

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РОЛИ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ**Наталья Геннадьевна ПЛЕХОВА, Лариса Михайловна СОМОВА***НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН**690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1*

Обзор посвящен современной концепции врожденного иммунитета. Рассматриваются данные о патоген-ассоциированных молекулярных паттернах и распознающих их рецепторах, которые являются краеугольным механизмом для реализации функций врожденного иммунитета. Представлены сведения о клеточно-молекулярных компонентах врожденного иммунитета, ответственных за нейтрализацию и элиминацию бактерий и вирусов.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, инфекции.

Инфекционный процесс состоит из комплекса физиологических и патологических реакций организма хозяина, развивающихся в ответ на воздействие инфекционных агентов и является патогенетической основой развития болезни. Патологические реакции организма зависят как от его особенностей, так и от свойств возбудителя и, как правило, распределяются во времени и пространстве. В современной литературе [1] к факторам патогенности относят отдельные молекулы или молекулярные комплексы, синтезируемые инфекционными агентами «с целью» паразитирования в организме. Эти консервативные молекулярные структуры, названные патоген-ассоциированными молекулярными структурами (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), принимают активное участие в реализации основных патогенетических функций, происходящих в организме в ответ на внедрение инфекционных агентов [2].

К основной системе защиты организма, которая способна идентифицировать и уничтожать патогены, принадлежит иммунная система. Иммунный ответ организма представляет собой совокупность способов обнаружения и удаления чужеродных агентов. Существуют две формы иммунного ответа организма: приобретенная и врожденная. В понятие врожденного, или неспецифического, иммунитета входят многие факторы защиты организма: биомеханические барьеры, физиологические, физические, химические и биохимические факторы

и т. д. [3]. К клеточным элементам врожденного иммунитета относятся фагоциты (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, тканевые или тучные клетки), внутриэпителиальные субпопуляции лимфоцитов – Т $\gamma\delta$ -клетки, киллеры – естественные (NK-клетки), киллерные и лимфокин-активированные киллерные клетки (ЛАК-клетки) и так называемые Рit-клетки – субпопуляция NK-клеток с фенотипом CD56⁺/CD16[–] [4].

В отличие от адаптивного иммунитета врожденное иммунное распознавание реализуется с помощью наследственно закодированных рецепторов, что означает генетическую предопределенность специфичности каждого рецептора. Одним из преимуществ этой наследственной закодированности рецепторов является их эволюционирование при естественном отборе в направлении специфичности к инфекционным агентам [5].

Основополагающим структурно-молекулярным компонентом врожденной системы неспецифической защиты являются образующие рецепторы (pattern recognition receptors, PRRs), которые определяют высокоуникальные патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMPs). Каждая PAMP является маркером достаточно больших кластеров инфекционных агентов, поэтому процесс их распознавания PRR носит неспецифический характер [6]. Рецепторы PRR экспрессируются на эффекторных клетках врожденной иммунной системы, осуществляющих первую линию защиты, а также

Плехова Н.Г. – д.б.н., зав. лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии, e-mail: pl_nat@hotmail.com

Сомова Л.М. – д.м.н., проф., директор, главный научный сотрудник лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии, e-mail: l_somova@mail.ru

на профессиональных антигенпрезентирующих клетках. Экспрессия PRRs не является клональной и многие клетки врожденного иммунитета несут рецепторы единой специфичности [7]. Высокая скорость врожденных иммунных реакций определена способностью клеток после идентификации PAMPs без пролиферации агрессивно воздействовать на патоген.

В зависимости от функций PRR подразделяются на группу секретируемых внеклеточных рецепторов, группу мембранных рецепторов, участвующих в эндоцитозе, группу сигнальных трансмембранных Toll-подобных рецепторов и группу внутриклеточных цитозольных рецепторов [8].

Наиболее известными секретируемыми рецепторами являются гликозилфосфатидил инозитол (sCD14), маннозо-связывающий лектин (MBL) и липополисахарид-связывающий протеин. Рецепторы этого класса в основном продуцируются нейтрофилами и макрофагами/моноцитами. Как опсонины, связываясь с PAMPs инфекционного агента, эти рецепторы активируют каскад комплемента, определяют выраженность и характер процессов воспаления, а также могут воздействовать на выраженность специфического иммунного ответа [7]. Например, sCD14, связываясь с липополисахаридами и пептидогликанами бактерий, транспортируют их к сигнальным рецепторам, активируя макрофаги и нейтрофилы [9].

К мембранным PRR относятся макрофагальный скавенджер-рецептор (рецептор класса A, SR-A), макрофагальный рецептор маннозы, β_2 -интегрины, участвующие в процессе распознавания PAMP и инициирующие фагоцитоз [10]. Макрофагальный скавенджер-рецептор связывается с липидами грамотрицательных бактерий [11] и липотейхоевой кислотой грамположительных бактерий [12]. Макрофагальный рецептор маннозы взаимодействует с маннозосодержащими молекулами поверхности патогена, активирует фагоцитоз и индуцирует продукцию макрофагом IL-1 β , IL-6 и колониестимулирующего фактора GM-CSF [13]. Интегрины – большое семейство гетеродимерных мембранных белков, среди которых в распознавании PAMPs участвует β_2 -интегриновое субсемейство (CD11/CD18). Оно объединяет три отличающихся друг от друга комбинациями α - и β -цепей мембранных гликопротеина: $\alpha_1\beta_2$ -интегрин (LFA-1, CD11a/CD18), экспрессируемый на поверхности мембран лейкоцитов; $\alpha_2\beta_2$ -интегрин (рецептор комплемента – CR₃, MAC-1 или CD11b/CD18), представленный на мембране нейтрофилов, макрофагов, моноцитов и лимфоцитов; $\alpha_3\beta_2$ -

интегрин (CR4, p150,95 или CD11c/CD18), экспрессируемый макрофагами и моноцитами [14]. β_2 -Интегрин может связываться с PAMP бактерий и участвовать в активации процесса фагоцитоза неопсонизированных частиц макрофагами. CD18 взаимодействует с липополисахаридом грамотрицательных бактерий; $\alpha_1\beta_2$ -интегрин связывается с *Blastomyces dermatidis*, *Klebsiella pneumoniae*, стрептококками групп A и B; $\alpha_2\beta_2$ -интегрин – со *Staphylococcus aureus* и *Listeria monocytogenes* [10].

Сигнальные PRRs распознают PAMPs и активируют пути передачи сигнала для экспрессии разнообразных генов иммунного ответа, в том числе провоспалительных цитокинов. Данный класс рецепторов включает эволюционно законсервированные так называемые Toll-подобные рецепторы (TLR), «звонящие» на мембране клетки или эндосомы, «оповещающие о приходе чужого» [15]. Эти рецепторы играют ключевую роль в индукции иммунных и воспалительных ответов у млекопитающих. Стимуляция TLR при инфицировании организма инициирует синтез пептидов, обладающих активностью против инфекционных агентов, медиаторов, участвующих в процессе воспаления, и антигенов, индуцирующих активацию Т-клеток [5]. Молекулярная структура TLR характеризуется наличием экстра- и интрацеллюлярного цитозольного доменов. Экстрацеллюлярный вариативный N-терминальный домен содержит повторяющиеся олигопептидные фрагменты с высоким содержанием лейциновых повторов, которые являются структурно-молекулярной основой его способности взаимодействовать с лигандами патогена. Расположенный с внутренней стороны клеточной мембраны цитозольный C-терминальный домен содержит структурно-консервативную последовательность, состоящую примерно из 200 аминокислотных остатков, гомологичную рецептору IL-1 β и получившую в связи с этим название Toll-интерлейкин-1 рецептор [16]. Практически все сигналы активации генов-мишеней, идущие от TLRs, опосредуются включением адаптерного белка MyD88 (белок первичного ответа миелоидной дифференцировки 88) [15]. Клетки врожденного иммунитета – моноциты и макрофаги – экспрессируют все классы TLRs, кроме TLR8, нейтрофилы – TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR7, TLR9, дендритные клетки – все TLR, натуральные киллеры – TLR2, TLR4, базофилы – TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TLR9 [17]. TLRs распознают консервативные молекулярные продукты различных классов патогенов: грамположитель-

ных и грамотрицательных бактерий, ДНК и РНК вирусов, грибов и простейших [16].

Внутриклеточные цитозольные рецепторы, распознающие вирусы, представлены РНК-геликазами и принимают участие в регуляции системы интерферона [15]. Рецептором распознавания бактериальных PAMPs являются нуклеотид-связывающие и олигомеризированные доменоподобные рецепторы (nucleotide binding and oligomerization domain-like receptors, NLRs) [18]. Они состоят из аминотерминального эффекторного участка, включающего домен, активирующий и восстанавливающий каспазы (caspase activation and recruitment domain, CARD), пириновый домен (pyrin domain, PYD) и домен, ингибирующий апоптоз (inhibitor of apoptosis domain, IAP, или baculovirus inhibitor of apoptosis protein repeat, BIR). Центральную часть рецепторов составляют нуклеотид-связывающий и олигомеризированный домен (nucleotide binding and oligomerization domain, NOD), карбоксильный домен, обогащенный повторяющимся лейцином, терминал (leucine-rich repeat, LRR), который взаимодействует с компонентами бактерий [19, 20]. В настоящий момент у человека идентифицировано 23 члена семейства рецепторов NLRs, которые отличаются по аминотерминальному эффекторному участку. NLRCs (NLRC 1–5), ранее известные как NOD, и PYD-содержащие NLRPs (NLRP 1–14) играют важную роль при воспалении [21]. Известно, что NLRC1 и NLRC2 опосредованно активируют митоген-зависимую протеинкиназу и транскрипционный фактор NF- κ B [22], играющий важную роль в регуляции иммунного ответа при инфекционных заболеваниях. Причем NLRC1 распознает диаминопимелиновую кислоту клеточной стенки грамотрицательных бактерий, в то время как NLRC2 распознает консервативные мурамилпептидные структуры клеточной стенки всех бактерий [18]. В свою очередь ингибирующий апоптоз домен IAP активируется флагеллином бактерий [23], а пириновый домен стимулируется в ответ на различные микробицидные компоненты [21]. NLRC экспрессируются в моноцитах/макрофагах, нейтрофилах, лимфоцитах и характеризуются высоким уровнем специфичности.

В последние годы в цитоплазме клеток врожденного иммунитета были открыты новые протеиновые комплексы макромолекул – инфламмасомы, в образовании которых принимают участие различные рецепторы семейства NLRs [24]. Инфламмасомы принимают участие в активации протеазы каспазы-1 (интерлейкин-1-конвертирующий фермент), которая катализирует продукцию клетками цитокинов IL-1 β и IL-18.

Формирование инфламмасом, включающих NLRP3, происходит при многих бактериальных инфекциях. Так, *S. aureus* и *L. monocytogenes* при участии токсинов могут активировать формирование NLRP3 инфламмасы в макрофагах [25], а *K. pneumonia* и *N. gonorrhoeae*, помимо образования этой структуры, индуцируют некроз этих клеток и продукцию цитокинов воспаления – высокомолекулярной группы белков B $_1$, которые могут стимулировать выброс фактора некроза опухолей α (ФНО α) с активацией катепсина [26, 27]. Формирование NLRP3-инфламмасом может также активироваться вирусами, например, вирусом Сендай и вирусом гриппа [28]. Чувствительность макрофагов к летальному токсину *B. anthracis*, при участии металлопротеиназы, опосредуется NLRP1b инфламмасомой [29]. NLRC4-инфламмасома активируется некоторыми видами грамотрицательных бактерий: *S. typhimurium*, *S. flexneri*, *P. aeruginosa* и *Legionella pneumophila* [23, 24]. Таким образом, доказана важность участия инфламмасом в механизмах врожденного иммунитета при инфекциях, а взаимодействие между мембранными TLRs и цитозольными NLRs стимулирует продукцию клетками цитокинов IL-1 β и IL-18.

На сегодняшний день клетки моноцитарной линии по степени экспрессии на их поверхности паттернраспознающего рецептора CD14 и молекулы CD16 разделяют на две субпопуляции [30]. Субпопуляция клеток с высокой степенью экспрессии рецептора CD14 и отсутствием CD16 относится к «классической», а субпопуляция клеток, положительная по экспрессии CD16, – к «неклассической», или «провоспалительной», которая преимущественно мигрирует в место воспаления. По мере дифференцировки моноцитов в макрофаги соотношение рецепторов адгезии CD11c/CD18 повышается, а при активации клеток увеличивается соотношение рецепторов CD11a/CD18 [31].

Одной из основных особенностей тканевых макрофагов является наличие лизосом, содержащих кислые гидролазы, фосфатазу, альфанафтилэстеразу, липазу, катепсины, эластазу, лизоцим, коллагеназу и лактоферрин. На своей поверхности тканевые макрофаги экспрессируют рецепторы, которые участвуют в процессах адгезии, эндоцитоза, восприятия регуляторных воздействий, межклеточного взаимодействия. Доказано наличие на макрофагах рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов классов A, M, E и разным субклассам иммуноглобулина G, различным лимфокинам, гормонам, регуляторным пептидам и многим компонентам

комплемента – C3, C1q, C4b, C5b, C5a [31]. Тканевые макрофаги выделяют во внеклеточное пространство ферменты (нейтральные протеазы и кислые гидролазы), компоненты комплемента, ингибиторы ферментов, активные формы кислорода и азота, биоактивные липиды и цитокины.

Иммунная функция другой клетки врожденного иммунитета – нейтрофила – при инфекционных заболеваниях главным образом ассоциируется с фагоцитозом и продукцией цитотоксических компонентов, в том числе нитроксидных и кислородных радикалов [32]. Процесс выхода нейтрофила из крови в ткань происходит в течение первых минут после заражения за несколько этапов: этап первичной адгезии и медленно «катящегося» лейкоцита по поверхности эндотелия, так называемый «роллинг»; активация и остановка клеток на определенном участке эндотелия; прочная адгезия к поверхности и диапедез вместе с передвижением клеток в области воспаления. Роллинг и адгезия – необходимые этапы трансформации нейтрофилов и моноцитов в более дифференцированные клетки, которые происходят с участием поверхностных рецепторов селектинов и интегринов. В настоящее время идентифицировано два вида селектинов: L (CD 62L) и E (CD 62E) и 5 видов интегринов, к которым относятся три гетеродимера, состоящие из общей бета-цепи (CD 18) и трех альфа-цепей (CD 11a, CD 11b, CD 11c) [33]. Нейтрофилы обладают способностью, накапливаясь в очагах поражения, инициировать цепную реакцию с выделением цитотоксических веществ и созданием локального перевеса в балансе «эффектор – ингибитор».

В течение продолжительного периода нейтрофилы считали гомогенной клеточной популяцией, на данный момент доказана ее гетерогенность. Использование моноклональных антител дает возможность выявления субпопуляции зрелых нейтрофилов. Гетерогенность пула нейтрофилов основывается на проявлении их функциональной активности. Например, при адгезии не все клетки показывают активацию процесса генерации активных метаболитов кислорода [34]. Различают два функциональных состояния фагоцитов: исходное, так называемое «redox», с низким уровнем протекания процессов, и активированное, переход в которое обусловлен взаимодействием со стимуляторами [35]. При стимулировании бактериями увеличивается функциональный потенциал фагоцитов, так называемый прайминг (priming), такие клетки в месте воспаления более активно распознают инфекционный агент.

Необходимо отметить признанную в последние годы способность нейтрофилов к синтезу различных веществ. Ранее утверждалось, что хромосомы этих клеток консервативны, что исключает синтез ими различного рода пептидов. Недавно обнаружены выделяемые нейтрофилами экстрацеллюлярно протеины с небольшой молекулярной массой – дефенсины [36]. Это семейство пептидов объединяет наличие в их структуре консервативной последовательности из 6 цистеинов. Дефенсины обладают цитотоксической, микробидной активностью, стимулируют поглотительную и переваривающую функцию как самих нейтрофилов, так и макрофагов, а также оказывают влияние на синтезирующую активность последних и являются одними из ключевых молекулярных посредников в развитии иммунного ответа организма при инфекционных заболеваниях [37].

В последнее десятилетие был открыт новый механизм уничтожения патогенов нейтрофилами, который получил название «нейтрофильные внеклеточные ловушки» (НВЛ), – экстрацеллюлярные сетеподобные структуры, состоящие из нуклеиновых кислот и ферментов [38]. На моделях *in vitro* было показано, что фагоцитоз является главным механизмом по устранению микробов в течение первых минут после заражения, затем фагоцитарная способность клеток ограничивается и включается второй антимикробный механизм при участии активных форм кислорода, синтезируемых с участием НАДФН-оксидазы. Результатом этого процесса может быть формирование НВЛ. При этом нейтрофилы уплощаются, в их цитоплазме появляются многочисленные вакуоли, происходит расплавление ядерной мембраны и теряется характерная дольчатая форма ядер, но морфология органелл остается неповрежденной. Затем ядерный хроматин занимает всю клетку, гранулы растворяются, и компоненты будущей ловушки распределяются по всему объему клетки. Далее клетка сокращается до разрыва ее плазмалеммы и высокоактивное содержимое клетки оказывается во внеклеточном пространстве, что формирует своеобразную сеть, в которую благодаря «липкости» ДНК попадают инфекционные агенты, где они погибают. Уникальность этих структур состоит в том, что активные микробицидные вещества нейтрофилов связаны с хроматином и образование НВЛ обеспечивает минимизацию тканевого повреждения.

В периферическом пуле лимфоцитов крови присутствует фракция клеток, лишенных

маркеров Т- и В-лимфоцитов, обозначаемая как 0-клетки. В состав этой фракции входит небольшое количество незрелых лимфоидных предшественников, а ее большую часть составляют киллерные клетки (НК-клетки). Мишенями для НК-клеток являются практически все ядродержащие клетки, однако наибольшую активность они проявляют по отношению к опухолевым и пораженным вирусом клеткам. Специфичность лизиса НК-клетками инфицированных вирусом клеток определяется антителами. Пока не образовались вирусспецифические лимфоциты и антитела, решающее значение в ограничении распространения вируса в организме принадлежит клеткам, обладающим естественной киллерной активностью [1, 5].

Функции клеток врожденного иммунитета, вместе с НК-клетками, включают не только роллинг, адгезию и трансмиграцию, но и непосредственные межклеточные контакты. Последняя функция осуществляется с участием структуры, которая получила название уроподы и была обнаружена с помощью покадровой съемки при микроскопии [39]. Эта структура представляет собой специализированный участок плазмалеммы, обогащенный рецепторами, который принимает участие во взаимодействиях между клетками и внеклеточным матриксом.

Установлено, что феномен апоптоза, особенно индукция его в нейтрофилах и макрофагах – клетках врожденного иммунитета, имеет прямое отношение к инициации и прогрессированию инфекционных процессов [40]. К маркерам апоптоза клеток относятся повышение активности каспаз, конденсация и фрагментация хроматина, а также блеббинг – пузыреобразование плазмалеммы и уменьшение площади клеток. Нерегулируемый апоптоз сопровождается депрессией функционирования клеток, особенно их противоинфекционной способности. Апоптоз нейтрофилов при воспалении предотвращает распространение в тканях цитотоксических компонентов, которые содержатся в их цитоплазме [40]. Последующее узнавание и фагоцитирование остатков апоптозных клеток макрофагами относится к основному фактору разрешения воспаления, так как в этом случае гибель нейтрофила стимулирует противоинфекционное действие макрофагов и других клеток.

Одной из основных функций макрофагов и нейтрофилов и, одновременно, чрезвычайно важным механизмом врожденного иммунитета является фагоцитоз. Условием успешного поглощения мишени с помощью зипперного механизма служит активация протеинкиназы С и

мобилизация Ca^{2+} . Затем мембрана фагосомы сливается с лизосомой и образуется фаголизосома. Образование фаголизосомы сопровождается секрецией медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, лейкотриенов и др.) и активных форм кислорода. Разрушение объекта фагоцитоза (киллинг) реализуется благодаря активации двух основных механизмов: кислородзависимого и кислороднезависимого [41]. Кислороднезависимые механизмы активируются в процессе слияния фагосомы и лизосом. Токсическое действие на микробную стенку первыми оказывают лактоферрин и лизоцим, затем катионные белки (CAP57, CAP37), протеиназы (коллагеназа, эластаза), катепсин G и дефенсины. Кислородзависимые механизмы играют ведущую роль в деструкции объекта фагоцитоза. Этот процесс происходит при стимуляции комплекса НАДФН-оксидазы, также известной как фагоцитарная оксидаза, или оксидаза кислородного взрыва. В отличие от нейтрофилов субклеточная локализация этого комплекса в макрофагах выявляется только на плазматической мембране, и ввиду того, что его составляющие не обнаружены на мембранах гранул, некоторыми исследователями предполагается, что эти клетки продуцируют активные формы кислорода внутрифагосомально [41].

В настоящее время активно исследуется оксид азота, который является свободным радикалом (газовой молекулой) и продуцируется из молекулярного кислорода и атома азота гуанидина L-аргинина. Эта молекула включается в неспецифический иммунитет и частично в комплексный механизм тканевого повреждения как важный медиатор воспалительных процессов и апоптоза. При этом цитотоксическое/цитопатическое действие усиливается благодаря способности NO вступать в реакцию с супероксидным радикалом, образуя пероксинитрит с повышенной реакционной способностью [42].

Необходимо отметить, что фагоциты в течение дифференцировки приобретают существенные различия. Они выражаются в степени цитотоксичности фагоцитов, в выделении во внеклеточное пространство обширного спектра цитотоксинов и молекулярных медиаторов воспаления (активные формы кислорода и азота, катионные белки). Эти клетки первыми оказываются в очаге воспаления, где кооперативно воздействуют на патоген, выступая в качестве эффекторов и модуляторов врожденного иммунитета, в последующем оказывая значительное влияние на адаптивный иммунитет. Функциональные свойства этих клеток объединяют их в единую эффекторную миелоидную фагоци-

тарную систему, которая соединяет мобильные нейтрофилы с длительно живущей популяцией макрофагов. Использование организмом млекопитающих такой системы с двумя ее составляющими видами клеток представляет собой успешную атакующую стратегию врожденного иммунитета на патогены, которая позволяет эффективно и безопасно использовать мощные микробицидные компоненты.

Таким образом, на рубеже столетий иммунология вышла на принципиально новый уровень, значительно изменились представления об эффекторных механизмах врожденного иммунитета на основании открытия общих регуляторных систем паттерн-распознающих рецепторов TLRs и NLRs, которые способны координировать весь иммунитет. Довольно четко определены клеточные и молекулярные пути взаимодействия между инфекционными агентами и эффекторами врожденного иммунитета. Новый взгляд на роль врожденного иммунитета в естественной и приобретенной невосприимчивости к инфекции открывает перспективы более целенаправленного управления этим процессом с помощью вакцин, иммуномодуляторов и других фармацевтических препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М.: Медицинская литература, 2009. 466 с.
2. Novikov D.K., Novikov P.D. Clinical immunopathology. M.: Meditsinskaya literatura, 2009. 466 p.
3. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология). М.: Librokom, 2009. 256 с.
4. Lebedev K.A., Ponaykina I.D. The immunology pathogen-associated molecular patterns (integrated immunology). M.: Librokom, 2009. 256 p.
5. Литвицкий П.Ф., Синельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы // Вопросы соврем. педиатрии. 2009. 8. (1–4).
6. Litvitskij P.F., Sinelnikov T.G. The innate immunity: mechanisms of realization and pathological syndromes // Voprosy sovrem. pediatrii. 2009. 8. (1–4).
7. Игнатов П.Е. Иммунитет и инфекция. М.: Время, 2002, 352 с.
8. Ignatov P.E. The immunity and infection. M.: Vremya, 2002. 352 p.
9. Ахматова Н.К., Киселевский М.В. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противовирусный. М.: Практическая медицина, 2008. 256 с.
10. Ahmatova N.K., Kiselevskii M.V. The anti-tumour and anti-infection innate immunity. M.: Prakticheskaya meditsina, 2008. 256 p.
11. Blach-Olszewska Z. Innate immunity: cells, receptors and signaling pathway // Arch. Immunol. Ther. Exp. 2005. 53. 245–253.
12. Beutler B. Microbe sensing, positive feedback loops, and the pathogenesis of inflammatory diseases // Immunol. Rev. 2009. 227. (1). 248–263.
13. Абатуров А.Е. Молекулярные механизмы неспецифической защиты респираторного тракта: распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур // Теоретич. медицина. 2006. 2. (2). 2–8.
14. Abaturon A.E. Molecular mechanisms of non-specific protection of respiratory path: recognition of pathogen-associated molecular structures // Theoretich. meditsina. 2006. 2. (2). 2–8.
15. Troelstra A., de Graaf-Miltenburg L.A., van Bommel T. et al. Lipopolysaccharide-coated erythrocytes activate human neutrophils via CD14 while subsequent binding is through CD11b/CD18 // J. Immunol. 1999. 162. (7). 4220–4225.
16. Van Amersfoort E.S., Van Berkel T.J.C., Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock // Clin. Microbiol. Rev. 2003. 16. 379–414.
17. Peiser L., Gough P.J., Kodama T., Gordon S. Macrophage class A scavenger receptor-mediated phagocytosis of Escherichia coli: role of cell heterogeneity, microbial strain, and culture conditions in vitro // Infect. Immun. 2000. 68. 1953–1963.
18. Ishiguro T., Naito M., Yamamoto T. et al. Role of macrophage scavenger receptors in response to Listeria monocytogenes infection in mice // Am. J. Pathol. 2001. 158. 179–188.
19. Okamura Y., Watari M., Jerud E.S. et al. The EDA domain of fibronectin activates toll-like receptor 4 // J. Biol. Chem. 2001. 276. 10229–10233.
20. Hajishengallis G., Martin M., Sojar H.T. et al. Dependence of bacterial protein adhesins on toll-like receptors for proinflammatory cytokine induction // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2002. 9. (2). 403–411.
21. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition in the innate immune response // Biochem. J. 2009. 420. (1). 1–16.
22. Hayashi C., Gudino C.V., Gibson F.C., Genco C.A. Review: Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathways // Mol. Oral. Microbiol. 2010. 25. (5). 305–316.

17. Hayden M.S., West A.P., Ghosh S. NF- κ B and the immune response // *Oncogene*. 2006. 25. (51). 6758–6780.
18. Franchi L., Park J.-H., Shaw M.H. et al. Intracellular NOD-like receptors in innate immunity, infection and disease // *Cell. Microbiol.* 2008. 10. (1). 1–8.
19. Inohara A., Chamaillard M., McDonald C., Núñez G. NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease // *Annu. Rev. Biochem.* 2005. 74. 355–383.
20. Fairbrother W.J., Gordon N.C., Humke E.W. et al. The PYRIN domain: a member of the death domain-fold superfamily // *Protein. Sci.* 2001. 10. (9). 1911–1918.
21. Kanneganti T.D., Lamkanfi M., Núñez G. Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease // *Immunity*. 2007. 27. 549–559.
22. Doyle S.L., O'Neill L.A. Toll-like receptors: from the discovery of NF κ B to new insights into transcriptional regulations in innate immunity // *Biochem. Pharmacol.* 2006. 72. (9). 1102–1113.
23. Franchi L., Amer A., Body-Malapel M. et al. Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and interleukin 1 β in salmonella-infected macrophages // *Nat. Immunol.* 2006. 7. 576–582.
24. Franchi L., Eigenbrod T., Munoz-Planillo R., Núñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis // *Nat. Immunol.* 2009. 10. 241–247.
25. Mariathasan S., Weiss D.S., Newton K. et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP // *Nature*. 2006. 440. 228–232.
26. Willingham S.B., Allen I.C., Bergstralh D.T. et al. NLRP3 (NALP3, Cryopyrin) facilitates in vivo caspase-1 activation, necrosis, and HMGB1 release via inflammasome-dependent and -independent pathways // *J. Immunol.* 2009. 183. 2008–2015.
27. Duncan J.A., Gao X., Huang M.T. et al. *Neisseria gonorrhoeae* activates the proteinase cathepsin B to mediate the signaling activities of the NLRP3 and ASC-containing inflammasome // *J. Immunol.* 2009. 182. 6460–6469.
28. Ichinohe T., Lee H.K., Ogura Y. et al. Inflammasome recognition of influenza virus is essential for adaptive immune responses // *J. Exp. Med.* 2009. 206. 79–87.
29. Boyden E.D., Dietrich W.F. Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin // *Nat. Genet.* 2006. 38. 240–244.
30. Ziegler-Heitbrock L. The CD14⁺ CD16⁺ blood monocytes: their role in infection and inflammation // *J. Leukoc. Biol.* 2007. 81. (3). 584–592.
31. Helmy K.Y., Katschke K.J. Jr., Gorgani N.N. et al. CR1g: A macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens // *Cell*. 2006. 124: 915–927.
32. Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes // *Immunity*. 2010. 33. (5). 657–670.
33. Holzer K., Hofmann D., Oppermann E. et al. Neutrophil phenotype and function in partial hepatectomy in man // *Langenbecks Arch. Surg.* 2010. 395. (6). 643–653.
34. Герасимов И.Г., Игнатов Д.Ю. Функциональная неравнозначность нейтрофилов крови человека: генерация активных форм кислорода // *Цитология*. 2001. 43. (5). 432–436.
35. Герасимов И.Г., Игнатов Д.Ю. The functional inadequacy of blood neutrophils of the person: generation of active forms of oxygen // *Tsitologiya*. 2001. 43. (5). 432–436.
36. Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. Клеточные механизмы прайминга и активации фагоцитов // *Успехи соврем. биологии*. 1999. 119. (5). 462–475.
37. Klebanov G.I., Vladimirov Yu.A. Cellular mechanisms of phagocytes priming and activation // *Uspekhi sovrem. biologii*. 1999. 119. (5). 462–475.
38. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете М.: Наука, 2006. 264 с.
39. Kokryakov V.N. Essays on congenital immunity M.: Nauka, 2006. 264 p.
40. Chaly Y.V., Paleolog E.M., Kolesnikova T.S. et al. Neutrophil alpha-defensin human neutrophil peptide modulates cytokine production in human monocytes and adhesion molecule expression in endothelial cells // *Eur. Cytokine. Netw.* 2000. 11. (2). 257–266.
41. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C. et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps // *J. Cell Biol.* 2007. 176. (2). 231–241.
42. Fais S., Malorni W. Leukocyte uropod formation and membrane/cytoskeleton linkage in immune interactions // *J. Leukoc. Biol.* 2003. 73. (5). 556–563.
43. Fox S., Andrew E. Neutrophil apoptosis: Relevance to the innate immune response and inflammatory disease // *J. Innate Immun.* 2010. 2. 216–227.
44. Greenberg S. Phagocytosis and innate immunity // *Curr. Opin. Immunol.* 2002. 14. 136–145.
45. Zaki M.H., Akuta T., Akaike T. Nitric oxide-induced nitrate stress involved in microbial pathogenesis // *J. Pharmacol. Sci.* 2005. 98. (2). 117–129.

THE MODERN CONCEPTION ABOUT THE ROLE OF INNATE IMMUNITY CELLS AT INFECTIOUS DISEASES

Natalia Gennadievna PLEKHOVA, Larisa Mikhaylovna SOMOVA

*Institute of Epidemiology and Microbiology SB RAMS
690087, Vladivostok, Selskaya str., 1*

The review has been devoted to the modern concept of innate immunity. The data on pathogen-associated molecular patterns and pattern recognition receptors which are a corner mechanism for the realization of innate immunity functions is considered. The information about the cellular-molecular components of innate immunity responsible for neutralization and elimination of bacteria and viruses is presented.

Key words: innate immunity, infections.

***Plekhoa N.G.** – doctor of biological sciences, head of the laboratory for pathomorphology and electron microscopy, e-mail: pl_nat@hotmail.com*

***Somova L.M.** – doctor of biological sciences, professor, director, chief researcher of the laboratory for pathomorphology and electron microscopy, e-mail: l_somova@mail.ru*