

## AUTOIMMUNE DISEASES AS A CONSEQUENCE OF AN IMMUNE SYSTEM DISABILITY TO DISTINGUISH BETWEEN "SELF" AND "NON-SELF"

O. O. FAVOROVA

*Autoimmune diseases count among the major medical problems of humanity. The paper examines immunity disturbances which bring into inability to distinguish between "self" and "non-self" and as a result into disruption of the own organism. It is shown that both genetic factors and the environment promote development of autoimmune diseases.*

**Аутоиммунные заболевания входят в число главных медицинских проблем человечества. В статье рассмотрены нарушения иммунитета, которые приводят к неспособности отличать "свое" от "чужого" и как следствие к разрушению собственного организма. Описано значение генетических факторов и внешней среды для развития аутоиммунных заболеваний.**

© Фаворова О.О., 1998

## АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК СЛЕДСТВИЕ УТРАТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ СПОСОБНОСТИ ОТЛИЧАТЬ "СВОЕ" ОТ "ЧУЖОГО"

О. О. ФАВОРОВА

Российский государственный медицинский университет, Москва

Наша иммунная система – это боеспособная армия, обороняющая организм от злейших врагов – болезнетворных инфекционных агентов. Окружающий нас мир буквально кишит такими агентами: бактериями, вирусами, патогенными грибами и паразитами. Ребенок, родившийся с серьезно нарушенными функциями иммунной системы, обречен



**Рис. 1.** Мальчик на фотографии, целующий свою мать, родился с непонятным генетическим дефектом, делающим его абсолютно беззащитным перед микроорганизмами, и был немедленно помещен в стерильный пластиковый кокон. Он провел почти всю свою короткую жизнь в изоляции от внешнего мира. Спустя почти 10 лет после смерти мальчика ученые, проанализировав ДНК из культивируемых клеток его крови, смогли установить, какой дефект иммунной системы был причиной его заболевания

на скорую гибель, если только не будет полностью изолирован от инфекционных агентов (рис. 1). Защитные механизмы, обеспечивающие возникновение иммунитета к инфекциям (от лат. *immunitas* – свободный от чего-либо), подробно описаны в статьях Г.И. Абелева, И.С. Фрейдлин и В.Г. Галактинова в предыдущих номерах “Соросовского Образовательного Журнала”. Остановимся только на основных принципах, существенных для дальнейшего изложения.

Оборона человека и позвоночных животных против инфекций организована по всем правилам военной науки, в несколько линий на случай прорыва. Главной линией обороны служит кожа. В качестве защитных барьеров для стенок внутренних органов выступают выделяемая ими слизь и реснички эпителия, за счет движения которых слизь вместе с захваченными микробами и другими чужеродными частицами удаляется механическим путем. Слезы, слюна и моча вымывают микробы с поверхности эпителия. Во многих жидкостях, выделяемых организмом, содержатся убивающие бактерий (бактерицидные) компоненты. В организме постоянно присутствует нормальная бактериальная флора, которая вытесняет болезнетворные (патогенные) микроорганизмы и грибы, конкурируя за необходимые питательные вещества или вырабатывая бактерицидные соединения.

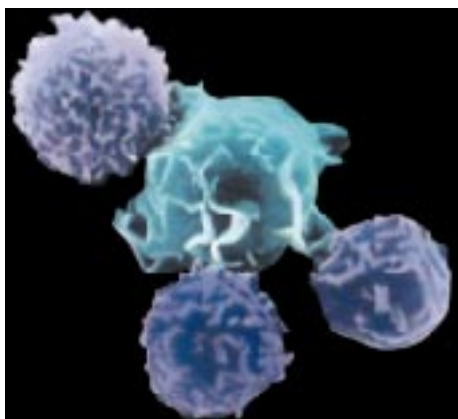
Если микробы все-таки проникли в организм, то в действие вступают еще два способа защиты: разрушение растворимыми химическими факторами (гуморальные механизмы) и фагоцитоз – поедание чужеродных агентов специальными фагоцитирующими клетками (фагоцитами). Описанные механизмы защиты человека являются врожденными и направлены на любые патогенные микроорганизмы, это как бы регулярные полки армии, сформированной иммунной системой. Микроорганизмы, в свою очередь, благодаря большой скорости мутаций приспособляются преодолевать заслоны врожденного иммунитета. Эволюционным предкам человека необходимо было выработать механизмы, которые служили бы для защиты от каждого конкретного микроорганизма, как бы много их ни было. Эта невероятно сложная задача была решена в результате возникновения специфического приобретенного иммунитета. Продолжая начатое сравнение, можно говорить о дополнительной мобилизации в войска иммунной системы.

Почти любая макромолекула, чуждая организму, может вызвать иммунный ответ, то есть привести к приобретению организмом специфического иммунитета. Существуют два основных типа иммунных ответов. Ответ первого типа, гуморальный, определяется выработкой антител – особых белков, специфически связывающихся с проникшим в организм чужеродным веществом (последнее получило название антигена, то есть *генератора антител*).

Связывание с антителами инактивирует вирусы и бактериальные токсины (такие, как столбнячный или ботулинический). Связавшиеся с поверхностными антигенами антитела служат сигнальными флажками для уничтожения микроорганизмов – облегчают их поглощение фагоцитами или активируют особую систему белков крови, называемую комплементом, которая убивает эти микроорганизмы. Антитела вырабатываются плазматическими клетками, предшественниками которых служат В-лимфоциты. Каждый В-лимфоцит запрограммирован на синтез антител определенной специфичности. В-лимфоциты представляют собой один из классов лимфоцитов и развиваются у млекопитающих в кровеносных тканях: в костном мозгу у взрослых и в печени у плода. Иммунный ответ второго, клеточного типа состоит в образовании специализированных клеток – тоже лимфоцитов, но не В-, а Т-лимфоцитов, реагирующих с чужеродным антигеном на поверхности других собственных клеток организма. Антиген (а точнее, его фрагмент) распознается нацеленным на него Т-лимфоцитом не сам по себе, а только в комплексе с полиморфными поверхностными молекулами главного комплекса тканевой совместимости, обнаруженными и названными по их способности вызывать отторжение пересаженных тканей. Т-лимфоциты развиваются в вилочковой, или зобной, железе, расположенной у человека над сердцем, в которую клетки-предшественники мигрируют через кровь из кровеносных тканей. Т-лимфоциты способны убивать собственные клетки организма, если они заражены вирусом, тем самым уничтожая и вирусы. В других случаях Т-лимфоциты секретируют сигнальные молекулы (лимфокины), стимулирующие все тот же фагоцитоз. Встреча В- и Т-лимфоцитов со своим антигеном приводит к их активации и размножению.

В результате совместного и согласованного действия В- и Т-клеток (рис. 2) возникает высокоспецифичный иммунитет на определенный антиген, с которым организму пришлось встретиться. Но клетки иммунной системы постоянно сталкиваются помимо внедрившихся паразитов еще и с компонентами собственного организма. Ясно, что разрушительные иммунные реакции не должны быть направлены на собственные молекулы. Способность отличать “не свое” от “своего” составляет важнейшее фундаментальное свойство иммунной системы. Однако известно много случаев сбоя в работе иммунной системы, когда она принимает свои антигены за чужие и атакует их. Когда клетки иммунной системы, подобно мятежным войскам, направляют свой удар на те самые организмы, которые они призваны защищать, возникают аутоиммунные заболевания.

Избирательное отсутствие иммунореактивности организма на специфический антиген получило название иммунологической толерантности. Многолетние усилия ученых привели к пониманию того, что толерантность к собственным молекулам не



**Рис. 2.** Три Т-лимфоцита (фиолетовые), каждый из которых натренирован узнавать конкретного врага, проверяют В-лимфоцит (зеленый). Если Т-лимфоцит обнаружит на поверхности В-клетки фрагменты того антигена, на который он специфически нацелен, то начнет быстро размножаться и подавать сигналы тревоги, выделяя специальные химические вещества – лимфокины. Это подаст команду В-клеткам, в свою очередь, делиться с образованием большого количества плазматических клеток, синтезирующих антитела к этому антигену. Таким образом, между Т- и В-клетками происходит “разговор” с обменом информацией. Т-лимфоциты с описанными функциями называются помощниками. Существуют и другие классы Т-лимфоцитов, в частности цитотоксические Т-клетки, или Т-киллеры (убийцы), уничтожающие зараженные вирусом клетки организма вместе с вирусом

заложена в организме изначально. Она приобретает в период внутриутробного развития или сразу после рождения, когда иммунная система проходит специальную подготовку, чтобы не реагировать на собственные макромолекулы. Упрощенно суть процесса состоит в том, что затесавшиеся среди миллиардов лимфоцитов несколько “изменников”, нападающих на своего хозяина (аутоиммунные, или аутореактивные, клетки), либо уничтожаются, либо выводятся из игры, и в большинстве случаев этого оказывается достаточно для “подавления восстановления”. Но время от времени одна из клеток-предателей ускользает от досмотра. Каждый из нас обязательно имеет в крови некоторое количество таких аутоиммунных клеток, однако только относительно немногие люди становятся жертвой того или иного аутоиммунного заболевания. По-видимому, сложная система контроля и противодействия, остающаяся до сего дня не понятой до конца, в норме не дает возможности аутоиммунной клетке сделать свое черное дело.

Аутоиммунные заболевания входят в число главных медицинских проблем современного человечества. Ими болеет множество людей. Например, только в Соединенных Штатах Америки 6,5 млн человек поражено ревматоидным артритом — самым распро-

страненным аутоиммунным заболеванием. В настоящее время иммунологам известно более 80 различных аутоиммунных заболеваний. Многие из них приводят к тяжелым страданиям, ограничению физических возможностей и даже смертельному исходу. Часто эти болезни возникают в юношеском и молодом возрасте. Помимо чисто медицинской аутоиммунные заболевания составляют и социальную проблему: во многих случаях они приводят к потере трудоспособности людей активного возраста. Кроме того, обществу очень дорого обходится лечение этих патологий. Так, практичные американцы подсчитали, что в одном только штате Миссисипи инсулин для больных юношеским, или инсулинозависимым, диабетом обходится ежегодно в 500 тыс. долларов. К сожалению, год от года число больных с аутоиммунными патологиями увеличивается.

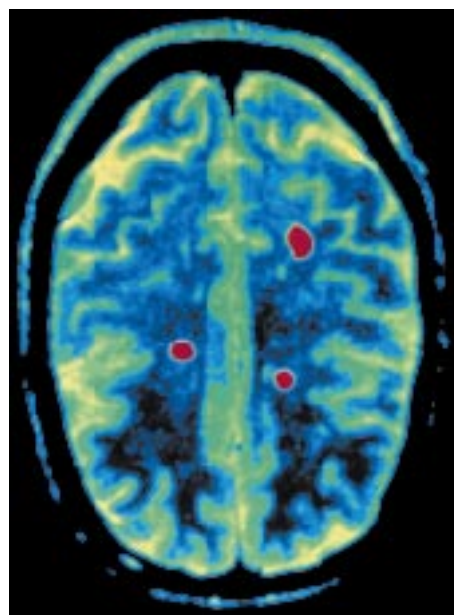
Элементы и механизмы иммунных реакций, приводящих к развитию аутоиммунного заболевания, те же, что и при иммунитете к инфекционным агентам. Или образуются антитела к “своим” антигенам (так называемые аутоантитела), или развивается Т-клеточный иммунный ответ на них, или включаются обе системы иммунитета вместе. При этом круг аутоантигенов ограничен теми компонентами организма, которые контактируют с клетками иммунной системы, так или иначе попадая в кровоток. Иногда антитела, образующиеся в ответ на введение какого-либо микроорганизма, оказываются способными реагировать также с компонентами своего организма, то есть приобретают свойства аутоантител. Такая перекрестная реакция становится возможной из-за сходного строения отдельных участков молекул своего и чужого антигена (антигенных детерминант). Это явление получило название молекулярной мимикрии и наблюдается, например, при ревматизме, когда антитела, направленные против стрептококка, взаимодействуют и с нормальными антигенами сердечной мышцы и суставов. Введение лекарственных средств или попадание вирусов может также приводить к реакции иммунной системы на аутоантигены за счет сопряженного распознавания последних на клеточной мембране в комплексе с антигенами лекарств или вирусов.

Аутоиммунная патология может затрагивать разные органы и ткани человека. Иногда атаке подвергается какой-либо орган, как, например, поджелудочная железа при юношеском диабете или центральная нервная система при рассеянном склерозе. В других случаях, например при системной красной волчанке и ревматоидном артрите, патологические изменения затрагивают многие органы. Наличие такого спектра аутоиммунных заболеваний определяется специфичностью образующихся аутоантител и аутореактивных Т-клеток и тем, в каких органах локализованы распознаваемые аутоантигены.

Юношеский диабет связан с нарушением метаболизма глюкозы вследствие полного или частичного отсутствия инсулина. При этом аутоиммунном заболевании разрушаются продуцирующие инсулин островковые клетки поджелудочной железы. Больные нуждаются в постоянных инъекциях инсулина. Болезнь развивается в 11–12 лет и поражает до 0,5% населения. У многих пациентов возникают осложнения: потеря зрения, почечная недостаточность, при которой больному можно сохранить жизнь, только если проводить диализ с помощью аппарата “искусственная почка”, и др. Для болезни характерно появление аутоантител, которые связываются или с цитоплазматическими, или с мембранными белками островковых клеток. Эти антитела часто появляются за годы до начала заболевания, что может использоваться для предсказания диабета. По-видимому, именно они разрушают островковые клетки, хотя в очагах поражения присутствует также множество Т-лимфоцитов.

Рассеянный склероз – это хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, связанное с разрушением миелина – белково-липидной оболочки аксона. Жертвы этой болезни, обычно люди молодого возраста, страдают различными неврологическими нарушениями, начиная от неразборчивости речи и кончая параличом. Многие из больных рассеянным склерозом теряют трудоспособность. Так, в крупных городах Великобритании около 1% взрослого населения становится инвалидами из-за этого заболевания. Для рассеянного склероза характерно волнообразное течение с непредсказуемым чередованием ухудшения и улучшения состояния.

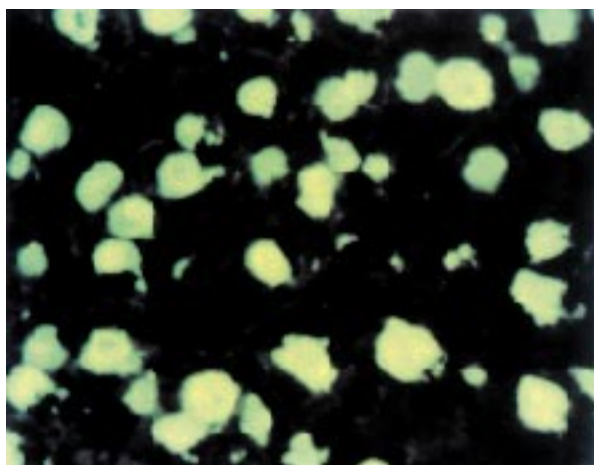
Известно, что аксон представляет собой длинный отросток нервной клетки (нейрона). Происходящее при рассеянном склерозе разрушение его изолирующей оболочки приводит к утрате нейронном свойств кабеля и препятствует распространению нервного импульса. В участке разрушения миелина образуется зона поражения, получившая название бляшки (рис. 3); это еще больше затрудняет передачу электрического сигнала. В области бляшки скапливается множество Т-лимфоцитов и макрофагов (это один из типов фагоцитов), у больного выявляются аутоантитела против различных компонентов миелина. В течение долгого времени аутоиммунная природа рассеянного склероза не была доказана: оставался открытым вопрос, являются ли компоненты иммунной системы причиной болезни или просто вторичным ответом на нее. Важным аргументом в пользу аутоиммунного происхождения рассеянного склероза явилось создание модели болезни у экспериментальных животных. У крыс, которым делали инъекции белков миелина, развивались нервные расстройства и параличи, похожие на рассеянный склероз. Более того, когда у этих больных животных брали Т-клетки и переносили их здоровым крысам, последние забо-



**Рис. 3.** При исследовании головного мозга больного рассеянным склерозом методом магнитно-резонансной томографии выявляются области поражения (бляшки), окрашенные на рисунке в красный цвет. Бляшки образуются в результате атаки миелиновой оболочки аксонов (сигналпроводящих волокон) нервных клеток аутоиммунными лимфоцитами и макрофагами

левали той же болезнью, получившей название “экспериментальный аллергический энцефаломиелит”. Эти опыты впервые показали роль Т-лимфоцитов в аутоиммунных заболеваниях. В-клеткам также принадлежит важная роль в патогенезе: если у крыс нарушена В-система иммунитета, то экспериментальный аллергический энцефаломиелит у них не развивается.

Как уже отмечалось, при системной красной волчанке аутоиммунная патология затрагивает многие органы (кожу, суставы, лимфатические узлы, селезенку, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, сердце и почки), где происходит разрушение тканей и внутреннее кровотечение. Кроме того, часто поражаются форменные элементы крови. Ведущая роль в патологии волчанки принадлежит В-лимфоцитам. Продуцируемые ими аутоантитела не нацелены на отдельные органы – они связываются с ДНК и другими компонентами ядер (гистонами, РНК, фосфолипидами) всех без различия клеток организма (рис. 4). Антитела, реагирующие с нативной двуспиральной ДНК, высокоспецифичны для системной красной волчанки. Недавно было показано, что ДНК-связывающие аутоантитела, образующиеся при волчанке, обладают способностью расщеплять ДНК, то есть являются каталитическими антителами, или абзимами. Связанные с ядерными антигенами антитела вместе с белками



**Рис. 4.** Патологические антитела от больных системной красной волчанкой, реагирующие с ядерными компонентами: ДНК, РНК, белками, могут быть обнаружены по способности выявлять ядра фиксированных клеток. На представленном образце клеток печени флуоресцентные красители, связавшись с прочными комплексами этих антител с их ядерными антигенами, окрасили ядра в ярко-зеленый цвет

системы комплемента образуют крупные аутоиммунные комплексы, накопление которых в различных тканях приводит к патологическому эффекту.

Около 90% больных системной красной волчанкой — молодые женщины, что навело на мысль о роли половых гормонов в активации В-лимфоцитов и развитии заболевания. В дальнейшем это предположение было подтверждено в опытах на экспериментальных животных, болеющих похожим образом. У разных пациентов болезнь может протекать с различной степенью тяжести. Как и для рассеянного склероза, для волчанки характерны непредсказуемые переходы от хорошего состояния к тяжелому обострению. Единственным очевидным фактором, активирующим волчанку, является облучение ультрафиолетом, поэтому больным следует избегать прямых солнечных лучей.

На примере трех рассмотренных аутоиммунных заболеваний можно видеть, сколь различно их течение. При этом, однако, в их основе лежат сходные причины — нарушения в функционировании иммунной системы, приводящие к распознаванию “своего” как “чужого”. Для развития любого аутоиммунного заболевания необходимо сочетание множества факторов, среди которых можно выделить гормональный статус человека, его наследственную предрасположенность и влияние окружающей среды.

Давно известно, что подверженность аутоиммунным заболеваниям нередко носит семейный характер, причем чем ближе родство, тем больше шансов иметь одинаковые аутоиммунные патологии. Так, если один из близнецов болен тем или

иным аутоиммунным заболеванием, то наличие той же болезни у второго намного чаще наблюдается в случае однояйцовых близнецов по сравнению с разнояйцовыми. В то же время вероятность присутствия одного и того же аутоиммунного заболевания у однояйцовых близнецов никогда не достигает 100% (обычно 20–30%), что убедительно свидетельствует также и о значении внешних факторов. Совместное влияние наследственных и внешних факторов можно проследить, анализируя восприимчивость разных этнических групп к аутоиммунным заболеваниям. Коренное население Восточной Сибири в отличие от русских практически не болеет рассеянным склерозом, но и у русских, проживающих в этом регионе, распространенность рассеянного склероза в 2–4 раза ниже, чем у русских из европейской части России.

О том, что аутоиммунная патология запрограммирована генетически, свидетельствует также получение линий животных со спонтанно развивающимися аутоиммунными заболеваниями. Опыты по скрещиванию таких линейных животных позволили определить, что аутоиммунный ответ находится под контролем как минимум трех генов. Данные, полученные при изучении аутоиммунных заболеваний человека, также говорят о полигенной природе аутоиммунной патологии. Чувствительность к аутоиммунизации не зависит от какого-либо одного гена, а определяется сочетанием нескольких генов (вероятно, около десяти), контролирующих как иммунный ответ, так и особенности структуры компонентов органа-мишени. Важная роль в формировании генетической предрасположенности принадлежит генам системы главного комплекса тканевой совместимости, продукты которых, как уже указывалось, необходимы для распознавания Т-лимфоцитами специфических антигенов. Связь развития заболевания с аллельными вариантами отдельных генов этой сложно организованной системы убедительно показана для юношеского диабета, ревматоидного артрита, рассеянного склероза и других заболеваний.

Зависимость распространенности аутоиммунных заболеваний от проживания в больших городах, от перенесенных инфекций, от уровня контактов с другими людьми, а также выявление районов с крайне высокими показателями заболеваемости и возникновение микроэпидемий — все это позволило предположить роль инфекционных агентов как основного фактора внешней среды в развитии аутоиммунных заболеваний. До сих пор, однако, не выявлено ни одного возбудителя инфекций, достоверно являющегося первопричиной какого-либо аутоиммунного заболевания. Большой интерес у исследователей вызывает поиск инфекционных агентов, которые могут способствовать развитию аутоиммунных заболеваний по механизму молекулярной мимикрии (см. выше). Известно много микроорганизмов, отдельные белки которых обладают

некоторым структурным сходством с белками человека, выступающими в роли аутоантигенов. Такие микроорганизмы могут запускать аутоиммунную перекрестную реакцию и антител, и Т-лимфоцитов. В частности, для рассеянного склероза в качестве возможных агентов, вызывающих молекулярную мимикрию, называли вирусы кори и гепатита В. Наконец, некоторые болезнетворные бактерии и вирусы (стафилококки, стрептококки, ретровирусы) продуцируют так называемые суперантигены – токсические белки, которые способны неспецифически стимулировать лимфоциты, вызывая мощный иммунный ответ. Если нормальные антигены активируют только одну из 10 тыс. Т-клеток, то суперантигены – четыре из пяти, то есть большинство Т-лимфоцитов организма. Логично предположить, что среди них наверняка найдутся аутоиммунные, и, будучи “злее и подвижнее” после воздействия суперантигена, они начнут разрушать ткани собственного организма. Такой механизм активации, вероятно, вовлечен в развитие ревматоидного артрита – болезни, при которой развивается хроническое воспаление суставов (рис. 5), а также сердца, сосудов и легких.

Помимо инфекционных агентов большое значение в развитии аутоиммунных заболеваний имеют токсические вещества, с которыми мы сталкиваемся в быту и на работе: химические красители, органические растворители, соли свинца и многое другое. Высокие уровни заболеваемости разными аутоиммунными патологиями отмечены в областях с развитой промышленностью и сильными загрязнениями окружающей среды. Неравномерное распространение некоторых болезней в разных регионах связывают с климатом, рельефом, составом почв и другими географическими характеристиками местности.

Таким образом, аутоиммунные нарушения возникают при разнообразных внешних воздействиях у людей, которые вследствие присутствия определенных аллельных вариантов нескольких генов имеют наследственную предрасположенность к развитию данного заболевания. Как уже указывалось, часть этих генов локализована в области главного комплекса тканевой совместимости (он расположен на хромосоме 6) и ведется интенсивный поиск других генов, определяющих восприимчивость к заболеванию. В целом развитие аутоиммунных патологий является следствием сложного сочетания пока до конца непонятых факторов.

До последнего времени лечение аутоиммунных заболеваний сводилось к усилиям неспецифически подавить иммунитет, что, безусловно, является обоюдоострым оружием, поскольку снижает сопротивляемость организма болезнетворным микроорганизмам. Кроме того, врачи борются с воспалением и симптомами каждого заболевания в отдельности. Главнейшей задачей иммунологии является создание методов избирательного подавления аутоиммун-



**Рис. 5.** Разрушительное действие ревматоидного артрита ясно видно на цветной рентгенограмме человеческой руки. Собственные иммунные клетки больного атакуют и разъедают кости и хрящи, вызывая деформацию пальцев

ной патологии, для чего требуется глубокое понимание всех механизмов этого сложнейшего нарушения у каждого конкретного больного.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Петров Р.В. Я или не я: Иммунологические мобили. М.: Мол. гвардия, 1987. 303 с.
2. Ройт А. Основы иммунологии. М.: Мир, 1991. 327 с.
3. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. М.: Мир, 1994. Т. 3. С. 215–286.
4. Абелев Г.И. Основы иммунитета // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 5. С. 4–10.
5. Фрейдлин И.С. Цитокины и межклеточные контакты в противоинойфекционной защите организма // Там же. 1996. № 7. С. 19–25.
6. Фрейдлин И.С. Загадки тимуса: Возраст и иммунитет // Там же. 1997. № 5. С. 26–29.
7. Фрейдлин И.С. От вирусов нас защищают клетки-убийцы // Там же. 1997. № 6. С. 33–35.
8. Галактионов В.Г. Генетический контроль взаимодействия иммунокомпетентных клеток // Там же. 1997. № 2. С. 28–34.
9. Галактионов В.Г. Как работает иммунная система // Там же. 1997. № 12. С. 2–9.

\* \* \*

Ольга Олеговна Фаворова, доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой молекулярной биологии и медицинской биотехнологии медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета, ведущий научный сотрудник Кардиологического научного центра РАМН. Одна из областей ее научных интересов – генетическая предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям. Автор одной монографии и 120 научных работ.