

ИММУННАЯ СИСТЕМА — ЭНДОГЕННАЯ СИСТЕМА ПИТАНИЯ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНИЗМОВ

Ведущая роль иммунной системы организма в борьбе с различными инфекциями и неконтролируемой пролиферацией собственных клеток экспериментально обоснована и является в настоящее время общепризнанной. В то же время представление о том, что функционирование клеток иммунной системы основано на способности рецепторных структур иммунокомпетентных клеток отличать свое от чужого, все более приходит в противоречие с имеющимися экспериментальными данными:

- в организме в норме присутствуют аутоантитела, например, антиидиотипические антитела [20, 36];

— продукты жизнедеятельности организма являются естественными лигандами для рецепторов из семейства Toll [18, 23,

24, 32, 33], взаимодействие которых с продуктами микробного

происхождения вызывает иммунный ответ организма на эти микроорганизмы [5, 16, 46];

— Т-лимфоциты и их продукты участвуют в процессах репарации [30, 41].

Естественно возникает вопрос, а что же лежит в основе функционирования иммунокомпетентных клеток, позволяющего им так эффективно бороться с инфекциями.

Существование живых организмов невозможно без непрерывного потребления энергии и питательных веществ из внешнего пространства. При переходе от одноклеточных к многоклеточным организмам произошло разделение функций между клетками организма. Часть клеток образовала систему экзогенного питания всего организма, разделившись в дальнейшем в анаэробов на пищеварительную систему (клетки желудочно-кишечного тракта), обеспечивающую все остальные клетки организма питательными веществами в виде первичных биомолекул — ПБМ (аминокислот, моносахаров, жирных кислот, липидов, нуклеиновых кислот), и систему дыхания, снабжающую клетки организма энергией в виде кислорода. Создание внешней оболочки (кожный покров), непроницаемой для органических веществ, и системы фильтрации (почки), обеспечивающей выведение из организма только неподдающихся реутилизации веществ, сформировало условия для многократного использования питательных веществ, непрерывно образующихся внутри организма в процессе его жизнедеятельности. Если с этой точки зрения взглянуть на работу иммунной системы, представив ее в виде черного ящика, и оценить ее работу исключительно в рамках входных и выходных параметров, то мы увидим, что это есть система деградации высокомолекулярных органических соединений до ПБМ.

Эндогенная система питания

Предполагается, что основная функция иммунной системы организма — обеспечить наиболее полную и эффективную реутилизацию питательных веществ, появляющихся внутри организма в процессе его жизнедеятельности. К ним относятся погибшие клетки организма и продукты их распада, а также не полностью переваренные продукты питания и любые микроорганизмы, оказавшиеся во внутреннем пространстве организма.

Деградировавшие находящиеся внутри организма высокомолекулярные биоорганические соединения до ПБМ, иммунная система формирует единую систему питания клеток многоклеточных организмов — экзогенную, включающую печень, иммунную систему и внутриклеточную систему деградации. В связи с тем что все три системы деградации биомолекул (пищеварительная, внутриклеточная и иммунная) физически разделены, для согласования их функционирования в качестве сигнальных молекул были использованы молекулы иммуноглобулинов — Ig, белки главного комплекса гистосовместимости — МНС и теплового шока — Hsp. Используя эти молекулы для оценки состояния гидролитического аппарата ядросодержащих клеток организма, иммунная система регулирует свою активность в направлении наиболее полного удовлетворения клеток организма в питании. Как и всякая система деградации, иммунная система является потенциально опасной для организма. Чтобы минимизировать агрессивность иммунной системы по отношению к компонентам собственного организма, на распознающие структуры иммунокомпетентных клеток накладывается ряд ограничений.

1. В процесс созревания В-клеток элиминируются клетки, несущие на своей поверхности рецепторы к циркулирующим эндогенным макромолекулам, молярность которых превышает 10^{-4} М (толерантность высокой зоны). Таким образом, при начальном аффинитете В-клеточных рецепторов 10^{-8} М и более из зоны потенциальных лигандов для В-клеточных рецепторов исключаются все внеклеточные белки [1].

2. Окончательный отбор Т-клеточных рецепторов происходит в тимусе при взаимодействии $CD4^+CD8^+$ -T_{ab}-лимфоцитов с эпителиальными (ЭК) и дендритными (ДК) клетками. Эти клетки конститутивно экспрессируют на своей поверхности молекулы МНС I в комплексе с продуктами деградации внутриклеточных и поверхностных белков (пМНС I) и молекулы МНС II в комплексе с продуктами деградации внеклеточных белков (пМНС II) [17, 26]. Уровень экспрессии этих комплексов на поверхности ЭК и ДК соответствует уровню их экспрессии на по-

верхности других нормальных клеток организма [26]. Активация Т-лимфоцитов на этой стадии приводит к их гибели [17]. В процессе активации Т-клеток одновременно с Т-клеточным рецептором CD4⁺CD8⁻-Т_H-лимфоцитов участвуют оба корцептора CD4⁺ и CD8⁺. Оставшиеся Т_H-лимфоциты в дальнейшем утрачивают один из корцепторов и покидают тимус. Таким образом, при взаимодействии клеток CD4⁺CD8⁻ и CD4⁺CD8⁺ с другими клетками организма активационный сигнал, поступающий на Т-клетку, оказывается существенно ниже порогового сигнала.

В свою очередь остатки сиаловых кислот, входящие в состав мембранных гликопротеинов и гликолипидов, защищают нормальные клетки организма от воздействия гуморальных и клеточных факторов естественного иммунитета.

Таким образом, в норме иммунная система организма находится в состоянии покоя и не реагирует на компоненты собственного организма.

Гуморальный В-клеточный иммунный ответ

Гибель нормальных клеток организма в результате травмы приводит к появлению в межклеточном пространстве биоорганических соединений, которые организм может использовать для удовлетворения собственных потребностей в питательных веществах. Мембранные Ig (Mlg) В-клеток связывают соответствующие белки во внешнем пространстве и транспортируют их в эндосомы с более низким рН, где комплекс белок—Mlg диссоциирует. В результате этого Mlg реэкспрессируется на поверхности В-клетки, а белок транспортируется далее в лизосомы, где подвергается деградации. Однако при высоких концентрациях белка не происходит полной диссоциации этих комплексов и Mlg вместе с этим белком транспортируются в лизосомы, где весь комплекс расщепляется. В условиях резко возросшей нагрузки лизосомальный аппарат В-клетки не справляется со своей задачей по деградации макромолекул до ПБМ, в результате чего на поверхности В-клеток появляются молекулы II класса МНС в комплексе с продуктами деградации данного белка (пМНС II). Появление пМНС II на поверхности В-клетки служит сигналом для активации лимфоцитов CD4⁺, которые продуцируют лимфокины (ИЛ-4, ИЛ-10; Th-клетки) [15, 16], вызывающие пролиферацию В-клеток и их последующую дифференцировку в плазматические клетки. Продуцируемые этими клетками Ig связывают во внешнем пространстве соответствующие белки. Образовавшиеся иммунные комплексы через Fc-рецепторы активируют эффекторные клетки иммунной системы с большим гидролитическим потенциалом, чем у В-клеток (нейтрофилы — Нф, макрофаги — Мф) и уже с помощью этих клеток осуществляется деградация всего комплекса до ПБМ. Таким образом, через сопряжение двух транспортных систем в одной клетке (Mlg-МНС II) происходит передача сигнала к другим клеткам иммунной системы о необходимости увеличить потенциал всей системы для утилизации появившихся во внешнем пространстве питательных веществ. Ig, участвующие в мобилизации эффекторных клеток иммунной системы на утилизацию собственных макромолекул, в основном принадлежат к изотипу IgG.

IgA секретируются В-клетками для обеспечения наиболее полной утилизации организмом экзогенных источников питания. При поступлении большого количества пищи экзогенная пищеварительная система организма не справляется с ее переработкой до ПБМ. Часть не полностью деградированной пищи проникает внутрь организма, а другая часть выводится из организма. Появление в слизистом слое продуктов пищеварения активирует иммунную систему организма, и В-клетки начинают секретировать в основном IgA в димерной форме. (Переключению В-клеток на синтез IgA способствует высокий уровень выработки трансформирующего фактора роста В (ТФРВ) и ИЛ-5 клетками лимфоидной ткани, связанной со слизистыми оболочками [11]). Чем выше концентрация молекул IgA в lamina propria, тем больше их связывается энтероцитами и переносится в просвет кишечника с присоединенным к ним секреторным компонентом (sIgA). Секреторный компонент, связываясь с клетками эпителия, удерживает молекулы IgA в просвете кишечника и одновременно защищает их от протеолиза. Вследствие этого "пустые" молекулы sIgA, связывая не полностью деградированные продукты питания, увеличивают время их пребывания в кишечнике [34] и, следовательно, способствуют более полной утилизации продуктов питания. Таким образом, с помощью sIgA иммунная система не только уменьшает нагрузку на свои эффекторные клетки, но и повышает эффективность работы экзогенной системы питания. Аналогичную функцию выполняют материнские sIgA для новорожденных.

Т-клеточный иммунный ответ

В основе любого взаимодействия иммунокомпетентных клеток с собственными клетками организма лежат изменения в структуре клеточной поверхности, которые в свою очередь есть отражение изменений клеточного метаболизма. Главной причиной этих изменений является недостаток питательных веществ, получаемых клеткой из внешнего пространства. Наиболее часто это бывает связано с достом и пролиферацией клеток. При недостатке внешних источников питания (в основном глюкозы) клетка мобилизует все свои внутренние резервы для поддержания собственного гомеостаза. Недостаток глюкозы вызывает появление на поверхности клетки гликопротеинов с незащищенными концевыми углеводородными остатками, являющимися лигандами для лектиновых рецепторов эффекторов естественного иммунитета (Мф, естественных киллеров — ЕК) [1, 42]. Основным резервным источником ПБМ для клеток является повышение эффективности работы ее гидролитического аппарата по деградации вновь синтезированных "неправильных" белков. В процессе жизнедеятельности клетки осуществляется непрерывный синтез новых белков взамен старых. Одновременно с этим идет гидролиз старых и вновь синтезированных "неправильных" белков. В норме количество "неправильных" белков составляет около 30% всех синтезируемых белков [40, 48]. С помощью протеасом и внутриклеточных пептидаз большая часть белкового материала гидролизует до аминокислот (АК). Оставшиеся пептиды переносятся в эндоплазматический ретикулум [11, 38]. По мере увеличения концентрации пептидов возрастает вероятность образования комплексов пептидов с молекулами МНС I (пМНС I). Образовавшиеся комплексы стимулируют формирование везикул [2], содержащих комплексы пМНС I и свободные пептиды. Эти везикулы транспортируются на поверхность клетки, где основная часть пептидов выбрасывается во внешнее пространство. При повышении синтетической активности клеток в процессе их роста пропорционально увеличивается количество "неправильных" белков и соответственно количество пептидов, выбрасываемых клеткой во внешнее пространство. Для уменьшения этих потерь клетка резко повышает синтез цитоплазматических Hsp, с помощью которых осуществляется транспорт "неправильных" белков и пептидов из цитоплазмы в лизосомы [8, 19], где они гидролизуются.

Гибель клеток из-за недостатка питательных веществ в отличие от гибели нормальных клеток в результате травм сопровождается выбросом в окружающее пространство большого количества Hsp [37, 39]. Появление Hsp во внеклеточном пространстве служит для Мф и ДК сигналом о нехватке ПБМ. Происходит вполне естественная реакция Мф и ДК — эти клетки резко активизируют работу своего лизосомального аппарата в первую очередь для обеспечения собственных потребностей в ПБМ. Активированные Мф (аМф) остаются в зоне гибели клеток и за счет возросшей фагоцитарной активности, опосредованной взаимодействием их лектиновых рецепторов с оголившимися концевыми углеводными остатками мембранных гликоконъюгатов [1, 42], способны эффективно утилизировать мембранные фрагменты погибших клеток до ПБМ, часть из которых выбрасывается обратно. Одновременно с этим аМф секретируют различные ферменты и медиаторы [1]. Первые гидролизуют продукты распада клеток с образованием ПБМ непосредственно во внешней среде. Вторые, действуя на другие органы и ткани, обеспечивают дополнительный приток питательных веществ за счет усиления кровоснабжения данного участка организма (фактор некроза опухоли — ФНО) [1] и повышения концентрации глюкозы в крови (ИЛ-6) [34]. Под действием этих же медиаторов и ИЛ-1(3) активируется работа лизосомального аппарата близлежащих клеток [10, 14]. В то время как аМф осуществляют экстренную помощь клеткам в зоне их гибели, ДК выключают механизм фагоцитоза и мигрируют из зоны с низким уровнем ПБМ в ближайший лимфатический узел [43]. При низком уровне ПБМ питательные вещества, получаемые ДК в процессе макроцитоза, не компенсируют энергетические затраты на осуществление этого механизма. Во время миграции необходимые ПБМ ДК получают за счет деградации в лизосомах макромолекул, захваченных ими ранее в процессах макроцитоза [21]. В результате этого на поверхности ДК увеличивается количество молекул МНС II в комплексе с пептидами, в том числе принадлежавшими белкам, захваченными ДК в процессе макроцитоза в зоне гибели клеток, и экспрессируют МНС I в комплексе с пептидами, которые ранее находились в составе комплексов пHsp (явление кросс-презентации) [29]. Одновременно с этим ДК начинают секретировать ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-12 [4]. Связывание Т-клеточных рецепторов Т-лимфоцитов с комплексами пМНС II и пМНС I на ДК стимулирует дифференцировку

CD4⁺-Т-лимфоцитов в присутствии ИЛ-12 в Т-клетки, продуцирующие ИЛ-2 и интерферон γ (ИФН- γ) (Т_H1-клетки) [28]. И CD8⁺-Т-лимфоцитов в присутствии ИЛ-2 в Т-киллеры, продуцирующие ИФН- γ и ФИО [7], соответственно. Th1-клетки мигрируют обратно в зону гибели клеток и, связываясь с комплексами пМНС II на поверхности Мф, начинают секретировать ИЛ-2 и ИФН- γ . ИЛ-2 активирует вновь прибывающие в эту зону Мф и ЕК [1]. ИФН- γ , действуя на все клетки, во-первых, активирует работу их лизосомального аппарата по деградации макромолекул до ПБМ [3, 27, 31] и, во-вторых, запускает в них синтез нового вида протеосом (γ -протеосом), отличающихся от "нормальных" протеосом спектром пептидов, получающихся в результате деградации белков [15]. Расширение спектра пептидов приводит к расширению спектра пМНС I, экспрессированных на мембране клеток, с одновременным уменьшением количества молекул МНС I, находящихся в ассоциации с каким-либо пептидом. С помощью этого ограничивается возможное негативное действие CD8⁺-Т-киллеров на другие клетки организма, находящиеся в этой области.

Одновременно с мерами по обеспечению дополнительных источников ПБМ для быстро растущих клеток иммунная система стремится уменьшить скорость их роста и тем самым минимизировать негативное воздействие возможного недостатка ПБМ на функционирование в этой области других клеток организма. Эту функцию выполняют СВ8⁺-Т-киллеры и активированные ЕК (аЕК). Связывание Т-клеточных рецепторов CD8⁺-Т-киллеров и лектиновых рецепторов аЕК соответственно с пМНС I и оголившимися концевыми углеводными остатками мембранных гликоконъюгатов клеток-мишеней вызывает секрецию этими клетками ФНО, лимфотоксина и гранул, содержащих перфорин и сериновые протеиназы. Эти медиаторы и ферменты стимулируют внутри клеток-мишеней процессы, приводящие к их гибели в результате апоптоза [45, 47]. Этот тип гибели клеток характеризуется образованием везикул, содержащих деструктурированный клеточный материал (apoptotic bodies). Эти везикулы фагоцитируются не только Мф и ДК, но и другими соседними клетками [25] и служат для них дополнительным источником ПБМ.

Таким образом, гуморальное В-клеточное звено иммунной системы участвует в обеспечении ПБМ всего организма и в этом плане взаимодействует с экзогенной системой питания, а Т-клеточное звено участвует в обеспечении необходимого уровня ПБМ в зоне роста клеток и в этом плане взаимодействует с их внутриклеточной системой деградации макромолекул.

Роль IgE в работе иммунной системы

В отличие от клеток кожного покрова альвеолоциты легких и прилегающие к ним эпителиальные клетки выполняют барьерную функцию и одновременно обеспечивают организм кислородом. Поэтому разрушение их барьерной функции ведет к нарушению газообменной функции. Эффективность восстановления этой жизненно важной для организма функции зависит от его способности быстро обеспечить повышенный уровень ПБМ, необходимый для роста новых клеток в зоне разрушения. Центральную роль в этом процессе играют тучные клетки (ТК) [9, 13], которые первыми реагируют на разрушение барьера. В первую очередь это секретируемый ТК гистамин, который вызывает расширение сосудов [43], что способствует увеличению потока ПБМ в зону разрушения, и одновременно блокирует их возможную утечку, вызывая в зоне разрушения бронхоспазм и микротромбозы. Действие гистамина дополняют секретируемые ТК ФНО (усиление кровоснабжения) [1], ИЛ-6 (повышение концентрации глюкозы в крови) [34] и протеаз (реутилизация продуктов распада погибших клеток) [1].

Переход многоклеточных организмов к использованию воздушной среды в качестве источника кислорода позволил им значительно повысить эффективность восстановления легочной ткани за счет синтеза нового класса Ig (IgE) против содержащихся в воздухе органических дегидратированных макропродуктов (мертвые клетки и их фрагменты), проникающих внутрь организма при повреждении легочной ткани. В процессе дыхания через легкие прокачивается огромное количество воздуха, поэтому это единственная ткань в организме, при разрушении которой возможно проникновение в организм большого количества этих макропродуктов. Фиксированные на поверхности ТК с помощью высокоаффинных рецепторов IgE не только значительно расширили количество лигандов, активирующих ТК, но и дали дополнительный источник ПБМ непосредственно в зоне повреждения за счет деградации комплексов IgE—макроструктура лизосомальным аппаратом ТК [1]. Все это су-

щественно ускорило процесс восстановления барьерной и газообменной функций легочной ткани.

Таким образом, в норме реакция иммунной системы с использованием IgE по существу аналогична Т-клеточному иммунному ответу в том смысле, что в обоих случаях иммунная система стремится обеспечить необходимое количество ПБМ в зоне роста клеток.

В рамках описанной выше модели функционирования иммунной системы естественным образом находят объяснение реакция этой системы на проникновение внутрь организма чужеродных микроорганизмов. Внеклеточные микроорганизмы воспринимаются как органические соединения, подлежащие утилизации, и соответственно вызывают развитие гуморального иммунного ответа. Внутриклеточные микроорганизмы используются для своего размножения клетки-хозяина, что вызывает истощение их внутренних ресурсов и гибель по типу некроза, сопровождаемую выбросом Hsd во внешнее пространство. Это активирует клеточный иммунитет организма. Стоит отметить, что присутствие на клеточной поверхности микроорганизмов структур, связывающихся с рецепторными структурами эффекторных клеток естественного иммунитета, в особенности Toll-белков, может существенно повлиять на характер иммунной реакции к этим микроорганизмам. Это связано с тем, что эти же белки участвуют в активации эффекторных клеток естественного иммунитета при связывании продуктов распада клеток организма (Hsd) и продуктов деградации высокомолекулярных внеклеточных структур (гепарин, белок-А сурфактанта, фибриноген).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярилин А. А. Основы иммунологии. — М., 1999.
2. Antoniou A. N. et al. Assembly and export of MHC class I peptide ligands // *Curr. Opin. Immunol.* — 2003. - Vol. 15. - P. 75-81.
3. Arunachalam B. et al. Enzymatic reduction of disulfide bonds in lysosomes: characterization of a gamma-interferon-inducible lysosomal thiol reductase (GLIT) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2000. - Vol. 97. - P. 745-750.
4. Asea A. et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependent pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine // *Nat. Med.* — 2000. — Vol. 6. — P. 435-442.
5. Bee A. A. Endogenous ligands of Toll-like receptors: implications for regulation inflammatory and immune responses // *Trends Immunol.* - 2002. - Vol. 23. - P. 509-512.
6. Belardelli F., Ferrantini M. Cytokines as a link between innate and adaptive antitumor immunity // *Trends Immunol.* — 2002. - Vol. 23. - P. 201-208.
7. Bennett S. R. M. et al. Induction of a CD8⁺ cytotoxic T lymphocyte response by cross-priming requires cognate CD4⁺ T cell help // *J. Exp. Med.* - 1997. - Vol. 186. - P. 65-70.
8. Cuervo A. M. et al. Activation of a selective pathway of lysosomal proteolysis in rat liver by prolonged starvation // *Am. J. Physiol.* - 1995. - Vol. 269. - P. C1200-C1208.
9. Curish M. F. et al. The diverse roles of mast cells // *J. Exp. Med.* - 2001. - Vol. 194. - P. 1-5.
10. Drakesmith H. et al. In vivo priming of T cells against cryptic determinants by dendritic cells exposed to interleukin 6 and native antigen // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95. — P. 14903-14908.
11. Endert P. M. Genes regulating MHC class I processing antigen // *Curr. Opin. Immunol.* - 1999. — Vol. 11. - P. 82-88.
12. Fagarasan S. et al. In situ class switching and differentiation to IgA-producing cells in the gut lamina propria // *Nature.* — 2001. - Vol. 413. - P. 639-643.
13. Feger F. et al. The role of mast cells in host defense and their subversion by bacterial pathogens // *Trends Immunol.* — 2002. — Vol. 23. - P. 151-158.
14. Fiebiger E. et al. Cytokines regulate proteolysis in major histocompatibility complex class II-dependent antigen presentation by dendritic cells // *J. Exp. Med.* - 2001. — Vol. 193. - P. 881-892.
15. Fruh K., Yang Y. Antigen presentation by MHC class I and its regulation by interferon γ // *Curr. Opin. Immunol.* — 1999. — Vol. 11. - P. 76-81.
16. Gallucci S., Matzinger P. Danger signal: sos to the immune system // *Curr. Opin. Immunol.* — 2001. - Vol. 13. — P. 114—119.
17. Goldrath A. W., Bevan M. J. Selecting and maintaining a diverse T-cell repertoire // *Nature.* — 1999. - Vol. 402. - P. 255—262.

18. Guillot L. et al. Cutting edge: the immunostimulatory activity of the lung surfactant protein-A involves Toll-like receptor 4 // *J. Immunol.* - 2002. - Vol. 168. - P. 5989-5992.
19. Hayes S. A., Dice J. F. Roles of molecular chaperones in protein degradation // *J. Cell. Biol.* - 1996. - Vol. 132. - P. 255-258.
20. Holmberg D. et al. Reactions among IgM antibodies derived from normal, neonatal mice // *Eur. J. Immunol.* — 1984. — Vol. 14. - P. 435—441.
21. Inaba K. et al. The formation of immunogenic major histocompatibility complex class II-peptide ligands in lysosomal compartments of dendritic cells is regulated by inflammatory stimuli // *J. Exp. Med.* - 2000. - Vol. 191. - P. 927-936.
22. Jankovic D. et al. Th1 and Th2-cell commitment during infectious disease: asymmetry in divergent pathways // *Trends Immunol.* — 2001. - Vol. 22. - P. 450—456.
23. Johnson G. B. et al. Receptor-mediated monitoring of tissue wellbeing via detection of soluble heparan sulfate by Toll-like receptor 4 // *J. Immunol.* - Vol. 168. - P. 5233-5239.
24. Krieger A. M. A role for toll in autoimmunity // *Nat. Immunol.* — 2002. - Vol. 3. - P. 423-424.
25. Krieser R. J., White K. Engulfment mechanism of apoptotic cells // *Curr. Opin. Cell Biol.* - 2002. - Vol. 14. - P. 734-738.
26. Kvevski B. et al. Promiscuous gene expression and central T-cell tolerance: more than meets the eye // *Trends Immunol.* — 2002. - Vol. 23. - P. 364-371.
27. Lah T. T. et al. Gamma-interferon causes a selective induction of the lysosomal proteases, cathepsins B and L, in macrophages // *FEBS Lett.* - 1970. - Vol. 363. - P. 8.
28. Lanzavecchia A., Sallusto F. Regulation of T cell immunity by dendritic cells // *Cell.* — 2001. — Vol. 106. - P. 263-266.
29. Li Z. et al. Roles of heat-shock proteins in antigen presentation and cross-presentation // *Curr. Opin. Immunol.* — 2002. — Vol. 14. - P. 45-51.
30. Moalem G. et al. Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy // *Nat. Med.* - 1999. - Vol. 5. - P. 49-55.
31. Ohashi K. et al. Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor-4 complex // *J. Immunol.* - 2000. - Vol. 164. - P. 558-561.
32. Okamura Y. et al. The extra domain A fibronectin activates Toll-like receptor 4 // *J. Biol. Chem.* - 2001. - Vol. 276. - P. 10229-10233.
33. O'Neil D. et al. IFN- γ down-regulates MHC expression and antigen in a human B cell line // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162. - P. 791-798.
34. Pedersen B. K. et al. Exercise-induced immune changes — an influence on metabolism? // *Trends Immunol.* — 2001. — Vol. 22. - P. 473-475.
35. Phalipon A., Corthesy B. Novel functions of the polymeric Ig receptor: well beyond transport of immunoglobulins // *Trends Immunol.* - 2003. - Vol. 24. - P. 55-58.
36. Reitan S. K., Hannestad K. The primary IgM antibody repertoire: a source of potent idiotype immunogens // *Eur. J. Immunol.* — 2001. - Vol. 31. - P. 2143-2153.
37. Reiter I. et al. Cutting edge: differential effect of apoptotic versus necrotic tumor cells on macrophage antitumor activities // *J. Immunol.* - 1999. - Vol. 163. - P. 1730-1732.
38. Reits E. A. J. et al. The major substrates for TAP in vivo are derived from newly synthesized proteins // *Nature.* — 2000. — Vol. 404. - P. 774-778.
39. Sauter B. et al. Consequences of cell death: exposure to necrotic tumor cells, but not primary tissue cells or apoptotic cells, induces the maturation of immunostimulatory dendritic cells // *J. Exp. Med.* - 2000. - Vol. 191. - P. 423-433.
40. Schubert U. et al. Rapid degradation of a large fraction of newly synthesized proteins by proteasomes // *Nature.* — 2000. — Vol. 404. - P. 770-774.
41. Schwartz M., Cohen I. R. Autoimmunity can benefit self-maintenance // *Immunol. Today.* — 2000. — Vol. 6. — P. 265—268.
42. Stahl P. D., Ezekowitz R. A. B. The mannose receptor is a pattern recognition receptor involved in host defense // *Curr. Opin. Immunol.* - 1998. - Vol. 10. - P. 50-55.
43. Thery C., Amigorena S. The cell biology of antigen presentation in dendritic cell // *Curr. Opin. Immunol.* — 2001. — Vol. 13. — P. 45-51.
44. Thrav M. The interaction between mast cells and endothelial cells // *J. Invest. Dermatol.* - 1989. - Vol. 93. - P. 107S-

- 112S. v: a Sanhedrin verdict // Curr. Opin. Immunol. - 1998. - Vol. 10. - P. 279-288.
45. 48. *Yewdell J. W.* Not such a dismal science: the economics of protein synthesis, folding, degradation and antigen processing // Trends Cell Biol. - 2001. - Vol. 11. - P. 294-297.

Поступила 19.12.03

Trapani J. A. et al.
Proapoptotic functions of cytotoxic lymphocyte granule constituents in vitro and in vivo /
Curr. Opin. Immunol. - 2000. - Vol. 12. - P. 323-329.

46.

Undehill D.
„Ozinsky A.“
Toll-like receptors: key mediators of microbial detection // Curr. Opin. Immunol. - 2002. - Vol. 14. - P. 103-110.

47.

Wallach D. et al.
Death-inducing functions of ligands of the tumor necrosis factor family

