

ЛЕКЦИИ

УДК 612.017.1:57.052:616-022.7]-07-084

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

А.С.Соловьева

*Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания –
НИИ охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49/1*

РЕЗЮМЕ

В лекции изложены основные механизмы формирования антибактериального иммунитета в зависимости от химической природы антигенов возбудителя, внутри- или внеклеточной его локализации и других факторов. Дана подробная характеристика комплекса факторов естественного врожденного и специфического приобретенного иммунитета, особенности их взаимодействия с грамположительными и грамотрицательными бактериями. Рассмотрен принцип образования антитоксического иммунитета, разные способы нейтрализации экзотоксинов. Уделено внимание иммунопатологическим состояниям при бактериальных инфекциях. Кратко изложены особенности методов диагностики бактериальной инфекции. Современное представление о формировании антибактериального иммунитета на основе противостояния защитных механизмов хозяина и мутирующих микробов поможет определить правильную тактику в диагностике, лечении и грамотном проведении профилактического вакцинирования.

Ключевые слова: антибактериальный иммунитет, гуморальный и клеточный иммунный ответ, факторы врожденного иммунитета, иммунные клетки, интерлейкины.

SUMMARY

ANTIBACTERIAL IMMUNITY

A.S.Solovyeva

*Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center
of Physiology and Pathology of Respiration – Research
Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1
Voronezhskaya Str., Khabarovsk,
680022, Russian Federation*

The lecture outlines the basic mechanisms of antibacterial immunity which depend on the chemical na-

ture of pathogen antigens, its intra- or extracellular localization and other properties. It provides a detailed description of complex factors of natural innate and adaptive immune systems, properties of their interaction with gram-positive and gram-negative bacteria. It also includes the principle of antitoxic immunity formation, different methods of exotoxin neutralizing. Attention is paid to immunopathological states of bacterial infections. The main methods of diagnosis of bacterial infection are summarized. The modern conception of antibacterial immunity formation on the basis of opposition to defense mechanisms of the host and mutating microbes will help to determine the right tactics in the diagnosis, treatment, and competent conduct of preventive vaccination.

Key words: antibacterial immunity, humoral and cellular immune response, passive immunity factors, immune cells, interleukins.

В наши дни, несмотря на открытие антибиотиков, бактериальные инфекции представляют угрозу для здоровья человечества. Антибактериальный иммунитет формируется при контакте макроорганизма (человека) с соответствующими бактериями (антигенами). Сила и специфичность этого ответа зависят от совокупности генов, контролирующих систему главного комплекса гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex) или HLA-антигенов у человека. Для каждого конкретного возбудителя имеются свои условия и особенности развития инфекции или иммунитета, зависящие от его вирулентности, пути проникновения и других свойств. Иммунные механизмы против патогенных бактерий в зависимости от факторов патогенности, состава их поверхностных структур, химической природы антигенов возбудителя, внутри- или внеклеточной его локализации, других факторов могут происходить с преобладанием Т-клеточного или антительного В-клеточного иммунитета с образованием антител: вначале IgM, а затем IgG и IgA классов (рис.).

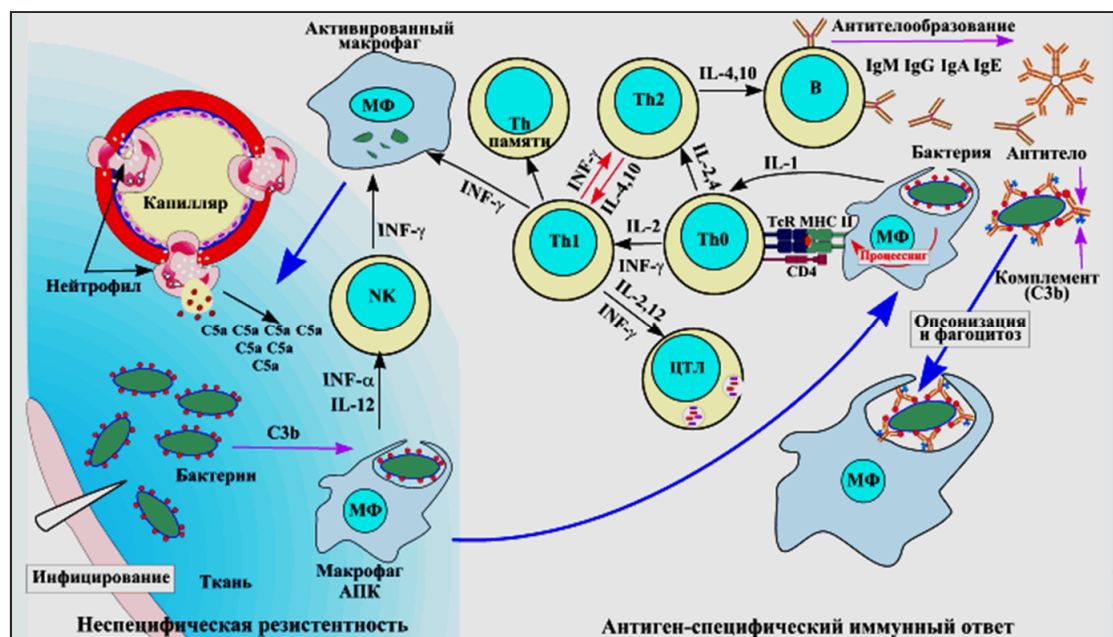


Рис. Схема противобактериального иммунитета (А.А.Воробьев, А.С.Быков [2]).

Первая линия защиты на пути проникновения патогенных бактерий представлена в виде кожи, слизистой, секретов, выделяемых слюнными, слезными и др. железами, а также нормальной бактериальной флорой на поверхности слизистых и не зависит от распознавания антигена. Здесь, после встречи иммунокомпетентных клеток с микробными антигенами, развивается местный иммунитет. Клетки иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты, гранулоциты, дендритные) находятся на эпителии в криптах глоточных миндалин, в местах, покрытых плоским эпителием (Пейеровы бляшки, бронхоассоциированная лимфоидная ткань). Вдоль желез эпителия сосредоточены В-лимфоциты, продуцирующие IgA, которые, мигрируя через эпителиальную клетку, приобретают секреторный компонент и становятся секреторными (sIgA) и играют важную роль в защите слизистых оболочек от микробов, т.к. опсонизируют микроорганизмы, препятствуют их прикреплению к эпителию и размножению. Антибактериальный эффект может усиливаться путем неспецифического связывания маннозосодержащих боковых ветвей тяжелых цепей sIgA лектинов фимбрий некоторых бактерий.

Вторая линия защиты опосредована распознаванием бактериальных компонентов и атакой элементами врожденного иммунитета. Патогенные микроорганизмы экспрессируют патогенассоциированные молекулярные паттерны: компоненты бактериальной стенки (например, липополисахариды (ЛПС), пептидогликан, флагеллин), бактериальную ДНК и др., которые распознаются Toll-подобными рецепторами (TLR). Эти рецепторы экспрессируются на поверхности и внутри практически всех ядросодержащих клеток не только иммунной системы (особенно врожденной: макрофагами, нейтрофилами, моноцитами, дендритными клетками), но и на клетках слизистых оболочек, через которые в организм проникает множество чужеродных

агентов [7, 10].

В комплекс факторов естественного (врожденного) неспецифического иммунитета входят гуморальные факторы: лизоцим, С-реактивный белок, маннан-связывающий белок, комплемент (альтернативный путь активации), трансферрин, а также натуральные киллеры (NK), нейтрофилы и макрофаги, которые выделяют ранние цитокины (IFN-γ, TNF-α, IL-1 и др.), активирующие клетки иммунной системы.

Пептидогликан и липотейхоевые кислоты клеточных стенок грамположительных бактерий являются активаторами врожденного иммунитета, они наиболее чувствительны к лизоциму, приводящему к их лизису. В противном случае возможно развитие интенсивного воспалительного ответа и тяжелой инфекции [1, 5, 9].

Литическое действие, главным образом, на грамотрицательные бактерии, оказывает комплемент в результате его активации альтернативным (начиная с C3-компонента ЛПС клеточной стенки бактерий) или классическим (начиная с C1-компонента комплемента комплексом антиген-антитело) путем. При активации комплемента образуются C3b-компоненты, которые вместе с Fc-фрагментами антител (IgM, IgG) взаимодействуют с соответствующими рецепторами фагоцитов. В результате процесса фагоцитоза под влиянием гидролитических ферментов (гидролаз), действующих в кислой среде, происходит переваривание бактерий. Инициация сигнального каскада реакций приводит к синтезу провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками и активации механизмов иммунологической защиты организма [7]. Часто это сопровождается началом клинических проявлений (лихорадка и др.) как результата действия эндотоксина липополисахаридной природы после распада бактерий.

ЛПС бактерий, являясь достаточно высоким иммуногеном, индуцируют синтез антител к полисахаридным детерминантам, которые не всегда являются

«иммунодоминантными», так как такие антитела не создают иммунитет, что наблюдается при бруцеллезе, туберкулезе и других инфекциях. В то же время такие антитела эффективны против кишечной палочки, лептоспир и других бактерий. Специфический иммунитет, вызванный инкапсулированными бактериями (пневмококки, стрептококки группы А, менингококки, клебсиеллы и др.), зависит от уровня антител против макромолекул клеточной капсулы (капсулярного полисахарида) [8, 9, 14].

Антитела в сочетании с комплементом могут оказывать прямое повреждающее действие на бактерии [12]. Активация системы комплемента комплексами «антитела-бактерии» приводит к разрушению липопротеиновых оболочек грамотрицательных бактерий, особенно нейссерий, а также к высвобождению анафилатоксинов (C5a), которые стимулируют дополнительный приток из плазмы крови гуморальных компонентов иммунитета и вызывают хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, осуществляющих фагоцитоз. К тому же, образующиеся анафилатоксины активируют тучные клетки, приводят к высвобождению гистамина и лейкотриена (LTB₄) и способствуют повышению проницаемости сосудов. Нейтрофилы, эпителиальные и тучные клетки служат источниками провоспалительных цитокинов IL-1, 6, TNF- α , инициирующих острую фазу воспалительного ответа. Стимуляция NK-клеток IL-12, производимым фагоцитами, способствует продукции большого количества IFN- γ [4, 15].

Процесс распознавания патогенов сопровождается сигналами, которые не только активируют факторы врожденного иммунитета, но и регулируют развитие адаптивного иммунного ответа, опосредованного лимфоцитами. Антигенпредставляющие дендритные клетки и макрофаги презентуют бактериальные компоненты, активируя наивные и эффекторные Т-лимфоциты и усиливая клеточную дифференцировку, в основном, в сторону Th-1, а не Th-2 [13, 16]. Приобретенный антибактериальный иммунитет, особенно с антителами против полисахаридных антигенов, как правило, является типоспецифическим и нестойким. Этим можно объяснить частые повторные заболевания бактериальными инфекциями, необходимость проведения частых ревакцинаций бактериальными профилактическими вакцинами, иногда неэффективность вакцинации и формирование нестерильного иммунитета [3, 8].

Бактериальные инфекции, которые зависят от продукции экзотоксинов, индуцируют антитоксический иммунитет (дифтерия, столбняк, ботулизм, газовая гангрена и др.). Ведущая роль в нейтрализации токсинов принадлежит иммуноглобулинам М и G-классов. В крови IgM выявляются уже через 48 часов после заражения и достигают пика через 7-10 дней, а затем преобладают IgG. Молекула антитела, присоединившись вблизи активного центра токсина, может стереохимически заблокировать его связь с рецептором. В комплексе с антителом токсин теряет способность к диффузии в

тканях и может стать объектом фагоцитоза, который является основным механизмом антибактериальной защиты. В иммунном организме активность фагоцитоза повышается за счет опсонизирующего действия специфических IgM- и IgG-антител, взаимодействующих Fab-фрагментами с антигенами на поверхности бактерий и одновременно с Fc-рецепторами на мембранах фагоцитов [12]. Это приводит к окислительному взрыву и активации других бактерицидных систем фагоцитирующих клеток.

Таким образом, антитоксины, играющие важную роль в нейтрализации экзотоксинов, препятствуют повреждению тканей и могут действовать разными способами:

1. прямая реакция антител с группами, ответственными за токсичность бактериального продукта;
2. взаимодействие антитоксина с рецепторными участками токсина, что препятствует фиксации последнего на специфических рецепторах клеток-мишеней;
3. образование иммунных комплексов, их активный фагоцитоз и, следовательно, ограничение проникновения токсина в ткани.

После элиминации возбудителя, под влиянием супрессии иммунного ответа количество эффекторных клеток уменьшается, а долгоживущие клетки памяти остаются и обеспечивают длительный, а при отдельных инфекциях – пожизненный иммунитет [6]. Поэтому при повторной встрече макроорганизма с возбудителем нейтрализация последнего будет происходить не только за счет фонового количества антител, но и способности быстрого размножения Т- и В-лимфоцитов с вовлечением клеток памяти. Таким образом, основой приобретенного иммунитета служит феномен развития иммунологической памяти после первичной встречи с антигенами возбудителя, а принцип усиления иммунологической памяти после повторных встреч с антигенами используется при ревакцинации.

Итак, в образовании антибактериального иммунитета важную роль играют циркулирующие антитела, комплемент и лейкоциты. Следовательно, изменение уровня антител (при дефектах синтеза антител класса IgG, особенно IgG1 и IgG3), нарушения синтеза C3-компонента комплемента и неспособность лейкоцитов к завершению фагоцитоза значительно усиливают риск заболевания бактериальными инфекциями.

Патологическое действие бактерий не ограничивается действием токсинов, и даже после разрушения бактерии оставляют иммунопатологический след. Продукты разрушения бактерий, в частности ЛПС, индуцируют запуск цитокинов (IL-1, TNF- α и др.), которые участвуют в развитии эндотоксического шока и «безмикробного» сепсиса [10]. Эти цитокины в определенных условиях могут продуцироваться неограниченно долго без дальнейшей стимуляции, или же их выделение дополнительно усиливается новыми ЛПС, появившимися из бактерий сапрофитов, разрушенных антибиотиками при малообоснованной терапии. Относительно недавно полученные данные предполагают,

что М-белок стрептококков (фактор патогенности *Streptococcus pyogenes*) образует комплекс с фибриногеном, который затем связывается с β -интегринами на нейтрофилах, вызывая синтез медиаторов воспаления, приводящих также к сосудистому поражению и шоку. Длительное выделение цитокинов приводит к хроническому воспалению и развитию аутоаллергических реакций не только из-за антигенной мимикрии разрушенных бактерий и тканей организма, но и в связи с неспецифическим повреждением последних, воспалительной реакцией и включением апоптотического механизма [14]. Имеются данные о том, что цитокины могут усиливать рост бактерий [17].

Антигенная мимикрия различных белков, ферментов бактерий и тканей макроорганизма широко распространена. М-протеины стрептококка антигенно сходны с протеинами эндокарда и синовиальных оболочек суставов, что может явиться причиной развития аутоаллергии. Кроме того, антигены бактерий способны индуцировать инфекционную аллергию, степень выраженности которой определяют путем постановки кожно-аллергических проб и в тестах оценки Т-клеточного иммунитета *in vitro*. Имеется корреляция между интенсивностью кожных проб на РРВ (очищенный белок туберкулина) и синтезом IFN- γ [5, 9]. Белки теплового шока (HSP) 60 и 70 kDa бактерий и млекопитающих идентичны на 60%, к тому же, что бактерии способствуют повышению экспрессии HSP. В течение инфекции развивается иммунный ответ, как против патогенных микроорганизмов, так и против белков теплового шока, которые способны активировать врожденный иммунитет и усиливать презентацию антигена с помощью молекулы МНС класса I CD8+Т-клеток [6].

В последнее время накапливаются результаты о ключевой роли в патогенезе TLR многих, в первую очередь, иммунопатологических заболеваний. Так, избыточное воздействие паттернов микроорганизмов может привести к запуску аллергопатологии. Гиперэкспрессия TLR2 и TLR4 в плаценте и слизистой оболочке цервикального канала у беременных с урогенитальной инфекцией часто является причиной прерывания беременности, тяжелых гестозов, внутриутробного инфицирования. Мутации генов, кодирующих TLR4, с которыми связывают недостаточный ответ на ЛПС, повышает риск развития септического шока и т.д. [6].

В большинстве случаев для оценки уровня противобактериального иммунитета применяют различные методы выявления антител классов G и M в сыворотке крови, даже если их уровень и не определяет напряженности антибактериального иммунитета. Для серологической диагностики используют феномен нарастания титра циркулирующих антител в динамике инфекционных заболеваний (метод парных сывороток) или определение в острую фазу заболевания ранних IgM-антител. IgG-антитела появляются несколько позже, в период ранней реконвалесценции, и могут циркулировать в течение всей жизни – как после перенесенного заболевания, так и после вакцинации [3, 6,

8].

Бактерицидное действие сыворотки крови, которое определяет совокупность уровня активности комплемента, лизоцима, b-лизина и других белков крови, оценивают по степени задержки роста бактерий под влиянием сыворотки крови больного. Учитывают также показатели фагоцитоза, опсонофагоцитарный индекс и др. Опсонофагоцитарная реакция основана на опсонической активности сыворотки крови (стимуляция фагоцитоза сывороткой крови) и активности фагоцитов, а повышение активности опсонофагоцитарной реакции рассматривают как благоприятный фактор [6].

Конец прошлого века (1998 г.) ознаменовался открытием генотипирования бактериального патогена методом мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ, MLST) нуклеотидных последовательностей. К настоящему моменту разработаны методики МЛСТ-типирования видов *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Helicobacter pylori*, методики МЛСТ для видов *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* активно разрабатываются. Секвенирование имеет огромное практическое значение для разработки экспресс-методов типирования бактерий, оценки риска бактериальной контаминации, создания лекарств, нацеленных на специфические мишени, блокирующие работу генов патогенности, и более целенаправленного создания вакцин.

Мероприятия по повышению защитных противобактериальных реакций организма заключаются в иммунизации вакцинами. При необходимости быстрой защиты вводят антитоксические или антибактериальные сыворотки, создавая пассивный иммунитет. В целом же защита от внутриклеточных бактерий, особенно после иммунизации, носит комбинированный характер и в ней участвуют активированные фагоциты, поглощающие опсонированные микробы. Использование поликомпонентной вакцины «Иммуновак-ВП-4» показало высокий клинический эффект при различной патологии: абсцесс легких, хронический бронхит, бронхиальная астма, атопический дерматит, пиодермия, герпес, ОРЗ. Терапевтический эффект сопровождался существенной положительной динамикой иммунологических показателей: фагоцитарной активностью макрофагов; увеличением содержания лимфоцитов с маркерами CD4, CD8, CD16, CD72, CD21; увеличением продукции IFN- γ и IFN- α ; коррекцией синтеза иммуноглобулинов; увеличением титра антител и их аффинности [3]. У детей-бактерионосителей *Streptococcus pneumoniae* с отягощенным преморбидным фоном после вакцинации препаратом «Пневмо-23» и «Превенар-13» выявлены достоверный прирост уровня специфических антител к полисахаридам серотипов пневмококка и тенденция к снижению воспалительного процесса и активации иммунологических реакций, которая проявлялась в снижении сывороточного IL-6, повышении TNF- α , активации Т-лимфоцитов, формировании иммунологической памяти [8].

В последнее время пристальное внимание уделяется исследованию роли галектина (β -галактозид-

связывающий белок) в формировании особенностей врожденного и приобретенного иммунитета. Связываясь с гликанами клеточной поверхности и экстрацеллюлярного матрикса, этот белок оказывает влияние на клеточный цикл, адгезию, миграцию, пролиферацию и апоптоз. Кроме того, галектины способны действовать внутриклеточно и принимать участие в сигнальной трансдукции, взаимодействуя с другими белками цитоплазмы и ядра. Данный белок, являясь фактором кооперации иммунокомпетентных клеток, способен модулировать иммунные реакции и может рассматриваться в качестве возможного агента или мишени для разработки новых методов коррекции патологических процессов, связанных с дисбалансом клеток иммунной системы, в том числе и при бактериальных инфекциях [11].

Таким образом, иммунитет к бактериям представляет собой постоянное поле сражения между защитными механизмами хозяина и мутирующими микробами, и формируется в результате постоянного взаимодействия между иммунной системой организма и микробами, эволюционная цель которых – выжить и противостоять действию этой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М.М. Иммунопатология, обусловленная атипичными микобактериями *Mycobacterium avium* // Мед. иммунол. 2005. Т.7, №5-6. С.461–466.
2. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. А.А.Воробьева, А.С.Быкова. М.: Мед. информ. агентство, 2003. 236 с.
3. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А. Иммунотерапевтическая концепция использования микробных антигенов при атопии и патологии, ассоциированной с условно-патогенной микрофлорой (на примере поликомпонентной вакцины Иммуновак-ВП-4) // Мед. иммунол. 2008. Т.10, №1. С.13–20.
4. Зарецкая Ю.М., Леднев Ю.А. Система киллер-иммуноглобулинподобных рецепторов на натуральных киллерах // Гематол. и трансфузиол. 2008. №1. С.28–32.
5. Особенности специфического иммунного ответа у отдельных больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких / Т.Е.Кисина, И.С.Фрейдлин, Б.Е.Кноринг, Т.С.Басек; А.В.Елькин // Мед. иммунол. 2006. Т.8, №4. С.501–510.
6. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 640 с.
7. Половинкина В.С., Марков Е.Ю. Структура и иммуноадаптивные свойства CPG-ДНК // Мед. иммунол. 2010. Т.12, №6. С.469–476.
8. Протасов А.Д. Вакцинация против пневмококковой инфекции больных с хронической бронхолегочной патологией (обзор литературы) // Вестник соврем. клин. мед. 2013. Т.6, №2. С.60–65.
9. PD-1/B7-H1-опосредованная про-апоптогенная

активность дендритных клеток как возможный механизм нарушения антиген-специфического ответа у больных туберкулезом легких / Л.В.Сахно, Т.В.Тыринова, О.Ю.Леплина, С.Д.Никонов, О.А.Жданов, А.А.Останин, Е.Р.Черных // Мед. иммунол. 2012. Т.14, №1-2. С.59–66.

10. Влияние бактериальных лигандов паттерн-распознающих рецепторов моноцитоподобных клеток TLR-1 на их трансэндотелиальную миграцию / Э.А.Старикова, Д.И.Соколов, Л.А.Бурова, С.А.Сельков, И.С.Фрейдлин // Мед. иммунол. 2009. Т.10, №6. С.571–576.

11. Галектин-1: роль в формировании особенностей врожденного и приобретенного иммунитета / В.Д.Якушина, О.А.Васильева, Н.В.Рязанцева, В.В.Новицкий, О.Е.Савельева, Т.С.Прохоренко, Е.Г.Старикова, А.П.Зима // Мед. иммунол. 2012. Т.14, №1-2. С.21–32.

12. Immobilized immune complexes induce neutrophil extracellular trap release by human neutrophil granulocytes via FcγRIIIB and Mac-1 / M.Behnen [et al.] // J. Immunol. 2014. Vol.193, №4. P.1954–1965.

13. In vivo activation of antigen-specific CD4 T cells / M.K.Jenkins [et al.] // Ann. Rev. Immunol. 2001. Vol.19. P.23–45.

14. Group B Streptococcus Induces Apoptosis in Macrophages / K.Fettucciari [et al.] // J. Immunol. 2000. Vol.165, №3. P.3923–3933.

15. FcαRI-Mediated Inhibition of IL-12 Production and Priming by IFN-γ of Human Monocytes and Dendritic Cells / M.Lecocq [et al.] // J. Immunol. 2013. Vol.190, №5. P.2362–2371.

16. Targeting of antigen to dendritic cells with poly(γ-glutamic acid) nanoparticles induces antigen-specific humoral and cellular immunity / T.Uto [et al.] // J. Immunol. 2007. Vol.178, №5. P.2979–2986.

17. Wensink A.C., Hack C.E., Bovenschen N. Granzymes regulate proinflammatory cytokine responses // J. Immunol. 2015. Vol.194, №2. P.491–497.

REFERENCES

1. Averbakh M.M. The immunopathology caused by atypical mycobacteria of *Mycobacterium Avium*. *Meditsinskaya immunologiya* 2005; 7(5-6):461–466 (in russian).
2. Vorob'ev A.A., Bykov A.S., editors. Atlas of Medical Microbiology, Virology and Immunology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2003 (in russian).
3. Egorova N.B., Kurbatova E.A. An immunotherapeutic concept of microbial antigen application in atopy and disorders associated with facultative microflora, as exemplified by a polycomponent Immunovac VP4 vaccine. *Meditsinskaya immunologiya* 2008; 10(1):13–20 (in russian).
4. Zaretskaya Yu.M., Lednyov Yu.A. The killer-cell immunoglobulin-like receptor system on natural killers. *Gematologiya i transfuziologiya* 2008; 1:28–32 (in russian).
5. Kicina T.E., Freydlin I.S., Knoring B.E., Basek T.S., El'kin A.V. Features of specific immune response in the patients with fibrous/cavernous tuberculosis of lungs. *Med-*

itsinskaya immunologiya 2006; 8(4):501–510 (in russian).

6. Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. Clinical Immunology and Allergology with the basics of Immunology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in russian).

7. Polovinkina V.S., Markov E.Yu. Structure and immune adjuvant properties of CPG-DNA. *Meditinskaya immunologiya* 2010; 12(6):469–476 (in russian).

8. Protasov A.D. Pneumococcal vaccination in patients with chronic broncho-pulmonary disease (literature review). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2013; 6(2):60–65 (in russian).

9. Sakhno L.V., Tikhonova M.A., Tyrinova T.V., Lepina O.Yu., Nikonov S.D., Zhdanov O.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R. The PD-1/B7-H1-mediated pro-apoptotic activity of dendritic cells as a possible mechanism of antigen-specific response failure in patients with pulmonary tuberculosis. *Meditinskaya immunologiya* 2012; 14(1-2):59-66 (in russian).

10. Starikova E.A., Sokolov D.I., Burova L.A., Sel'kov S.A., Freidlin I.S. Effects of bacterial ligands of pattern-recognizing receptors (PRR) on monocyte-like THP-1 cells upon their transendothelial migration. *Meditinskaya immunologiya* 2009; 10(6):571–576 (in russian).

11. Yakushina V.D., Vasilyeva O.A., Ryazantseva N.V., Novitskiy V.V., Savelyeva O.E., Prokhorenko T.S., Starikova E.G., Zima A.P. Galectin-1 and its role in devel-

opment of innate and adaptive immunity. *Meditinskaya immunologiya* 2012; 14(1-2):21–32 (in russian).

12. Behnen M., Leschczyk C., Möller S., Batel T., Klinger M., Solbach W., Laskay T. Immobilized immune complexes induce neutrophil extracellular trap release by human neutrophil granulocytes via FcγRIIIB and Mac-1. *J. Immunol.* 2014; 193(4):1954–1965.

13. Jenkins M.K., Khoruts A., Ingulli E., Mueller D.L., McSorley S.J., Reinhardt R. L., Itano A., Pape K.A. In vivo activation of antigen-specific CD4 T cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2001; 19:23–45.

14. Fettucciari K., Rosati E., Scaringi L., Cornacchione P., Migliorati G., Sabatini R., Fetriconi I., Rossi R., Marconi P. Group B Streptococcus Induces Apoptosis in Macrophages. *J. Immunol.* 2000; 165(7):3923–3933;

15. Lecocq M., Detry B., Guisset A., Pilette C. FcαRI-Mediated Inhibition of IL-12 Production and Priming by IFN-γ of Human Monocytes and Dendritic Cells. *J. Immunol.* 2013; 190(5):2362–2371.

16. Uto T., Wang X., Sato K., Haraguchi M., Akagi T., Akashi M., Baba M. Targeting of antigen to dendritic cells with poly(γ-glutamic acid) nanoparticles induces antigen-specific humoral and cellular immunity. *J. Immunol.* 2007; 178(5):2979–2986.

17. Wensink A.C., Hack C.E., Bovenschen N. Granzymes regulate proinflammatory cytokine responses. *J. Immunol.* 2015; 194(2):491–497.

Поступила 10.11.2015

Контактная информация

Анна Степановна Соловьева,

доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе,

НИИ охраны материнства и детства,

680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1.

E-mail: a.s.solovyeva@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anna S. Solovyeva,

MD, PhD, Deputy Director on Scientific Work,

Research Institute of Maternity and Childhood Protection,

49 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation.

E-mail: a.s.solovyeva@mail.ru

Подписано к печати 10.12.2015. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии рекламной производственной компании "Фабрика рекламы" ООО "Антураж". Формат 60х84 1/8. Усл. печ. л. 13,9. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Главный редактор академик М.Т.Луценко.

Ответственный за выпуск д.м.н. А.Н.Одиреев.

675000, г.Благовещенск, ул.Калинина, 22.

Свободная цена.

Телефон (факс) 77-02-07.