты [9].

Первая форма врожденного иммунодефицита была обнаружена Брутоном в 1952 г. у 8-летнего мальчика, у которого отсутствовали гамма-глобулины в крови. Этот иммунодефицит вошел в литературу под названием агаммаглобулинемии брутоновского типа, который характеризуется неспособностью организма вырабатывать иммуноглобулины. С этого времени началось активное изучение особенностей иммунодефицитов [42].

Вторичные (приобретенные) иммунодефициты имеют более широкое распространение в сравнении с врожденными. Приобретенные иммунодефициты могут быть результатом воздействия факторов окружающей среды и эндогенных субстанций. К факторам, ответственным за индукцию вторичных иммунодефицитов, относятся вредные привычки (курение, алкоголь), неправильное питание, ненормированные физические и умственные нагрузки, стрессорные воздействия, старение организма, опухолевый процесс, действие радиации, высоких и низких температур и др., т.е. факторы, истощающие иммунную систему [29, 32, 38].

Причиной развития иммуносупрессии могут быть некоторые лекарственные препараты. Кортикостероиды и различные противоопухолевые препараты являются наиболее распространенными фармакологическими агентами, индуцирующими иммуносупрессию [29, 35].

Наряду с этим наиболее частой причиной вторичных дефицитов являются инфекционные заболевания различной природы. Многие вирусы индуцируют подавление клеточного звена иммунного ответа. Бактериальные инфекции и системные грибковые заболевания также сопровождаются глубокой иммуносупрессией [8, 10].

Иммуносупрессия может сопровождать и заболевания неинфекционной природы. Чаще всего это связано с эндокринной патологией [9, 41]. Гиперадренокортицизм, дефицит гормона роста, сахарный диабет и гиперэстрогенизм ассоциированы с приобретенными иммунодефицитными болезнями. Гиперадренокортицизм проявляется подавлением иммунных функций вследствие увеличения концентрации в сыворотке крови глюкокортикоидов, тогда как дефицит гормона роста вызывает иммунодефицитное состояние, связанное с торможением созревания Т-лимфоцитов за счет подавления развития тимуса [24, 30]. Пациенты с

сахарным диабетом проявляют предрасположенность к кожным, системным заболеваниям и инфекциям мочеполового тракта, которые могут быть напрямую связаны со снижением концентрации сывороточного инсулина или с гипергликемией. Иммуносупрессивный эффект гиперэстрогенизма опосредуется лейкопенией [15, 44].

Регуляторные Т-клетки и их роль в иммуносупрессии

Феномен супрессии иммунного ответа известен давно, однако его механизмы до сих пор изучены недостаточно. Один из них, как предполагалось ранее, может быть связан со специфическими Т-клетками-супрессорами. Однако в конце 1980-х гг. существование этих клеток было поставлено под сомнение, а на термин «Т-супрессоры» было наложено табу. Лишь в конце 1990-х — начале 2000-х гг. было доказано наличие определенных Т-клеток, которые характеризовались фенотипом $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ и эффективно подавляли иммунный ответ, как это было изначально показано на моделях аутоиммунных заболеваний [39].

$CD4^+CD25^+$ -Т-лимфоциты в иммунных реакциях помимо хелперной способны выполнять супрессорную функцию, блокировать активацию Т-клеток *in vitro*, ограничивать рост других Т-клеток *in vivo*. Данные лимфоциты дифференцируются в тимусе и поступают на периферию, где составляют до 6% мононуклеарных лейкоцитов [26]. Они также известны как регуляторные Т-лимфоциты, или регуляторные Т-клетки (regulatory T cells — T-reg), — центральные регуляторы иммунного ответа. Основная их функция — контролировать силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функций Т-эффекторных клеток ($CD4^+$ - и $CD8^+$ -Т-лимфоцитов) [6].

Foxp3 — транскрипционный фактор, регулирующий активность генов, ответственных за дифференцировку Т-клеток, образование цитокинов и других факторов, участвующих в супрессии иммунного ответа [34]. Несущие его клетки обозначают как $Foxp3^+$ регуляторные Т-клетки ($Foxp3^+$ -T-reg-cells). Кроме того, как уже указывалось выше, важным маркером регуляторных Т-клеток является экспрессия на их поверхности рецептора к интерлейкину (interleukin — IL) 2 — CD25. Помимо этих основных маркеров T-reg на своей мембране экспрессируют CD62L, GITR (глюкокортико-

индуцированный TNF-подобный рецептор), различные изоформы молекулы CD45. Различают следующие типы регуляторных Т-клеток: естественные ($\gamma\delta$ Т-клетки, экспрессирующие маркер CD8 $\alpha\alpha$, NKT-клетки и Т-reg-клетки) и индуцированные (Th3, Tr1, CD8⁺CD28⁻ и Т-reg-клетки). Первые дифференцируются в процессе нормального развития организма в тимусе вне зависимости от антигенной стимуляции, вторые формируются в ходе адаптивного иммунного ответа. Следует отметить, что субпопуляция Т-reg-клеток, имеющая иммунофенотип CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, отнесена и к естественным, и к индуцированным, поскольку кроме антигеннезависимой дифференцировки в тимусе установлена возможность конверсии CD4⁺-Т-хелперов в Т-reg на периферии под влиянием различных факторов [20, 31].

Для супрессии иммунного ответа Т-reg выделяют цитокины: трансформирующий фактор роста (transforming growth factor — TGF) β , IL-10, интерферон (IFN) γ , IL-17, IL-35. Также на своей поверхности они экспрессируют CTLA-4-рецептор (CD152). Существует несколько механизмов супрессии: прямой, при непосредственном контакте между клетками, и дистантный, осуществляющийся на расстоянии, например, через растворимые цитокины. Мишенью действия Т-reg являются как Т-эффекторные клетки, так и дендритные клетки, ответственные за презентацию антигена и активацию Т-клеток. При дистантном механизме цитокины, выделяемые Т-reg, например TGF- β , связываются со своими рецепторами на поверхности Т-эффекторных клеток и ингибируют их активацию, тем самым супрессируя иммунный ответ. Важным иммуносупрессорным механизмом служит захват IL-2 при помощи рецептора CD25 и его секвестрация от эффекторных Т-клеток, что препятствует активации последних после связывания Major histocompatibility complex (МНС) с антигеном, так как известно, что IL-2 является основным аутокринным стимулирующим фактором, поддерживающим дифференцировку и клональную экспансию Т-клеток [37].

Т-reg, взаимодействуя с рецептором CD86 на дендритных клетках при помощи CTLA-4, способны ингибировать активацию дендритными клетками Т-клеток. При прямом механизме супрессии Т-reg взаимодействуют с эффекторными Т-клетками и секретируют гранзим В, проникающий в клетки-мишени через перфори-

ны, образующие поры в мембране. Это приводит к индукции апоптоза Т-клеток и их элиминации [45].

S. Deaglio и соавт. [25] выявили новый специфичный маркер Т-reg — CD39 (ранее CD39 был установлен на активированных В- и NK-лимфоцитах, дендритных клетках и макрофагах). Ученые показали, что CD39 экспрессируется только на CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-Т-reg-лимфоцитах, что позволяет отличать их от остальных субпопуляций Т-клеток. CD39 является мембранной аденозинтрифосфатазой (АТФаза), катализирующей совместно с CD73 превращение внеклеточного АТФ в аденозин. Аденозин позволяет Т-reg подавлять деятельность активированных лимфоцитов, несущих аденозиновый рецептор А2А. Действительно, CD39-нокаутные

Т-reg в сравнении с нормальными Т-reg слабее подавляли пролиферацию эффекторных Т-клеток *in vitro* и были менее эффективны в предотвращении реакции отторжения трансплантата [25].

Иммуносупрессия при бактериальных и грибковых инфекциях

По сравнению с вирусными инфекциями, при которых иммуносупрессивный эффект обычно связан с прямым инфицированием лимфоидных клеток и тканей, механизмы иммуносупрессии при бактериальных инфекциях до конца не изучены.

Инфекционные агенты оказывают самое разнообразное действие на защитные системы хозяина. Наряду со стимуляцией защитных механизмов — системы комплемента, антителообразования, макрофагов и нейтрофилов, клеточного (Т-зависимого) иммунитета — микроорганизмы и паразиты оказывают многообразное повреждающее действие на иммунную систему: индукция стресса, геморрагических реакций (повреждение сосудов), аллергических реакций, аутоиммунитета (вплоть до тяжелых системных поражений), прямой токсический эффект на клетки и ткани, иммунодепрессия, развитие опухолей [9].

Очень часто вторичные повреждения в организме превышают таковые, вызванные непосредственно возбудителем. Многие паразиты и микробы выделяют вещества, обладающие токсическим действием на иммунную систему. Иммуносупрессия при инфекциях может быть общей (подавление чаще Т- или (и) В-клеточного иммунитета), например при кори, лепре, туберкулезе, висцеральном лейшманиозе, или специ-

фической, чаще всего при длительно персистирующих инфекциях [7, 41].

Предполагается, что в ряде ситуаций иммуносупрессия может быть связана с поликлональной активацией В-клеток и (или) активацией клеток с супрессорной активностью. При этом следует отметить, что способностью к поликлональной активации В-клеток обладают антигены многих бактерий (стрепто- и стафилококков, сальмонелл, микобактерий), грибов (кандид), паразитов (плазмодиев, трипаносом). Возбудители практически всех (в особенности хронических) инфекций стимулируют иммуносупрессорные механизмы [22].

Например, при хронических микобактериальных инфекциях у человека, при которых отмечается состояние Т-клеточной анергии, не развивается кожная реакция на туберкулин. При этом лимфоциты не подвергаются трансформации в ответ на стимуляцию фитогемагглютинином (ФГА) *in vitro*, увеличивается число клеток с супрессорной активностью в присутствии растворимого трансформирующего ростового фактора, который препятствует проявлению клеточных реакций [41].

К концу 20-го столетия стало очевидным, что отсутствие ответной реакции лимфоцитов на стимуляцию *in vitro* ассоциируется со многими хроническими заболеваниями инфекционного и неинфекционного происхождения. Лимфоциты в такой ситуации не способны отвечать на митогены в присутствии гомологичной нормальной сыворотки. В других случаях лимфоциты проявляют реакцию, которая возникает при выделении их из аутологичной сыворотки. Иммуносупрессия в этом случае, возможно, связана с действием сывороточных иммунорегуляторных факторов, обладающих супрессорной активностью. Вопрос о причастности этих веществ к иммунному ответу *in vivo* остается не решенным [5, 9].

Гнойно-хирургическая инфекция

У больных с гнойно-хирургической патологией (ГХП) в сыворотке крови повышено содержание медиаторов как с провоспалительной (фактор некроза опухолей α (tumor necrosis factor α — TNF- α)), так и с противовоспалительной (IL-1Ra — рецепторный антагонист IL-1) активностью. Одновременно у больных с ГХП выявлена выраженная иммуносупрессорная активность сывороточных факторов, что в сочетании с трехкратным увеличением соотношения IL-1Ra/TNF- α

свидетельствует о смещении цитокинового баланса преимущественно в сторону противовоспалительных медиаторов. Клинико-иммунологический анализ показал, что у больных с доминирующей супрессорной биоактивностью сыворотки крови нарушения иммунитета чаще имеют комбинированный характер и отличаются наибольшей степенью выраженности. При этом преобладание системных противовоспалительных (иммуносупрессорных) реакций выявляется у 50% пациентов уже на ранних стадиях заболевания, четко ассоциируется с распространенностью и степенью тяжести хирургической инфекции [16].

Иммуносупрессия при сепсисе

При тяжелом сепсисе иммунные дисфункции преимущественно в клеточном звене системы иммунореактивности по патогенетической структуре могут быть охарактеризованы как комбинированный структурно-функциональный Т-лимфоцитарно-монокитарный иммунодефицит. Эти дисфункции формируются на фоне выраженного дисбаланса основных цитокинов, принадлежащих к различным функциональным группам, что в конечном итоге приводит к регуляторной и структурно-функциональной дезинтеграции иммунной системы, а также к ее функциональной недостаточности. Развитие тяжелого сепсиса без иммунной несостоятельности невозможно [14].

Механизмы развития сепсиса включают специфические и неспецифические звенья иммуносупрессии.

Специфическая иммунодепрессия формируется вследствие:

- блокады антигенраспознающих структур иммунокомпетентных клеток избытком антигенов (иммунопаралич);
- уменьшения количества клеток с фенотипом субпопуляций Т- и В- лимфоцитов при прямом их повреждении (некробиоз) и активации запрограммированной клеточной гибели (апоптоз);
- супрессии после активации (для Т-клеток) и блокады (для В-клеток и иммуноглобулинов) бактериальными суперантигенами;
- ареактивности зрелых эффекторных лимфоцитов;
- супрессорных эффектов регуляторных Т-лимфоцитов-хелперов, противовоспалительных цитокинов и

специфических супрессорных факторов в отношении специфических к антигенам лимфоидных клонов.

В основе неспецифической иммунодепрессии лежат:

- супрессорные эффекты неспецифических регуляторных факторов общей активации (глюкокортикоиды, катехоламины, простагландины);

- супрессорные эффекты факторов компенсаторного противовоспалительного ответа (противовоспалительные цитокины, растворимые антагонисты провоспалительных цитокинов, растворимые формы их рецепторов), направленные на различные клетки иммунореактивности;

- иммуносупрессия, противодействующая поликлональной активации лимфоцитов;

- эндотоксиновая толерантность мононуклеарных фагоцитов.

У больных с сепсисом со сниженной Т-клеточной пролиферацией наблюдается увеличение относительного количества $CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов, в том числе $CD4^+$ -клеток с высокой экспрессией молекул $CD25$ ($CD4^+CD25^{high}$). При этом между содержанием $CD4^+CD25^{high}$ -клеток и пролиферативной активностью мононуклеарных клеток (МНК) у больных выявлена обратная корреляционная взаимосвязь. Увеличение доли $CD4^+CD25^{high}$ -клеток ассоциируется с появлением супрессорной активности МНК, которая частично отменяется в присутствии экзогенного IL-2. В свою очередь, истощение $CD25$ -позитивных клеток приводит к усилению пролиферативной активности Т-лимфоцитов. Следовательно, снижение Т-клеточной пролиферации при сепсисе сопряжено с накоплением естественных регуляторных Т-клеток (T-reg) [14].

Наряду с этим есть данные о способности МНК больных опосредовать супрессорную активность через продукцию растворимых факторов, в частности IL-10. Так, у больных отмечается повышенный уровень продукции IL-10 и увеличение доли $CD4^+$ -Т-лимфоцитов с внутриклеточным содержанием IL-10, а нейтрализующие антитела к IL-10 частично отменяют супрессорную активность супернатантов МНК. Данные факты позволяют предположить, что наряду с T-reg важную роль в иммунопатогенезе сепсиса играют также индуцированные супрессорные Т-клетки (Tr1) [14].

Иммуносупрессия при недостатке микроэлементов и витаминов

Роль микроэлементов и витаминов в иммунном ответе очевидна, хотя влияние многих агентов и механизм их действия не всегда ясен. Цинк является наиболее важным микроэлементом, и его связь с летальным признаком А46 (врожденный иммунодефицит) доказана. В дополнение витамин Е и селен играют важную роль в формировании нормального иммунного ответа, а иммуностимулирующее действие витамина Е используется в адьювантах. Собаки, потребляющие в пищу корм с дефицитом витамина Е и селена, имеют выраженные повреждения иммунной системы. Восстановление нормального иммунного ответа происходит в результате применения добавок витамина Е, но не селена [13].

Иммуносупрессия при хронических неинфекционных заболеваниях и новообразованиях

Перечень патологических состояний человека, при которых диагностируется иммунодефицит, является достаточно длинным. Он включает в себя хронические заболевания почек, печени, сахарный диабет, паразитарные инвазии и многие другие. Любые заболевания, связанные с недоеданием (плохим питанием) и кахексией, также ассоциированы с пониженной функцией иммунной системы. Клиницисты должны быть осведомлены об этом, и следует контролировать показатели иммунного статуса при указанных патологиях.

Злокачественные опухоли

Раковые клетки со своей поверхностью постоянно с высокой интенсивностью осуществляют сброс в кровь поверхностных гликофинголипидов (ГСЛ) (особенно ганглиозидов GM2 и GD3). ГСЛ — структурно разнообразный класс молекул, представленных во внешнем монослое плазматических мембран клеток млекопитающих. ГСЛ участвуют в процессах клеточного узнавания, рецепции вирусов, во взаимодействиях типа лиганд — рецептор, в клеточной адгезии и контроле клеточного роста [19].

ГСЛ супрессируют цитотоксичность НК-клеток, тем самым ослабляя противоопухолевый иммунитет, участвуют в запуске апоптоза. Один из механизмов формирования иммуносупрессии у пациентов с онко-

логическими патологиями связывают с взаимодействием свободных ганглиозидов с цитокинами, играющими ключевую роль в формировании Т-клеточного ответа. Перехват только молекул IL-4 (комплекс ГСЛ с интерлейкином неактивен) может приводить к нарушению процессов активации и созревания антиген-презентирующих клеток, в первую очередь дендритных. Это, в свою очередь, отрицательно влияет на запуск системы отбора специфических Т-клеток и секреции цитокинов, обеспечивающих пролиферацию и дифференцировку Т-клеток [19].

Подавление пролиферации лимфоцитов ганглиозидами связывают прежде всего с их непосредственным взаимодействием с IL-2. Основным механизмом, по которому ганглиозиды супрессируют процессы, опосредуемые интерлейкинами, является конкуренция между ганглиозидом и цитокиновым рецептором клетки за связывание интерлейкина.

Важную роль в регуляции иммунного ответа при опухолевой патологии играют CD4⁺CD25⁺-регуляторные Т-клетки, подавляющие как аутоиммунные реакции, так и противоопухолевый иммунитет. Показано, что удаление Т-reg приводит к торможению роста трансплантированных сингенных опухолей у экспериментальных животных. В норме у здоровых доноров число Т-reg составляет 5—10% от общего количества периферических CD4⁺-Т-клеток. У онкологических больных количество Т-reg существенно повышается, особенно при распространенном опухолевом процессе. Имеются данные об увеличении численности CD4⁺CD25⁺-Т-клеток у онкологических больных, иммунизированных ассоциированными с опухолью антигенами [18].

Гормональные нарушения

Убедительные клинические и экспериментальные факты указывают на общее нарушение гуморального и клеточного иммунитета под влиянием травмы или операции. После стресса снижается реакция лимфоцитов на митогены и антигены, ослабевают опосредованная лимфоцитами цитотоксичность и гиперчувствительность замедленного типа, задерживается отторжение кожных лоскутов, уменьшаются реакции антител и активность естественных киллерных клеток [24, 38].

Многие аспекты иммунодефицита, связанные со стрессом, были отнесены на счет известного иммуно-

депрессивного действия кортикостероидов, уровень которых нарастает в этом периоде. Глюкокортикоиды обладают не только лимфолитическим действием, они также угнетают секрецию факторов роста Т-клеток, необходимых для пролиферации активированных антигеном субпопуляций Т-лимфоцитов. Из-за этого угнетается как митогенез, так и продукция IL-1 [29].

Помимо глюкокортикоидов другие гормоны также могут действовать как иммуномодуляторы. Это катехоламины, гормон роста, пролактин и эндогенные опиоиды. Поверхностные адренергические α_1 - и α_2 -рецепторы имеются на макрофагах. Подобно адреналину и норадреналину, эти адренорецепторы оказывают обратное действие на иммунную функцию. Катехоламины угнетают хемотаксис и фагоцитоз, блокируют активность макрофагов в отношении их противоопухолевой и противовирусной функций и подавляют реактивную промежуточную оксигенацию [44].

Иммуносупрессия при воздействии ксенобиотиков

Как механизмы врожденной резистентности, так и иммунитет могут быть существенно подавлены и даже полностью уничтожены действием некоторых отравляющих веществ, промышленных токсинов и экотоксикантов, лекарственных средств. Наряду со структурными повреждениями ксенобиотики могут вызвать функциональные сдвиги со стороны иммунокомпетентных клеток, например изменять их способность к дифференцировке, нарушать экспрессию или рестрицию основного антигенного комплекса тканевой совместимости, ослаблять способность плазматических клеток вырабатывать антитела (главным образом иммуноглобулины (immunoglobulin — Ig) M, G) и т.д. Выявить эти изменения у людей порой бывает очень сложно, а их последствия могут иметь большое значение для состояния здоровья [13].

Свойствами иммуносупрессоров обладают многочисленные ксенобиотики, нарушающие процессы клеточного деления, клеточной дифференцировки, тормозящие синтез белка. К ним, в частности, относятся алкилирующие агенты, аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, антагонисты фолиевой кислоты (антибиотики), кортикостероиды и др.

К числу алкилирующих агентов принадлежат не только отравляющие (сернистый, азотистый, кислород-

ный иприты) и профессиональные вредные (этиленоксид, этиленмин и др.) вещества, но и некоторые лекарственные средства, например циклофосфамид, хлорамбуцил, алкеран, бусульфан и т.д. Вещества этой группы подавляют как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Алкилирующие агенты атакуют протеины и нуклеиновые кислоты клеток, находящихся в любой из фаз клеточного цикла (циклонеспецифические агенты). Результатом повреждения макромолекул (в зависимости от тяжести поражения и клеточной активности) являются: гибель, нарушение деления и созревания иммунокомпетентных клеток и их предшественников, угнетение синтеза антител и медиаторов иммунного процесса. В этой связи иммуноотоксическое действие алкилирующих агентов отмечается при их однократном поступлении в организм в период от 1-х до 15-х сут после воздействия [13, 30].

Наиболее известными иммуносупрессорами — аналогами пуриновых оснований — являются 5-фторурацил, 6-меркаптопурин и азатиоприн. Механизм действия у веществ этой группы практически одинаков. Будучи структурными аналогами естественных метаболитов, лишенными вместе с тем необходимых свойств последних, они блокируют метаболизм биологически активных веществ, замещают их в макромолекулярных комплексах, нарушая функции, выполняемые этими комплексами. В частности, в организме нарушается биосинтез адениловой и гуаниловой кислот, ДНК и РНК, а также процессы, протекающие при участии ферментов, коэнзимами которых являются пуриновые основания. Чувствительными к действию токсикантов являются прежде всего клетки, в которых активизированы процессы синтеза ДНК (репликация) и РНК (транскрипция), т.е. находящиеся в фазе деления и активно синтезирующие белок. В этой связи при интоксикациях веществами этой группы в большей степени страдает клеточный иммунитет. Токсиканты повреждают пролиферирующие лимфоциты. Нарушается также и синтез антител, прежде всего IgG. Максимальный иммуносупрессивный эффект отмечается при их введении через 1—2 дня после действия антигена [13, 30, 33].

Антагонисты фолиевой кислоты (например, метотрексат) угнетают образование тетрагидрофолиевой кислоты в организме, которая необходима для синтеза пуринов, тимидиловой кислоты, некоторых аминокислот. Блок образования тимидиловой кислоты приво-

дит к нарушению биосинтеза ДНК. В этой связи антагонисты фолиевой кислоты действуют на клетки, находящиеся в стадии интенсивной пролиферации, блокируя их размножение [13].

Заключение

Иммунодефициты — одна из главных проблем современной клинической иммунологии. В последние годы накоплены новые данные об отдельных клинических формах вторичных иммунодефицитов, о возможных иммунопатогенетических механизмах их развития, о подходах к диагностике и лечению. Этому способствуют достижения в развитии иммунологии, подведение под нее прочного генетического фундамента, совершенствование иммунологических методов оценки состояния организма на различных этапах онтогенеза.

Еще недавно казалось очевидным, что супрессирующая функция в иммунной системе обеспечивается одной субпопуляцией Т-лимфоцитов-супрессоров. В настоящее время принято считать, что ключевыми клетками — супрессорами иммунного ответа являются регуляторные Т-клетки (T-reg) с супрессорной активностью и их основные субпопуляции, хотя все большее количество фактов указывает на то, что супрессия иммунного ответа является многокомпонентным процессом.

Прежде всего важная роль в подавлении специфических иммунологических механизмов защиты может быть отведена естественным и индуцированным регуляторным Т-клеткам, продуцирующим TGF- β и IL-10 — иммуносупрессорные цитокины, тормозящие пролиферацию антигенстимулированных лимфоцитов и продукцию ими провоспалительных цитокинов.

IFN- γ , продуцируемый Th1-лимфоцитами, супрессирует дифференцировку Th2-клеток, эффекторные реакции эозинофилов, тормозит функцию IgE-продуцирующих клеток и обеспечивает снижение титра IgE в крови при аллергических заболеваниях.

Важная роль в супрессии иммунного ответа на фоне массивной антигенной стимуляции бактериально-токсическими факторами отводится гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе. Глюкокортикоиды снижают продукцию провоспалительных цитокинов Th1, стимулируют апоптоз, увеличивают функциональную активность Th2, T-reg-клеток и продук-

цию ими цитокинов с супрессорной активностью. Патологический характер иммуносупрессии приобретает при сепсисе, который заключается в том, что усиленная индукция Т-рег на периферии и продукция ими цитокинов с супрессорной активностью при септической инфекции может явиться одним из факторов развития бактериально-токсического шока и гибели организма.

Подводя итог вышеизложенному, можно предполагать, что на настоящий момент ключевые молекулярные механизмы иммуносупрессии, лежащей в основе всех иммунодефицитов и большого количества заболеваний как инфекционной, так и иной этиологии, во многом остаются не ясными. Таким образом, представляются актуальными дальнейшие исследования в данном направлении.

В то же время широкое внедрение современных иммунологических методов в клиническую практику даст возможность выявлять осложняющие течение основного заболевания вторичные иммунодефициты на ранних стадиях их формирования.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007—2012 гг.» (ГК № 16.512.11.2046 от 14 февраля 2011 г.).

Литература

1. Бебуришвили А.Г., Пугачёва Л.Л., Михин С.В. Иммунные нарушения и их коррекция при остром панкреатите и гнойном перитоните // Хирургия. 1992. № 7—8. С. 114—118.
2. Бектимиров Т.А. Вирус иммунодефицита человека типа 2 // Вопросы вирусологии. 1990. Т. 35, № 3. С. 180—183.
3. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. М.: Медицина, 1991. 255 с.
4. Букринский М.И. Строение генома и экспрессия генов вируса иммунодефицита человека (обзор иностранной литературы) // Вopr. вирусологии. 1987. Т. 32, № 6. С. 649—656.
5. Верецагин Е.И., Хоценко О.М., Душкин М.И. Энтеральные вакцины, индуцирующие развитие толерантности к вводимому антигену // Цитокины и воспаление. 2008. № 2. С. 24—29.
6. Донецкова А.Д., Шарова Н.И., Литвина М.М. Регуляторные Т-клетки при аллергии у детей // Мед. иммунология. 2008. № 2—3. С. 159—166.
7. Жестков К.Г., Полянский В.А. Клинико-иммунологические параллели при различных формах острого перитонита // Хирургия. 1993. № 5. С. 39—44.

Факторы иммуносупрессии при различных патологиях

8. Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных. М.: Медицина, 1988. 240 с.
9. Иммунология инфекционного процесса / под ред. В.И. Покровского, С.П. Гордиенко, В.И. Литвинова. М.: Медицина, 1993. 306 с.
10. Караулов А.В., Сокурено С.И., Бармотин Г.В. Принципы иммунопрофилактики и иммунотерапии рецидивирующих респираторных заболеваний // Иммунопатология. 2000. № 1. С. 71—73.
11. Кожемякин Л.А., Бондаренко В.Г. Нестабильность генома и СПИД // Биохимия. 1992. Т. 57, № 9. С. 1417—1426.
12. Кузнецов В.П. Система интерферона при ВИЧ-инфекции // Вопросы вирусологии. 1991. Т. 36, № 2. С. 92—96.
13. Кульберг А.Я. Регуляция иммунного ответа. М.: Медицина, 1986. 239 с.
14. Курганова Е.В., Тихонова М.А., Стрельцова Е.И. Регуляторные Т-клетки с супрессорной активностью при хирургическом сепсисе // Мед. иммунология. 2006. Т. 8, № 1. С. 51—60.
15. Хонина Н.А., Дударева А.В., Тихонова М.А. и др. Нарушение механизмов активной иммуносупрессии при беременности, осложненной гестозом // Бюл. СО РАМН. 2003. № 3. С. 73—76.
16. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией // Цитокины и воспаление. 2002. № 1. С. 32—38.
17. Санин А.В. Взаимодействие микоплазм с лимфоретикулярными и сегментоядерными клетками // Науч. докл. высш. школы. Биол. науки. 1978. Т. 12, № 1. С. 16—31.
18. Славина Е.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н. Изменение количества Т-регуляторных лимфоцитов (CD4⁺CD25⁺) у больных раком молочной железы при лечении герцептином // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2006. Т. 141, № 3. С. 338—340.
19. Соколова Ю.В., Сизякина Л.П. Особенности секреции цитокинов и их рецепции в динамике ВИЧ-инфекции // Иммунология. 2007. № 6. С. 27—34.
20. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.
21. Холоденко И.В., Яшунская Я.Ю., Якухина Н.А. Молекулярные механизмы иммуносупрессии Т-лимфоцитов, вызываемой опухолевыми ганглиозидами GM2 и GD3 // Иммунология. 2004. Т. 25, № 3. С. 3—7.
22. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. СПб.: СОТИС, 1993. 363 с.
23. Шарова Н.К., Букринская А.Г. Особенности взаимодействия белков в составе вирионов ВИЧ-1 // Вopr. иммунологии. 1990. Т. 3, № 3. С. 202—206.
24. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунитет беременной женщины. М.; Н. Новгород, 2003. 226 с.
25. Deaglio S., Dwyer K.M., Gao W. et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression // J. Exp. Med. 2007. V. 204. P. 1257—1265.
26. Chen W., Jin W., Hardegen N. Conversion of peripher. al CD4⁺ CD25⁺ naive T cells to CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells by TGF: B induction of transcription factor Foxp3 // J. Exp. Med. 2003. V. 198. P. C1875—C1886.
27. Cole B.C. Role of non RT1 genes in the response of rat lym-

- phocytes to *Mycoplasma arthritidis* T cell mitogen, concanavalin A and phytohemagglutinin // J. Immunol. 1986. V. 136. P. 2364—2369.
28. *Corsini E., Racchi M., Sinforiani E.* Age-related decline in RACK-1 expression in human leukocytes is correlated to plasma levels of dehydroepiandrosterone // J. Leukoc. Biol. 2005. V. 77, № 2. P. 247—256.
29. *Daynes R.A., Araneo B.A.* Contrasting effects of glucocorticoids on the capacity of T cells to produce the growth factors interleukin 2 and interleukin 4 // Eur. J. Immunol. 1989. V. 19. P. 2319—2325.
30. *Daynes R.A., Dudley D.G., Araneo B.A.* Regulation of murine lymphokine production in vivo. Dehydroepiandrosterone is a natural enhancer of interleukin 2 synthesis by helper T cells // Eur. J. Immunol. 1990. V. 20, № 4. P. 793—802.
31. *Gavin M.A., Rasmussen J.P., Fontenot J.D.* Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation // Nature. 2007. V. 445, № 7129. P. 771—775.
32. *Goldman A.I., Carlin B.P., Crane L.R., Launer C.* Response of CD4 lymphocytes and clinical consequences of treatment using ddI or ddC in patients with advanced HIV infection // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. 1996. V. 11, № 2. P. 161—169.
33. *Haubrich R.H., Flexner C., Lederman M.M., Hirsch M.* A randomized trial of the activity and safety of Ro 24-7429 (Tat antagonist) versus nucleoside for human immunodeficiency virus infection. // J. Infect. Dis. 1995. V. 172, № 5. P. 1246—1252.
34. *Hori S., Nomura T., Sakaguchi S.* Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 // Science. 2003. V. 299. P. C1057—C1061.
35. *Inserra P.* Modulation of cytokine production by dehydroepiandrosterone (DHEA) plus melatonin (MLT) supplementation of old mice // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1998. V. 218, № 1. P. 76—82.
36. *Jacobsen H., Hanggi M., Ott M., Duncan I.B.* In vivo resistance to a human immunodeficiency virus type 1 proteinase inhibitor: mutations, kinetics, and frequencies // J. Infect. Dis. 1996. V. 173, № 6. P. 1379—1387.
37. *Kasprowicz D.J., Smallwood P.S., Tyznik A.J., Ziegler S.F.* Scurfin (FoxP3) controls T-dependent immune responses in vivo through regulation of CD4⁺ T cell effector function // J. Immunol. 2003. V. 171. P. C1216—C1223.
38. *Knoferl M.W., Angele M.K., Catania R.A.* Immunomodulatory effects of dehydroepiandrosterone in proestrus female mice after traumahemorrhage // J. Appl. Physiol. 2003. V. 95, № 2. P. 529—535.
39. *Maloy K.J., Salaun L., Cahill R.* CD4⁺ CD25⁺ TR cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms // J. Exp. Med. 2003. V. 197. P. 111—119.
40. *Matthiesen L., Berg G., Ernerudh J., Hakansson L.* Lymphocyte subsets and mitogen stimulation of blood lymphocytes in normal pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. 1996. V. 35, № 2. P. 70—79.
41. *Mims A.C., Nigel J.D., Anthony N., John S.* Pathogenesis of Infectious Disease. London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokio, Toronto, 1995. 320 p.
42. *Raghupathy R.* Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm // Semin. Immunol. 2001. V. 13. P. 219—227.
43. *Schifito G., McDermott M.P., Evans T.* Autonomic performance and dehydroepiandrosterone sulfate levels in HIV-1-infected individuals: relationship to TH1 and TH2 cytokine profile // Arch. Neurol. 2000. V. 57, № 7. P. 1027—1032.
44. *Szekeres-Bartho J., Baraconyi A., Par G.* Progesterone as an immunomodulatory molecule // Int. Immunopharmacol. 2001. V. 1, № 6. P. 1037—1048.
45. *Tang Q., Bluestone J.A.* The Foxp3⁺ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. // Nat. Immunol. 2008. V. 9, № 3. P. 239—244.

Поступила в редакцию 15.05.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

Сведения об авторах

Е.Г. Чурина — канд. мед. наук, докторант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

В.В. Новицкий — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

О.И. Уразова — д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Чурина Елена Георгиевна, тел. 8-913-806-0700, e-mail: lena1236@yandex.ru