

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к третьему изданию. . . . .	12
<b>«Часть I Структура и функции иммунной системы»</b>	
Глава 1. Определение биологического явления «иммунитет»	15
1.1. Введение в предмет . . . . .	15
1.2. История иммунологии . . . . .	21
1.3. Определение понятия «иммунитет» . . . . .	66
1.3.1. Место иммунитета среди других биологических механизмов защиты от повреждений. Физиологические функции иммунной системы . . . . .	66
1.4. Антигены. . . . .	79
1.5. Общая теория иммунитета. «Формула» иммунного ответа	82
Глава 2. Анатомия и цитология иммунной системы . . . . .	87
2.1. Органы, ткани и клетки иммунной системы. . . . .	87
2.2. Гемопоэз и лимфопоэз . . . . .	90
2.3. Тимус . . . . .	96
2.4. Лимфатические узлы . . . . .	99
2.5. Селезенка . . . . .	102
2.6. Печень . . . . .	103
2.7. Неинкапсулированная лимфоидная ткань слизистых оболочек. Иммунные подсистемы слизистых оболочек, кожи и других тканей. . . . .	105
Глава 3. Доиммунные биологические механизмы резистентности к инфекциям и иным повреждениям (innate nonspecific defences, или innate immunity.— «врожденный иммунитет») . . . . .	111
3.1. Биологические функции доиммунных (неспецифических) механизмов защиты от повреждений . . . . .	111
3.2. Рецепторы распознавания «чужого». Лиганды и рецепторы доиммунных механизмов защиты от инфекций (innate defences) . . . . .	115
3.2.1. TOLL-подобные рецепторы (TLRs) . . . . .	116
3.2.2. Цитозольные внутриклеточные первичные рецепторы для патогенов (первичные сенсоры) . . . . .	126

3.2.3.	Гуморальные рецепторы для патогенов . . . . .	128
3.2.4.	Рецепторы, обеспечивающие фагоцитоз лигандов . . . . .	131
3.2.5.	Некоторые клетки млекопитающих — исполнители неспецифической резистентности к инфекциям . . . . .	133
3.2.6.	Эффекторные механизмы инактивации микробных патогенов . . . . .	140
3.2.7.	Взаимосвязь доиммунных механизмов распознавания патогенов и реакций на них с иммунным ответом . . . . .	142
3.3.	Система комплемента . . . . .	144
3.4.	Белки острой фазы . . . . .	155
3.5.	Фагоцитоз . . . . .	155
3.6.	Эндогенные пептиды-антибиотики . . . . .	161
3.7.	Интерфероны I и III типов . . . . .	163
3.8.	Сравнительная характеристика доиммунных («врожденный иммунитет») и иммунных защитных механизмов . . . . .	164
<b>Глава 4. Антитела. В-лимфоциты . . . . .</b>		<b>169</b>
4.1.	Антитела . . . . .	169
4.2.	Структура молекул иммуноглобулинов . . . . .	171
4.3.	Биохимические свойства иммуноглобулинов . . . . .	173
4.4.	Гены иммуноглобулинов . . . . .	179
4.5.	Изотипы, аллотипы и идиотипы иммуноглобулинов . . . . .	189
4.6.	Дифференцировка В-лимфоцитов (лимфопоз) . . . . .	191
4.7.	Рецептор В-лимфоцитов для антигена и корцепторный комплекс . . . . .	205
4.8.	Конститутивные иммуноглобулины (нормальные антитела) . . . . .	212
4.9.	Суперантигены для В-лимфоцитов . . . . .	213
<b>Глава 5. Т-лимфоциты. Главный комплекс гистосовместимости . . . . .</b>		<b>215</b>
5.1.	Строение рецептора Т-лимфоцитов для антигена (TCR) . . . . .	217
5.2.	Гены $\alpha$ - и $\beta$ -цепей рецептора Т-лимфоцита для антигена . . . . .	220
5.3.	Корцепторные молекулы Т-лимфоцитов — CD4 и CD8 . . . . .	224
5.4.	Дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе. Позитивная и негативная селекция тимоцитов . . . . .	226
5.5.	Дифференцировка innate-like $T\alpha\beta$ -лимфоцитов в тимусе . . . . .	235
5.6.	Главный комплекс гистосовместимости . . . . .	241
5.7.	Механизмы образования комплексов пептидов-антигенов с молекулами главного комплекса гистосовместимости . . . . .	247
5.8.	Суперантигены для Т-лимфоцитов . . . . .	251
5.9.	Генетический полиморфизм главного комплекса гистосовместимости . . . . .	252
5.10.	Неклассические антигенпредставляющие молекулы . . . . .	255
5.11.	Т-лимфоциты с рецептором $\gamma\delta$ для антигена ( $T\gamma\delta$ ) . . . . .	257
5.12.	Субпопуляции нормальных киллеров . . . . .	259
<b>Глава 6. Активация и ингибция лимфоцитов (возбуждение и торможение в иммунной системе) . . . . .</b>		<b>264</b>
6.1.	Общие молекулярные механизмы проведения сигналов внутрь клеток . . . . .	264
6.1.1.	Проведение сигналов с рецепторов лимфоцитов для антигенов — TCR и BCR . . . . .	268

6.1.2.	Проведение сигналов с TOLL-подобных рецепторов (TLRs), распознающих продукты микробных патогенов или некие эндогенные лиганды . . . . .	275
6.1.3.	Проведение сигналов с рецепторов к хемокинам из семейства 7-членных трансмембранных «гармошек» . . . . .	277
6.1.4.	Проведение сигналов с рецепторов для цитокинов . . . . .	279
6.1.5.	Рецепторы семейства Notch . . . . .	280
6.2.	Ингибирующие рецепторы . . . . .	282
6.3.	Апоптоз — гибель клетки «изнутри» с участием предназначенных для этого собственных ферментов и факторов, ими управляющих . . . . .	285
<b>Глава 7. Иммунный ответ . . . . .</b>		<b>293</b>
7.1.	Определение понятия «иммунный ответ». Этапы иммунного ответа . . . . .	293
7.2.	Взаимодействия клеток в иммунном ответе . . . . .	301
7.2.1.	Молекулы межклеточной адгезии! . . . . .	302
7.2.2.	Дендритные клетки — антигенприносящие и антигенпредставляющие клетки . . . . .	307
7.2.3.	Цитокины . . . . .	316
7.2.3.1.	Хемокины . . . . .	321
7.2.3.2.	Рецепторы для цитокинов . . . . .	325
7.2.3.3.	Биологические свойства пар цитокин — клетка-мишень . . . . .	328
7.2.4.	Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов в лимфоидной ткани с участием клеток стромы, включая FDC . . . . .	347
7.3.	Тимуснезависимые антигены . . . . .	351
7.4.	Субпопуляции иммунных Т $\alpha\beta$ -лимфоцитов. Иммунное «отклонение» CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоцитов . . . . .	353
7.4.1.	История вопроса. Определения . . . . .	353
7.4.2.	Факторы, определяющие терминальную дифференцировку иммунных CD4 <sup>+</sup> Т4-лимфоцитов (immune deviation — «иммунное отклонение») . . . . .	359
7.4.3.	Субпопуляция(и) иммунных CD4 <sup>+</sup> Т4-лимфоцитов, продуцирующих IL-17—Th17 . . . . .	362
7.5.	Супрессия иммунного ответа . . . . .	362
7.6.	Иммунологическая память . . . . .	367
7.7.	Иммунологическая толерантность . . . . .	373
7.8.	Отторжение трансплантата . . . . .	386
7.8.1.	Минорные антигены гистосовместимости . . . . .	389
7.8.2.	Иммунологически привилегированные места в организме . . . . .	391
7.9.	Реакция «трансплантат против хозяина» — РТПХ (GVHD — graft-versus-host disease) . . . . .	392
7.10.	Иммунологические отношения матери и плода . . . . .	393
7.11.	Иммунная система и опухоли . . . . .	395
<b>Глава 8. Эффекторный механизм иммунитета . . . . .</b>		<b>400</b>
8.1.	Антителозависимые механизмы иммунитета . . . . .	405
8.1.1.	Fc-рецепторы . . . . .	405
8.1.2.	Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦТ) . . . . .	407

8.1.3.	Сосудистые и миоконстрикторные реакции, опосредованные медиаторами тучных клеток и базофилов. Гиперчувствительность немедленного типа . . . . .	409
8.1.4.	Реликтовые свойства антител . . . . .	414
8.2.	Т-лимфоцитзависимые / антителонезависимые эффектор-ные механизмы иммунитета . . . . .	415
8.2.1.	Цитотоксические Т-лимфоциты (перфорингранзи-мовые киллеры) . . . . .	416
8.2.2.	Другие механизмы лимфоцитарной цитотоксичности . . . . .	418
8.2.3.	Гиперчувствительность замедленного типа . . . . .	419
8.2.4.	Эффекторные механизмы работы нормальных килле-ров . . . . .	423

Глава 9.	<b>Взаимосвязи иммунной системы с нервной и эндокрин-ной системами</b> . . . . .	428
9.1.	Иммуотропные эффекты глюкокортикоидных гормонов . . . . .	432
9.2.	Роль мозгового вещества надпочечников в работе иммунной системы . . . . .	433
9.3.	Эффекты нейромедиаторов и нейропептидов в отношении воспалительных процессов и иммунного ответа . . . . .	433

## Часть II

### Иммунная система и патология

Глава 10.	<b>Классификация патологических процессов с участием иммунной системы</b> . . . . .	436
Глава 11.	<b>Первичные (врожденные) иммунодефициты</b> . . . . .	443
11.1.	Тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД) . . . . .	450
11.2.	Первичные иммунодефициты с преобладанием дефектов в антителопродукции . . . . .	454
11.3.	Синдромы комбинированных пороков развития с иммуно-дефицитными компонентами . . . . .	461
11.4.	Болезни, связанные с нарушением регуляторных взаимо-действий в иммунной системе (синдромы иммунной дисрегу-ляции) . . . . .	464
11.5.	Синдромы, при которых нарушены процессы образования и транспортировки везикул или ключевых компонентов их содержимого . . . . .	467
11.6.	Болезни, связанные с дефектами фагоцитов . . . . .	470
11.7.	Дефекты в генах первичных рецепторов для патогенов и ге-нах их сигнальпроводящих или эффекторных механизмов (первичные дефекты «врожденного иммунитета») . . . . .	472
11.8.	Болезни связанные с дефицитом компонентов комплемента . . . . .	474
Глава 12.	<b>Вторичные иммунодефициты</b> . . . . .	478
12.1.	Этиологические факторы . . . . .	479
12.2.	Синдром хронической усталости . . . . .	481
12.3.	Вич-инфекция. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) . . . . .	481
12.3.1.	Этиология . . . . .	484
12.3.2.	Молекулярная биология ВИЧ. Проникновение виру-са в клетку. Внутриклеточное «приживание» вируса . . . . .	485

12.3.3. Изменчивость ВИЧ. Субтипы ВИЧ-1 . . . . .	502
12.3.4. ВИЧ-2 (HIV-2). . . . .	506
12.3.5. Клиническая картина ВИЧ-1 инфекции . . . . .	506
12.3.5.1. Острая ВИЧ-инфекция. Раннее поражение лимфоидной ткани слизистых оболочек . . . . .	506
12.3.5.2. Индикаторные болезни при ВИЧ-инфекции . . . . .	511
12.3.6. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции . . . . .	517
12.3.7. Лечение собственно ВИЧ-инфекции, сопутствующих индикаторных болезней и коррекция «синдрома им- мунного восстановления» . . . . .	524
12.3.8. Риск внутрибольничного «обмена» вирусом иммуно- дефицита между персоналом и пациентами . . . . .	533
<b>Глава 13. Аутоиммунные болезни и болезни с синдромами имму- ного воспаления . . . . .</b>	<b>536</b>
13.1. Этиология и патогенез аутоиммунной патологии . . . . .	536
13.2. Заболевания эндокринных желез . . . . .	544
13.3. Заболевания желудочно-кишечного тракта . . . . .	546
13.4. Гепатиты . . . . .	549
13.4.1. Вирусные гепатиты . . . . .	549
13.4.2. Аутоиммунные заболевания печени . . . . .	556
13.5. Заболевания крови . . . . .	560
13.6. Заболевания нервной системы с компонентом иммунного воспаления . . . . .	567
13.7. Ревматоидный артрит . . . . .	570
13.8. Первичные системные васкулиты . . . . .	572
<b>Глава 14. Аллергические болезни . . . . .</b>	<b>579</b>
14.1. Определение терминов . . . . .	579
14.2. Аллергены . . . . .	582
14.3. Замедленные реакции гиперчувствительности . . . . .	584
14.4. Примеры аллергических заболеваний . . . . .	586
14.4.1. Аллергический ринит . . . . .	588
14.4.2. Бронхиальная астма . . . . .	588
14.4.3. Атопический дерматит . . . . .	595
14.4.4. Системная анафилаксия . . . . .	596
14.4.5. Пищевая аллергия . . . . .	599
14.4.6. Крапивница и ангиоэдема . . . . .	601
14.4.7. Аллергические и неаллергические реакции на лекар- ственные средства . . . . .	606
<b>Глава 15. Иммуотронная терапия . . . . .</b>	<b>614</b>
15.1. Заместительная терапия . . . . .	614
15.2. Введение высокоспецифичных экзогенных антител лечеб- ного назначения . . . . .	616
15.3. Иммунодепрессивная терапия . . . . .	622
15.4. Вакцинация . . . . .	627
15.5. Иммуномодуляторы . . . . .	630
15.6. Антибактериальные и противовирусные лекарственные средства . . . . .	633
15.7. Системная адаптация . . . . .	633

## Приложение

Избранные методы исследования в иммунологии: клонирование и иммуноанализы . . . . .	634
I. Клонирование . . . . .	635
I.1. Клонирование животных . . . . .	635
I.1.1. Инбредные линии мышей . . . . .	635
I.1.2. Клонирование организмов путем пересадки ядра соматической клетки в яйцеклетку . . . . .	636
I.2. Клонирование клеток. Получение гибридом . . . . .	637
I.3. Клонирование генов. Полимеразная цепная реакция (ПЦР). . . . .	640
I.4. Трансгенные мыши . . . . .	642
I.5. Генетический нок-аут/нок-ин (knock-out/knock-in), или направленный мутагенез. . . . .	643
II. Методы иммуноанализов . . . . .	647
II.1. Прямые иммуноанализы . . . . .	650
II.2. Непрямые иммуноанализы. . . . .	653
II.3. Метод ELISPOT . . . . .	655
III. Примеры биологических тестов для анализа активности цитокинов в культурах клеток <i>in vitro</i> . . . . .	657
IV. Анализ антигенсвязывающих свойств Т-клеточного рецептора с помощью «тетрамерных комплексов» на проточном микроцитофлуориметре (Tetramer analysis) . . . . .	658
Таблица CD-маркеров . . . . .	660
Содержание иммуноглобулинов в периферической крови здоровых людей разных возрастов . . . . .	730
Цитологическая формула крови в норме . . . . .	730
Содержание лимфоцитов с разными мембранными маркерами в периферической крови здоровых взрослых людей. . . . .	731
Содержание Т-, В- и NK-лимфоцитов у детей разного возраста . . . . .	732
Словарь терминов . . . . .	733
Рекомендуемая литература . . . . .	750

## ПРЕДИСЛОВИЕ К ТРЕТЬЕМУ ИЗДАНИЮ

---

После публикации второго издания нашего учебника прошло более 8 лет. Третье издание дополнено и существенно обновлено. При этом нам удалось сохранить то, что называют принципиальной концепцией. К названию книги добавлен подзаголовок «норма и патология». Увеличение конкретной информации о молекулах и клетках ценно не только как таковое, а фактические данные будут обновляться непрерывно. Эта информация служит целям:

- во-первых, показать чрезвычайную сложность устройства иммунной системы, что должно способствовать смирению человеческой гордыни по переделыванию природы;
- во-вторых, аргументировать наши основные выводы, чтобы они не выглядели как умозрительные заявления.

Мы сформулировали «общую теорию иммунитета», потому что пришло время (мы не приписываем себе ее открытие) — она «лежит на поверхности». Пожалуй, нашей «новеллой» являются лишь анализ и синтез знаний о функционировании иммунной системы в условиях физиологической нормы и разграничение нормального физиологического непрерывного функционирования и того, что принято называть *иммунным ответом* — ответом всегда на тот или иной повреждающий фактор внешней среды, т. е. в условиях патологии.

На наш взгляд, заслуживает особого внимания глава, посвященная истории иммунологии. История развития научных знаний позволяет понять суть предмета гораздо лучше, чем самые новейшие статьи. Мы старались показать непротиворечивость части I «Структура и функции иммунной системы» и части II «Иммунная система и патология». Таким образом, специалисты по молекулярной иммунологии могут заглянуть в часть II издания и поискать там клиническую иллюстрацию положений молекулярной иммунологии. Практикующие врачи, напротив, в части I могут найти некоторые разъяснения относительно известных им патологических процессов.

Клинический материал выверен до надежному, с нашей точки зрения, руководству по клинической медицине «Сес'l Medicine, 23<sup>rd</sup> edition». Желает успешно приобретения к фундаментальной и клинической иммунологии и студентам, и научным сотрудникам, и опытным докторам. Надеемся, что наша работа послужит сохранению здоровья всех людей и в первую очередь населения нашей страны.

**Авторы**