

Содержание

Предисловие к изданию на русском языке	6
Предисловие к изданию на английском языке	7
Авторы	9
Международный редакционный совет	13
Редакторы и переводчики издания на русском языке	15
Благодарности	16
Как пользоваться книгой	18
Список сокращений и условных обозначений	21
1. Клиническая иммунология	23
С.Е. Маршалл, С.Л. Джонстон (<i>S.E. Marshall, S.L. Johnston</i>)	
2. Здоровье населения и эпидемиология	71
Х. Кэмпбелл, Д.А. Мак-Аллистер (<i>H. Campbell, D.A. McAllister</i>)	
3. Экологическая медицина	83
М. Байерс (<i>M. Byers</i>)	
4. Общие вопросы инфекционных заболеваний	99
Дж.А.Т. Сандо, Д.Х. Докрелл (<i>J.A.T. Sandoe, D.H. Dockrell</i>)	
5. Инфекционные болезни	147
Д.Х. Докрелл, С. Сундар, Б.Дж. Ангус (<i>D.H. Dockrell, S. Sundar, B.J. Angus</i>)	
6. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, и синдром приобретенного иммунодефицита	289
Дж. Маартенс (<i>G. Maartens</i>)	
7. Инфекции, передающиеся половым путем	323
Дж.Р. Скотт (<i>G.R. Scott</i>)	
8. Отравления и передозировки	347
С.Х.Л. Томас (<i>S.H.L. Thomas</i>)	
9. Укусы ядовитых животных	379
Дж. Уайт (<i>J. White</i>)	
10. Острые и неотложные состояния	397
В.Р. Таллентир, М.Дж. Мак-Мэхон (<i>V.R. Tallentire, M.J. MacMahon</i>)	

С.Е. Маршалл, С.Л. Джонстон

Редакторы — Н.В. Чичкова, Е.А. Сон

Переводчик — Е.А. Окишева

1

Клиническая иммунология

Функциональная анатомия и физиология 24

Врожденная иммунная система 25

Адаптивная иммунная система 32

Воспалительный ответ 37

Острое воспаление 37

Хроническое воспаление 38

Лабораторные признаки воспаления 38

Клиническая картина иммунных заболеваний 40

Рецидивирующие инфекции 40

Интермиттирующая лихорадка 42

Анафилактическая реакция 43

Иммунодефицит 46

Первичная недостаточность фагоцитов 46

Первичные иммунодефициты с дефектом в системе комплемента 47

Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител 48

Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью Т-лимфоцитов 50

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром 52

Вторичные иммунодефициты 52

Периодические синдромы 53

Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь) 53

Метилмалоновая ацидурия (дефицит метилмалонил-КоА-мутазы) 53

Периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли 53

Амилоидоз 54

Патофизиология 54

Клиническая картина 55

Лабораторные и инструментальные исследования 55

Лечение 55

Аутоиммунные заболевания 55

Патофизиология 55

Клиническая картина 56

Лабораторные и инструментальные исследования 57

Лечение 58

Аллергические заболевания 59

Патофизиология 59

Клиническая картина 60

Диагностика 61

Лабораторные и инструментальные исследования 61

Лечение 62

Ангионевротический отек 63

Патофизиология 63

Клиническая картина 63

Лабораторные и инструментальные исследования 63

Лечение 63

Наследственный ангионевротический отек 65

Приобретенный дефицит ингибитора С1 65

Трансплантация и отторжение трансплантата 66

Отторжение трансплантата 66

Лабораторные и инструментальные исследования 67

Осложнения иммуносупрессии после трансплантации 67

Донорство органов 68

Иммунология опухоли 68

Дополнительная информация 69

Иммунная система развилась в ходе эволюции для выявления и уничтожения патогенных микроорганизмов при минимальном повреждении тканей собственного организма. Хотя издревле было известно, что выздоровление от инфекционного заболевания часто приводит к обретению защиты от него, существование иммунной системы как функционального объекта не признавалось до конца XIX в. Совсем недавно стало ясно, что иммунная система не только защищает организм от инфекции, но и регулирует восстановление тканей после травмы, а при нарушении ее функции развиваются реакции, которые могут привести к аутоиммунным и аутовоспалительным заболеваниям. Дисфункция или дефицит иммунного ответа способны вызвать широкий спектр заболеваний, которые могут поражать любую систему органов.

Цель этой главы — дать общее представление об иммунной системе и ее участии в развитии различных заболеваний у человека, а также о воз-

можностях воздействия на нее в целях достижения терапевтического эффекта. После обзора основных компонентов иммунного ответа следуют разделы, иллюстрирующие клиническую картину наиболее распространенных форм иммунной дисфункции: иммунодефицита, воспаления, аутоиммунных реакций и аллергии. Более подробное обсуждение отдельных заболеваний приводится в соответствующих главах этой книги, посвященных отдельным органам.

Функциональная анатомия и физиология

Иммунная система состоит из сложно взаимосвязанной сети лимфоидных органов, клеток и белков, имеющих четкое стратегическое расположение в целях защиты организма от инфекций (рис. 1.1). Иммунную защиту обычно подразделяют на врож-

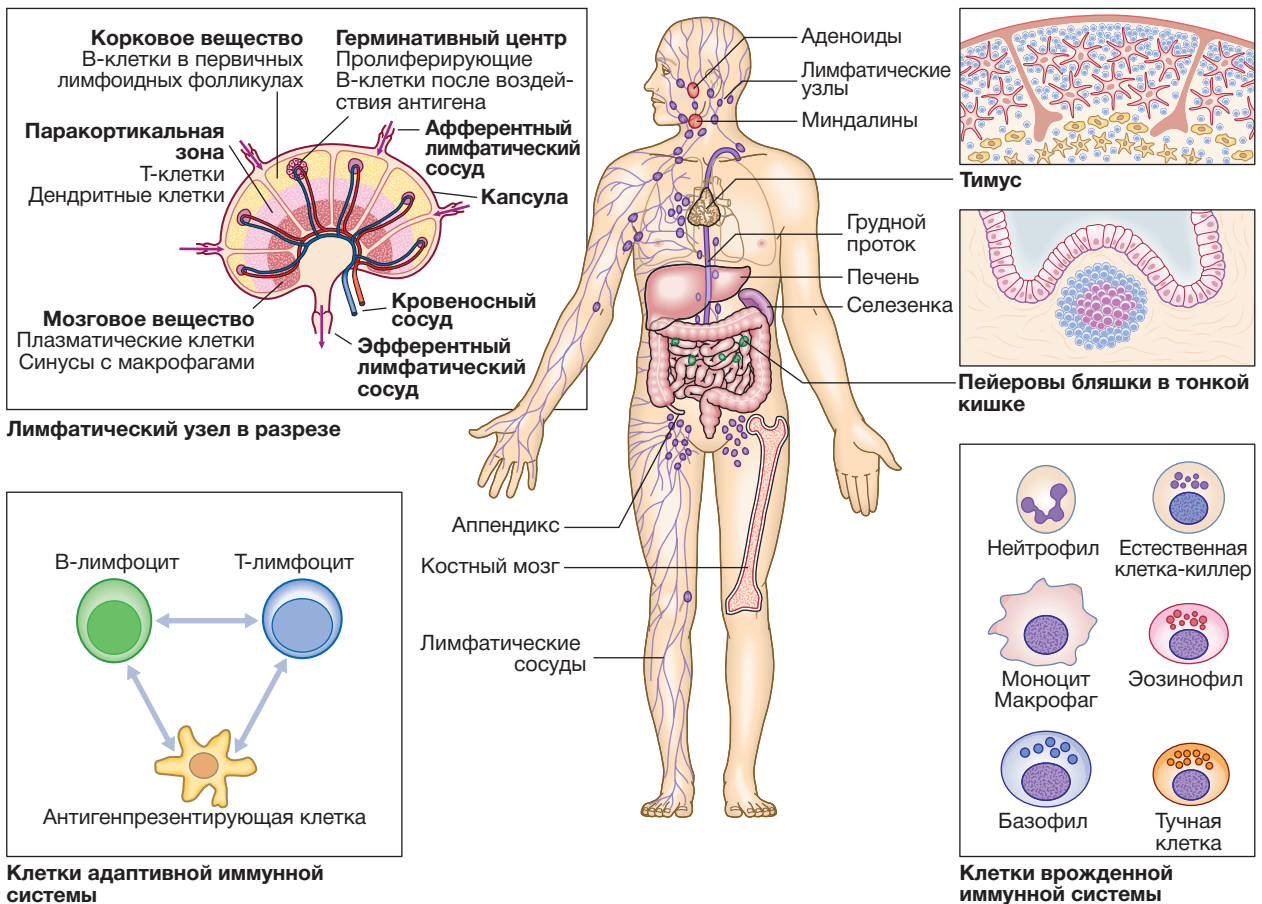


Рис. 1.1. Анатомия иммунной системы

денный иммунный ответ, который обеспечивает немедленную защиту от возбудителя, и адаптивный, или приобретенный, иммунный ответ, для формирования которого необходимо определенное время. Вместе с тем адаптивный, или приобретенный, иммунный ответ обеспечивает высокую специфичность и длительную защиту организма.

Врожденная иммунная система

Врожденная защита от инфекции включает анатомические барьеры, фагоциты, растворимые молекулы, такие как белки комплемента и острой фазы, и естественные клетки-киллеры. Врожденная иммунная система распознает общие микробные структуры, присутствующие в тканях организмов, не относящихся к млекопитающим, и может быть мобилизована в течение нескольких минут. Специфический стимул будет вызывать практически идентичные ответы у разных индивидуумов, в отличие от адаптивных ответов антител и Т-клеток, которые у них существенно различаются.

Физические барьеры

Плотно соединенные кератиноциты кожи физически ограничивают колонизацию микроорганизмами. Гидрофобные жиры, выделяющиеся сальными железами, дополнительно отталкивают воду и микроорганизмы, а рост последних подавляется низким рН кожи и низким давлением кислорода. Пот также содержит лизоцим (фермент, который разрушает структурную целостность бактериальных клеточных стенок), аммиак, обладающий антибактериальными свойствами, и несколько противомикробных пептидов, таких как дефензины. Точно так же слизистые оболочки дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей являются защитным физическим барьером для инфекции. Секретируемая слизь захватывает попадающие на нее патогенные микроорганизмы, а иммуноглобулин (Ig) А, синтезируемый адаптивной иммунной системой, предотвращает прикрепление бактерий и вирусов к эпителиальным клеткам и их проникновение внутрь. Как и в коже, лизоцим и противомикробные пептиды в слизистых оболочках непосредственно уничтожают попадающих в организм возбудителей, а лактоферрин вызывает у бактерий голодание, связанное с отсутствием железа. В дыхательных путях реснички эпителия непосредственно задерживают патогенные микроорганизмы и способствуют их удалению со слизью,

выделяющейся при чиханье и кашле. В желудочно-кишечном тракте соляная кислота и амилаза слюны химически уничтожают бактерии, в то время как нормальная перистальтика и вызванная рвота или диарея помогают очищать организм от попавших в него микроорганизмов.

Микробиом, состоящий из эндогенных комменсальных бактерий, обеспечивает дополнительную постоянную защиту от инфекций. Приблизительно 10^{14} бактерий обычно находятся на эпителиальных поверхностях в симбиозе с человеческим организмом. Они конкурируют с патогенными микроорганизмами за ограниченные ресурсы, включая пространство и питательные вещества, включая жирные кислоты и бактериолизины, которые ингибируют рост многих патогенных микроорганизмов. Кроме того, недавние исследования показали, что комменсальные бактерии помогают формировать иммунный ответ, индуцируя специфические регуляторные Т-клетки в кишечнике. Эрадикация нормальной микрофлоры антибиотиками широкого спектра действия обычно приводит к развитию оппортунистической инфекции, вызванной такими микроорганизмами, как *Clostridium difficile*, которые быстро колонизируют незащищенную экологическую нишу.

Эти конститутивные барьеры очень эффективны, но, если внешняя защита нарушена появлением раневой поверхности или патогенным микроорганизмом, происходит активация специфических растворимых белков и клеток врожденной иммунной системы.

Фагоциты

Фагоциты («поедающие клетки») — это специализированные клетки, которые поглощают и убивают микроорганизмы, удаляют остатки клеток и инфекционных возбудителей и образуют воспалительные молекулы, которые регулируют другие компоненты иммунной системы. К ним относятся нейтрофилы, моноциты и макрофаги, и они особенно важны для защиты от бактериальных и грибковых инфекций. Фагоциты экспрессируют широкий спектр поверхностных рецепторов, включая рецепторы опознавания паттерна (*pattern recognition receptors* — PRR), которые распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (*pathogen-associated molecular patterns* — PAMP) на патогенных микроорганизмах, позволяя их идентифицировать. PRR включают Toll-подобные

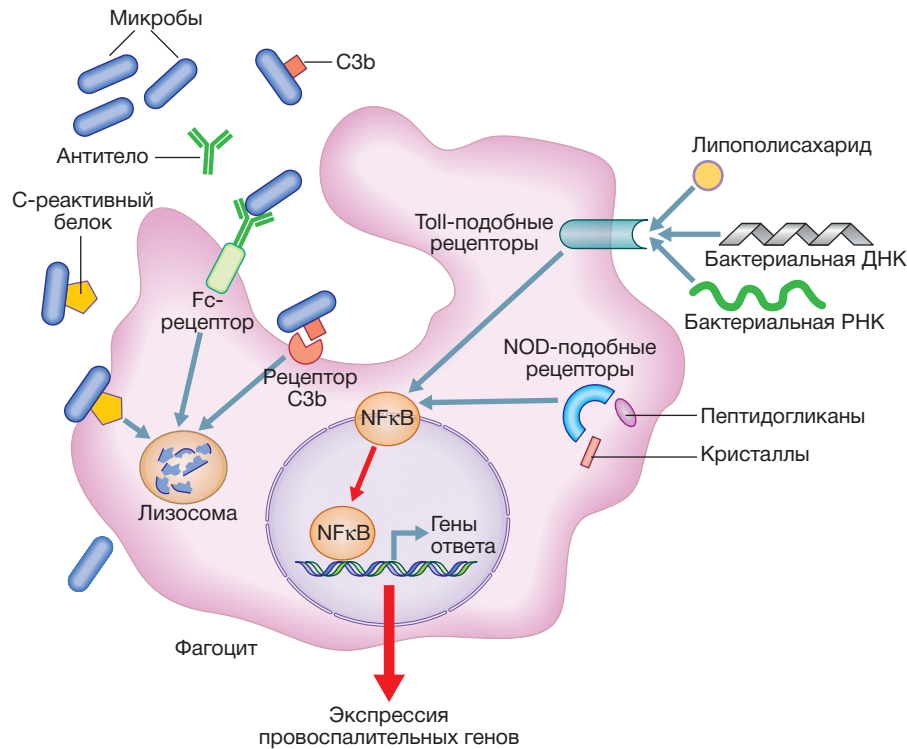


Рис. 1.2. Фагоцитоз и опсонизация. Фагоцитоз микроорганизмов может усиливаться несколькими опсонинами, такими как С-реактивный белок, антитела и фрагменты комплемента, например С3b, которые увеличивают способность фагоцитарных клеток поглощать микроорганизмы и уничтожать их. Фагоциты также распознают такие компоненты микроорганизмов, как липополисахарид, пептидогликаны, ДНК и РНК, в совокупности называемые патоген-ассоциированными молекулярными паттернами. Они активируют рецепторы опознавания паттерна, такие как Toll-подобные рецепторы и рецепторы, подобные доменам нуклеотидной олигомеризации, которые способствуют экспрессии воспалительных генов через путь ядерного фактора каппа-бета (*Nuclear Factor kappa B* — NFκB). Мочевая кислота и другие кристаллы также могут провоцировать воспаление через путь NOD

рецепторы, рецепторы, подобные доменам нуклеотидной олигомеризации (*nucleotide oligomerization domain* — NOD), и рецепторы маннозы. PAMP, которые они распознают, представляют собой макромолекулы, отсутствующие в клетках млекопитающих, но свойственные одновременно целым группам микроорганизмов, включая компоненты бактериальной клеточной стенки, бактериальную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и вирусную двухцепочечную рибонуклеиновую кислоту (РНК). В то время как фагоциты могут распознавать микроорганизмы только через PRR, поглощение микроорганизмов значительно усиливается за счет опсонизации. Опсонины включают острофазовые белки, синтезируемые в печени, такие как С-реактивный белок (СРБ) и комплемент. Антитела, продуцирующиеся адаптивной иммунной системой, также действуют как опсонины. Они связываются как с патогеном, так и с рецепторами

фагоцитов, выступая в качестве связующего звена между ними для облегчения фагоцитоза (рис. 1.2). За этим следует внутриклеточное разрушение микроорганизма и последующая активация провоспалительных генов, что приводит к образованию провоспалительных цитокинов (см. ниже).

Нейтрофилы

Нейтрофилы, также называемые полиморфноядерными лейкоцитами, образуются в костном мозге и свободно циркулируют в крови. Они живут недолго (период полужизни — 6 ч) и образуются со скоростью 10^{11} клеток в сутки. Их функции заключаются в том, чтобы уничтожать микроорганизмы, способствовать быстрому прохождению клеток через ткани и неспецифически усиливать иммунный ответ. Эти функции опосредованы ферментами, содержащимися в гранулах, которые также обеспе-

чивают внутриклеточную среду для уничтожения и разрушения микроорганизмов.

Различают два основных типа гранул: первичные, или азурофильные, и более многочисленные вторичные, или специфические. Первичные гранулы содержат миелопероксидазу и другие ферменты, играющие важную роль во внутриклеточном уничтожении и переваривании поглощенных микроорганизмов. Вторичные гранулы меньше по размеру и содержат лизоцим, коллагеназу и лактоферрин, которые могут высвободиться во внеклеточное пространство. Синтез фермента увеличивается в ответ на инфекцию, что отражается в более интенсивном окрашивании гранул при микроскопии — это называется токсической зернистостью.

Изменения в поврежденных или инфицированных клетках запускают локальный синтез воспалительных молекул и цитокинов. Эти цитокины стимулируют образование и созревание нейтрофилов в костном мозге и их выход в кровоток. Нейтрофилы рекрутируются в определенные очаги инфекции под действием хемотаксических веществ, таких как интерлейкин-8 (интерлейкин — ИЛ), и за счет активации местного эндотелия. Увеличение экспрессии молекул клеточной адгезии на нейтрофилах и эндотелии также способствует миграции нейтрофилов. Выход нейтрофилов в кровоток приводит к увеличению их числа в периферической крови, что отмечается при ранней стадии инфекции. Оказавшись в инфицированной ткани, активированные нейтрофилы обнаруживают и поглощают попавшие в нее микроорганизмы. Первоначально микроорганизмы заключаются в мембраносвязанные везикулы, которые сливаются с цитоплазматическими гранулами с образованием фаголизосомы. Внутри этого защищенного пространства происходит уничтожение микроорганизма за счет комбинации окислительного и неокислительного цитолиза. Окислительное уничтожение, также известное как кислородный взрыв, опосредовано ферментным комплексом никотинамидадениндинуклеотид-фосфатоксидазы (НАДФН-оксидазы), который превращает кислород в активные и смертельные для микроорганизмов формы, такие как перекись водорода и супероксид. Фермент миелопероксидаза в нейтрофилах образует хлорноватистую кислоту, являющуюся мощным окислителем и противомикробным веществом. Неокислительное (не зависящее от кислорода) уничтожение происходит посредством высвобождения бактерицидных ферментов в

фаголизосому. Каждый фермент имеет собственный противомикробный спектр, обеспечивая широкую активность против бактерий и грибов.

Дополнительной, недавно идентифицированной формой уничтожения микроорганизмов нейтрофилами является образование нейтрофильной внеклеточной ловушки. Активированные нейтрофилы могут высвободить хроматин с гранулированными белками, такими как эластаза, с образованием внеклеточного матрикса, который связывается с микробными белками. Это может обездвижить или убить микроорганизмы без необходимости фагоцитоза. Процесс фагоцитоза и формирования нейтрофильной внеклеточной ловушки истощает запасы гликогена в нейтрофилах, что сопровождается их гибелью. Когда клетки погибают, их содержимое высвобождается, и лизосомальные ферменты разрушают коллаген и другие компоненты интерстиция, вызывая разжижение близлежащих тканей. Накопление погибших и отмирающих нейтрофилов приводит к образованию гноя, что при обширном процессе может закончиться образованием абсцесса.

Моноциты и макрофаги

Моноциты являются предшественниками тканевых макрофагов. Они образуются в костном мозге и попадают в кровоток, где составляют около 5% лейкоцитов. Из кровотока они мигрируют в периферические ткани, где дифференцируются в тканевые макрофаги и остаются в течение длительного периода времени. Специализированные популяции тканевых макрофагов включают клетки Купфера (Kupffer) в печени, альвеолярные макрофаги в легких, мезангиальные клетки в почках и клетки микроглии в головном мозге. Макрофаги, подобно нейтрофилам, способны к фагоцитозу и уничтожению микроорганизмов, но также играют важную роль в усилении и регуляции воспалительного ответа (табл. 1.1). Они особенно важны при тканевом надзоре и постоянно обследуют свое непосредственное окружение для обнаружения признаков повреждения тканей или вторжения микроорганизмов.

Дендритные клетки

Дендритные клетки представляют собой специализированные антигенпрезентирующие клетки, которые находятся в тканях, контактирующих с внешней средой, таких как кожа и слизистые оболочки. Они также могут обнаруживаться в незрелом



Таблица 1.1. Функции макрофагов

Усиление воспалительного ответа
<ul style="list-style-type: none"> • Стимулирование острофазового ответа (за счет образования ИЛ-1 и ИЛ-6) • Активация эндотелия сосудов (ИЛ-1, ФНОα) • Стимулирование созревания и хемотаксиса нейтрофилов (ИЛ-1, ИЛ-8) • Стимулирование хемотаксиса моноцитов
Уничтожение микроорганизмов
<ul style="list-style-type: none"> • Фагоцитоз • Уничтожение микроорганизмов с помощью окислительных и неокислительных механизмов
Очищение, разрешение и восстановление
<ul style="list-style-type: none"> • Очищение от некротических и апоптотических клеток • Очищение от токсинов и других неорганических остатков • Ремоделирование тканей (эластаза, коллагеназа, матричные белки) • Подавление синтеза воспалительных цитокинов • Заживление ран и образование рубцов (ИЛ-1, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов)
Связь между врожденной и адаптивной иммунными системами
<ul style="list-style-type: none"> • Активируют Т-клетки, представляя антиген в узнаваемой форме • Т-клеточные цитокины усиливают фагоцитоз и бактерицидную активность макрофагов с помощью положительной обратной связи

Примечание. ФНО — фактор некроза опухоли.

состоянии в крови. Дендритные клетки исследуют свою окружающую среду для обнаружения посторонних частиц, а после активации переносят микробные антигены в регионарные лимфатические узлы, где они взаимодействуют с Т- и В-клетками для инициирования и формирования адаптивного иммунного ответа.

Цитокины

Цитокины являются сигнальными белками, которые синтезируются клетками иммунной системы и множеством других типов клеток. Идентифицировано более 100 цитокинов. Цитокины играют сложные и частично совпадающие роли в клеточном взаимодействии и регуляции иммунного ответа. Незначительные различия в выработке цитокинов, особенно при инициации иммунного ответа, могут оказать существенное влияние на исход. Цитокины связываются со специфическими рецепторами на клетках-мишенях и активируют последующие внутриклеточные пути передачи сигналов, что в конечном итоге приводит к изме-

нениям в транскрипции генов и функции клеток. Два важных пути передачи сигналов показаны на рис. 1.3. Путь ядерного фактора каппа-бета (NF κ B) активируется ФНО и другими членами суперсемейства ФНО, такими как активатор рецептора лиганда NF κ B (RANKL), Toll- и NOD-подобные рецепторы (см. рис. 4.2). Что касается членов суперсемейства ФНО, связывание рецептора приводит к тому, что ингибитор комплекса каппа В киназы (*Inhibitor of Kappa B Kinase complex* — ИКК), состоящий из трех белков, рекрутируется в рецептор за счет связывания белков, ассоциированных с рецептором ФНО (*Tumor necrosis factor Receptor-Associated proteins Factor* — TRAF). Это активирует ИКК, что в свою очередь приводит к фосфорилированию ингибитора белка ядерного фактора каппа В (*Inhibitor of nuclear factor kappa B protein* — I κ B), вызывая его деградацию и позволяя NF κ B транслоцироваться в ядро и активировать транскрипцию генов. Путь янус-киназы/переносчиков сигнала и активатора транскрипции (*Janus kinase/Signal Transducers and Activators of Transcriptions* — JAK-STAT) участвует в передаче сигналов со многих рецепторов цитокинов, включая сигналы для ИЛ-2, ИЛ-6 и γ -интерферона (γ -ИФН). При связывании рецептора белки янус-киназы (*Janus kinase* — JAK рекрутируются во внутриклеточную часть рецептора и фосфорилируются. В свою очередь, они фосфорилируют белки STAT), которые транслоцируются в ядро и активируют транскрипцию генов, изменяя функцию клеток. Функция и взаимосвязи некоторых важных цитокинов с заболеваниями перечислены в табл. 1.2. Ингибиторы цитокинов в настоящее время рутинно используются при лечении аутоиммунных заболеваний, большинство из них представляют собой моноклональные антитела к цитокинам или их рецепторам. Кроме того, были разработаны низкомолекулярные ингибиторы, которые блокируют внутриклеточные пути передачи сигналов, используемые цитокинами. К ним относятся ингибиторы янус-киназы тофацитиниб и барацитиниб[®], используемые при лечении ревматоидного артрита, и ингибитор тирозинкиназы иматиниб, применяемый при хроническом миелолейкозе.

Интегрины

Интегрины представляют собой трансмембранные белки, которые играют важную роль во взаимодействиях клеток друг с другом и с матриксом. Они опосредуют прикрепление клетки к внеклеточному

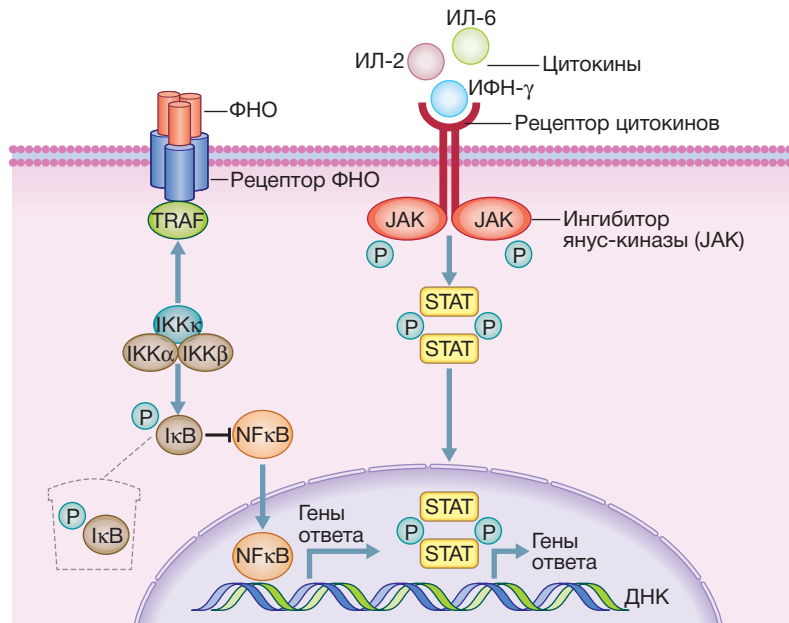


Рис. 1.3. Пути передачи сигналов цитокинов и иммунный ответ. Цитокины регулируют иммунный ответ посредством связывания со специфическими рецепторами, которые активируют множество внутриклеточных путей передачи сигналов, два из которых показаны на рисунке. Члены суперсемейства фактора некроза опухоли, Toll- и NOD-подобные рецепторы (см. рис. 1.2) передают сигналы через путь ядерного фактора каппа В. Некоторые другие цитокины, в том числе ИЛ-2, ИЛ-6 и интерфероны, используют путь янус-киназы/переносчиков сигнала и активатора транскрипции [для регуляции функции клеток (см. текст для получения более подробной информации)]. IκB — ингибитор каппа В киназы; IKK — ингибитор каппа В киназы; P — фосфорилирование сигнального белка; TRAF — фактор, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли

i Таблица 1.2. Важные цитокины в регуляции иммунного ответа			
Цитокин	Источник	Эффекты	Биологические препараты
α-ИФН	Т-клетки и макрофаги	Противовирусная активность. Активирует NK-клетки, CD8 ⁺ -Т-клетки и макрофаги	Рекомбинантный α-ИФН используется при гепатите С и некоторых злокачественных новообразованиях
γ-ИФН	Т-клетки и NK-клетки	Повышает антимикробную активность макрофагов. Регулирует выработку цитокинов Т-клетками и макрофагами	Используется при хронической гранулематозной болезни
ФНОα	Макрофаги, NK-клетки и др., в том числе Т-клетки	Провоспалительный. Увеличивает экспрессию других цитокинов и молекул адгезии. Вызывает апоптоз некоторых клеток-мишеней. Прямой цитотоксический	Ингибиторы ФНОα применяются при ревматоидном артрите, воспалительных заболеваниях кишечника, псориазе и многих других воспалительных заболеваниях
ИЛ-1	Макрофаги и нейтрофилы	Стимулирует рекрутинг нейтрофилов, повышение температуры тела и активацию Т-клеток и макрофагов в рамках воспалительного ответа	Ингибиторы ИЛ-1 применяются при ювенильном ревматоидном артрите, средиземноморской семейной лихорадке и острой подагре
ИЛ-2	CD4 ⁺ -Т-клетки	Стимулирует пролиферацию и дифференцировку антиген-специфических Т-лимфоцитов	—
ИЛ-4	CD4 ⁺ -Т-клетки	Стимулирует созревание В- и Т-клеток, а также выработку IgE-антител	Антитела к рецептору ИЛ-4 применяются при тяжелой форме атопического дерматита

Цитокин	Источник	Эффекты	Биологические препараты
ИЛ-6	Моноциты и макрофаги	Стимулирует рекрутинг нейтрофилов, повышение температуры тела и активацию Т-клеток и макрофагов в рамках воспалительного ответа, стимулирует созревание В-клеток в плазматические клетки	Антитела к рецептору ИЛ-6 применяются при ревматоидном артрите
ИЛ-12	Моноциты и макрофаги	Стимулирует высвобождение γ -ИФН и ФНО α Т-клетками. Активирует НК-клетки	Антитела к субъединице p40 ИЛ-12 применяются при псориазе и псориатическом артрите
ИЛ-17	Th17-клетки (Т-хелперы), НК-клетки, НК-Т-клетки	Провоспалительный цитокин. Участие в иммунной защите слизистых оболочек и контроле внеклеточных патогенов, синергизм в отношении ИЛ-1 и ФНО	Антитела к ИЛ-17 применяются при псориазе, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите
ИЛ-22	Th17-клетки	Индукция пролиферации эпителиальных клеток и противомикробных белков в кератиноцитах	—

Примечания. NK (Natural Killers) — естественная клетка-киллер, CD (Cluster of Differentiation) — кластер дифференцировки.

матриксу, передачу сигнала и миграцию клеток. Их роль в аутоиммунных заболеваниях была подробно изучена. Таргетная терапия с использованием рекомбинантного гуманизированного антитела к

α_4 -интегрину — натализумаба является эффективным средством для лечения рассеянного склероза, которое предотвращает проникновение иммунных клеток в эндотелий сосудов и центральную нервную систему (ЦНС).

Комплемент

Система комплемента включает группу, состоящую более чем из 20 строго регулируемых, функционально связанных белков, которые стимулируют воспаление и элиминируют попавшие в организм патогены. Белки комплемента синтезируются в печени и присутствуют в кровотоке в неактивной форме. Активация системы комплемента приводит к быстрому развертыванию биологического каскада, аналогичного каскаду свертывания крови.

Выделяют три механизма, способные активировать каскад комплемента (рис. 1.4).

- **Альтернативный путь** запускается непосредственно связыванием C3 с компонентами бактериальной клеточной стенки, такими как липополисахарид грамотрицательных бактерий и тейхоевая кислота грамположительных бактерий.
- **Классический путь** запускается, когда две молекулы или более IgM- или IgG-антител связываются с антигеном. Вызванное этим процессом конформационное изменение обнажает участки связывания на антителах к первому белку в классическом пути — C1, который представляет собой разветвленную молекулу, способную связывать до шести молекул антител. Как только две

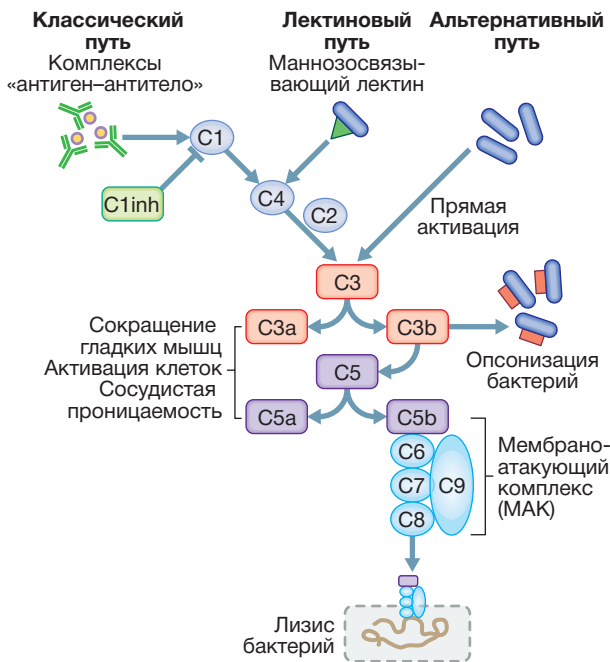


Рис. 1.4. Путь комплемента. Классический путь активируется связыванием комплексов «антиген-антитело» с C1, а блокируется ингибитором C1 (C1 inhibitor — C1inh), тогда как маннозосвязывающие лектины, представляющие собой макромолекулы, связывающиеся с различными микроорганизмами, активируют этот путь при связывании C4. Бактерии могут напрямую активировать путь через C3, который играет ключевую роль в активации комплемента всеми тремя путями