

А.В. Москалёв, А.С. Рудой, В.Я. Апчел

Роль хемокинов в развитии противовирусного иммунного ответа

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Приведены основные биологические эффекты вирусов, которые позволяют им уходить от иммунного надзора, а также особенности развития противовирусного иммунного ответа. Охарактеризована роль натуральных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-киллеров, макрофагов. Установлено, что конкретный вирус взаимодействует только с определенными рецепторами; на клетке могут быть рецепторы для различных типов вирусов; рецепторы для определенного вируса могут быть на клетках различных типов. На этом фоне дана характеристика основных хемокинов, обеспечивающих развитие интимных механизмов противовирусного ответа. Выявлено, что биологическая активность хемокинов регулируется рецепторами, которые связываются с несколькими белками, которые принадлежат либо к группе СС-хемокинов, либо к группе СХС-хемокинов. Хемокины, гомологичные между собой, могут связываться с одними и теми же рецепторами. Показано, что хемокиновый рецептор CXCR 4 обеспечивает проникновение вируса иммунодефицита человека, тропного к Т-клеткам, CCR 2 – к макрофагам, CCR 3 – к эозинофилам, CCR 5 – к Т-хелперам 1 типа. Эотаксин прерывает связь вируса с рецептором CCR 3, что указывает на более важную роль последнего в патогенезе инфицирования вирусом иммунодефицита человека. Природные лиганды макрофагального белка воспаления 1 и RANTES блокируют макрофаготропное инфицирование вирусом иммунодефицита человека, но не инфекцию, вызванную другими вирусами, тропными к Т-клеткам. Установлено, что повышение содержания матричной рибонуклеиновой кислоты CCL 4/MIP-1 β и CCL 5/RANTES в плазме крови у лиц с вирусной инфекцией CXCL 8/IL-8 и CCL 4/MIP-1 β отражает интенсивность развития иммунного воспаления. Определение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты хемокинов и хемокиновых рецепторов может являться важным диагностическим признаком прогрессирования вирусной инфекции. Хемокины и их медиаторы отвечают за эффекты клеток в участках воспаления и напрямую вызывают активацию клеток. Хемокины и их рецепторы чрезвычайно важны для контроля вирусной инфекции и репликации.

Ключевые слова: цитокины, хемокины, эотаксин, рецепторы, иммунокомпетентные клетки, противоирифонный иммунитет, вирус иммунодефицита человека.

В развитии патофизиологических процессов (атеросклероз, опухолеассоциированные процессы, аутоиммунные реакции, бактериальные, вирусные инфекции) принимают участие различные хемокины, которые взаимодействуют с профильными рецепторами иммунокомпетентных клеток и от которых зависит исход иммунновоспалительного процесса [3, 11].

Среди огромного количества инфекционных синдромов основной этиологической причиной развития инфекций и их осложнений являются вирусы. Исход вирусных инфекций зависит от состояния иммунного гомеостаза и биологических особенностей вируса. Среди последних выделяют те, которые принципиально отличают этих возбудителей от других микроорганизмов. Так, вирусы являются облигатными внутриклеточными микроорганизмами. Отдельные вирулентные вирусы могут трансформироваться в онкогенные (мутабельность дезоксирибонуклеиновой кислоты – ДНК). Как правило, имеется большое количество серовариантов вируса. Вирус способен встраивать в свою мембрану антигены клеток хозяина (своеобразная маскировка). Вирус распространяется в организме различными способами: гематогенным, лимфогенным, из одной клетки в другую (per contactum), образует синцитий (слой слившихся

клеток – симпласт); возможно распространение вируса по вертикали. Вирусы высоко устойчивы к действию антител. Вирусы кодируют гликопротеины, взаимодействующие с антителами через Fc-фрагмент, т. е. обладают Fc R-активностью, которая нарушает активацию комплемента и блокирует действие противовирусных антител. Некоторые вирусы продуцируют короткие отрезки рибонуклеиновой кислоты (РНК), которые конкурируют за протеинкиназу и тем самым подавляют активацию этого фермента и ингибируют эффекты интерферонов. Ряд вирусов подавляет перенос молекул Major Histocompatibility Complex (MHC I класса – главный комплекс гистосовместимости) на плазматическую мембрану клетки, тем самым способствуя уходу от распознавания цитотоксическими Т-лимфоцитами. Отдельные вирусы обладают генами белков, гомологичными цитокиновым (хемокиновым) рецепторам или даже самим цитокинам. Ряд вирусов кодирует белки, которые обладают аналогичными эффектами с интерлейкином 10 (IL-10). Очень важны секреторные антитела против поверхностных белков вируса. Особенно велика роль натуральных киллеров (NK-клеток) в противовирусном иммунитете. Только для вирусных инфекций характерна значительная роль интерферона, который делает клетки устойчивыми к

вирусу (синтезирует в клетке белок, блокирующий вирусную нуклеиновую кислоту). Многие вирусы тропны к клеткам иммунной системы. Так, если вирус размножается, клетка гибнет, если клетка вначале активируется, то осуществляется выброс цитокинов. Некоторые белки вируса активируют Т-лимфоциты, обладающие супрессивным действием, т. е. подавляют иммунный ответ, и на этом фоне вирус размножается. Вирусы поражают клетки эндокринной и иммунной систем, что в конце концов приводит к запуску иммунного ответа на собственные клетки организма, т. е. они являются индукторами аутоиммунных реакций. Деструктивные изменения органелл при вирусных инфекциях имеют свои особенности: они в основном касаются гранулярного эндоплазматического ретикула, элементов комплекса Гольджи и парануклеарной области. Все это свидетельствует, что при вирусных инфекциях имеются нарушения метаболического и деструктивного характера клеток. Среди многих биологических особенностей вирусов можно выделить те, которые принципиально отличают их от других микроорганизмов [9, 36, 43].

К особенностям иммунопатогенеза вирусных инфекций и развития противовирусного иммунного ответа относят следующие. Так, антитела могут нейтрализовать вирусы, находящиеся в периферической крови. Иммуноглобулины А (IgA) и интерфероны предупреждают реинфекцию. Вирусы, находящиеся внутри клеток-мишеней атакуются цитотоксическими лимфоцитами (CTL), так как инфицированные клетки экспрессируют вирусные пептиды в МНС-I на своей поверхности, которые распознаются Т-клеточным рецептором (TCR) на CD8+Т-лимфоцитах. Цитотоксические Т-клетки распознают белки вирусной оболочки на поверхности клетки-мишени. Цитотоксической активностью против вирусинфицированных клеток-мишеней обладают и активированные NK. Активированные Т-лимфоциты и макрофаги продуцируют интерферон γ (IFN γ) и фактор некроза опухолей α (TNF α), способствующие формированию клеточного защитного барьера. Они нарушают репликацию вируса и повышают цитотоксичность NK для инфицированных клеток [2, 9, 10].

Запуск специфического иммунного ответа на инфекционный антиген происходит при встрече наивных Т-клеток, несущих соответствующий Т-клеточный рецептор (TCR), с МНС на поверхности антигенпрезентирующей клетки (АПК). Эти события происходят в периферических органах иммунной системы. Антигены вирусов отличаются по способности и характеру взаимодействия с дендритными клетками (ДК), макрофагами (МФ), NK- или с CD4+Т-клетками, что влияет на баланс цитокинов, хемокинов и на выбор направления дифференцировки CD4+Т-лимфоцитов. Специфически примированные Т-хелперы 1-го типа (Th1) взаимодействуют с процессируемым антигеном вирусов, присутствующим на поверхности инфицированных макрофагов в комплексах с МНС-II. Это ведет к активации Th1 и к секреции цитокинов (IFN γ),

активирующих макрофаги, которые повышают их способность убивать фагоцитированные микроорганизмы за счет усиленной продукции нитрооксидных и других микробицидных радикалов. При персистенции инфекции развивается хроническое воспаление, которое часто морфологически проявляется формированием гранулемы [10, 17, 25].

В центре гранулемы сконцентрированы МФ. Они окружены активированными Т-лимфоцитами, среди которых обнаруживаются Th1 и Th2, возможно – для взаимной регуляции их активности. К числу ранних событий в очаге хронического иммунного воспаления при вирусных инфекциях относится и усиление синтеза адгезионных молекул: молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, молекула эндотелиальных клеток (vascular cellular adhesion molecule-1 – VCAM-1) и молекулы клеточной адгезии, присутствующие в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов, (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 (CD54) – ICAM-1) на эпителиальных клетках. Это позволяет Т-клеткам памяти двигаться в очаг инфекции благодаря наличию очень позднего антигена 4 (Integrin alpha4 beta1- Very Late Antigen-4 – VLA-4)) и антигена, связанного с функцией лимфоцитов (Lymphocyte Function-Associated Antigen – LFA-1 (лиганд ICAM-1) хоминг-рецепторов, обеспечивающих попадание определенных клеток в ткани-мишени, в частности перемещение лимфоцитов в лимфоидную ткань. TNF усиливает экспрессию адгезионных молекул и приток Т-лимфоцитов памяти в очаг инфекции. Цистеин-цистеин лиганд-хемокины (CCL): макрофагальный хемотаксический протеин (MCP), макрофагальный белок воспаления (MIP), цитокины – regulated on activation, normal T expressed and secreted (RANTES) – обеспечивают приток новых МФ и Т-лимфоцитов. МФ с внутриклеточными микроорганизмами активируются цитокинами: IFN γ , гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), IL-2, TNF α с повышением их микробицидных эффектов. Специфический иммунный ответ с доминированием Th1 эффективен при защите от микроорганизмов, если он ведет к их элиминации [4, 5, 11, 22].

Таким образом, вирусы являются внутриклеточными патогенами, каждый вирус имеет тропность к определенному типу клеток. Тропизм вируса определяется наличием на клетке-мишени рецептора для данного вируса, а также возможность генома вируса встроиться в геном клетки.

Рецепция в свою очередь определяет следующие основные положения:

а) конкретный вирус взаимодействует только с определенными рецепторами;

б) на клетке могут быть рецепторы для различных типов вирусов;

в) рецепторы для определенного вируса могут быть на клетках различных типов.

Рецепторную функцию выполняют различные структуры (лиганды): белки, липиды, углеводные компоненты белков и липидов. Рецепторы, локали-

званные на плазматической мембране, выполняют важнейшие функции жизнеобеспечения клетки. Они независимо от их биохимического строения имеют общую структурную характеристику, а именно состоят из участка, расположенного вне клетки, участка, локализованного внутри мембран, и участка, погруженного в цитоплазму. Эти участки могут иметь несколько рецепторов для различных типов вируса, но лишь конкретный вирус взаимодействует с определенным рецептором [9, 19, 21]. Опытным путем установлено, что одних CD4-рецепторов для проникновения вируса в клетку недостаточно. Существуют дополнительные рецепторы – ко-рецепторы лиганды для хемокинов, которые совместно с CD4-рецепторами обеспечивают процессы прикрепления вирусов к клетке и проникновение в нее [18, 24]. Таким природным лигандом хемокина является рецептор CCR5. Хемокины обеспечивают направленное движение клеток, имеющих хемокиновые рецепторы. Этот феномен называется хемоаттракцией [23, 30, 38]. Хемокины, гомологичные по структуре могут связываться с одними и теми же рецепторами. Так, хемокиновый рецептор CXCR4 обеспечивает проникновение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), тропного к Т-клеткам, CCR2 – к макрофагам, CCR 3 – к эозинофилам, CCR 5 – к Т-хелперам 1 типа [15, 28, 35]. Эотаксин прерывает связь вируса с рецептором CCR 3, что указывает на более важную роль последнего в патогенезе ВИЧ-инфекции. Природные лиганды (MIP-1 и RANTES) блокируют макрофаготропную ВИЧ-инфекцию, но не инфекцию, вызванную другими вирусами, тропными к Т-клеткам [20, 22, 37].

Таким образом, среди рассмотренных особенностей развития противовирусного ответа система хемокинов чрезвычайно важна для противовирусной защиты. Она способствует миграции эффекторных клеток в очаг инфекции, пролиферации CD4+ хелперов и CD8+-цитотоксических клеток. Активация наивных (не активированных) Т-лимфоцитов дендритными клетками, экспрессирующими вирусные антигены в комплексе с МНС, происходит при участии хемокинов. Плазматоидные дендритные клетки (ПДК) человека – популяция, активно участвующая в противовирусном иммунитете. ПДК активно продуцируют IFN α , а также экспрессируют TLR7- и TLR9-рецепторы, распознающие односпиральную РНК и двуспиральную ДНК соответственно. ПДК являются важным источником хемокинов, которые необходимы для создания хемотаксического градиента и последующего проникновения ПДК в ткани, где они продуцируют макрофагальный белок воспаления (MIP-1 α) и другие хемокины. Большинство вирусов являются индукторами продукции хемокинов, а некоторые компоненты их жизнедеятельности еще и лигандами для хемокиновых рецепторов [23, 26, 29].

Иммунная система находится в состоянии гомеостаза благодаря регуляции со стороны цитокинов (хемокинов) – химических соединений, продуцируемых в основном лимфоцитами и макрофагами. По-

казано, что цитокины могут играть определенную роль в регуляции экспрессии многих вирусов в системе *in vitro*. Так, цитокинами, способными индуцировать экспрессию вирусов, являются IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, TNF α и TNF β , фактор, стимулирующий колонии макрофагов, – MCSF, а также фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов-макрофагов, – GM-CSF. Наиболее выраженный эффект отмечался у провоспалительных цитокинов: TNF α , IL-1 β и IL-6. Также установлено, что интерфероны INF α и INF β и IL-16 способны подавлять репликацию вируса. Другая группа цитокинов – трансформирующий фактор роста β (TGF β), интерлейкины: IL-4, и IL-10, а также IFN γ способны либо усиливать, либо подавлять экспрессию вируса [5, 8, 12].

Высокие уровни экспрессии цитокинов имеют место в лимфоидной ткани – там, где в основном происходит активная репликация вируса. Причем основными продуцентами цитокинов являются хронически активированные CD8+ Т-лимфоциты и макрофаги [14, 18, 33, 34]. В развитии иммунного воспаления при вирусных инфекциях чрезвычайно важная роль принадлежит хемокинам, которые участвуют в поддержании тканевого гомеостаза, заживлении ран и клеточной пролиферации. Ключевым моментом иммунного воспаления является преодоление трансэндотелиального барьера. Эти процессы зависят от аффинности взаимодействия лиганд/рецепторов в ответ на связывание хемокинов с поверхностью эндотелия. Комплекс сигнальных событий, активируемых хемокинами, зависит от набора сигнальных молекул, специфического для каждого типа лейкоцитов. Во все время существует широко представленная группа хемокиновых рецепторов, не участвующих в проведении сигнала (так называемых интерсептеров), действующая как «ловушка» для удаления хемокинов либо способствующая выведению хемокинов из кровотока через лимфатические сосуды [1, 16, 27]. Двунитевая РНК вирусов активирует иммунную систему хозяина через паттернраспознающие рецепторы, такие как Толл-подобные рецепторы (TLR 3) и Retinoic acid-Inducible Gene I (RIG-I), распознает вирусную РНК [28, 36]. Активация TLR 3 через адапторную молекулу TRIF (TICAM-1, или TRIF, domain-containing adaptor molecule 1, TICAM-1; TIR domain-containing adaptor inducing interferon-beta, TRIF) – внутриклеточный адаптерный белок, относящийся к группе TIR домен-содержащих белков, участвующих в передаче сигнала от толл-подобных рецепторов, особенно важен в функционировании противовирусного рецептора TLR3. Это приводит к активации интерферон регулирующего фактора – IRF-3 и запуску транскрипционных факторов AP-1 и NF- κ B [38, 40]. Под их воздействием происходит индукция синтеза хемокинов и хемокиновых рецепторов [12, 39]. Развитие вирусной инфекции сопровождается повышением локальной продукции ряда хемокинов и их рецепторов в соответствующих клеточных популяциях. Существенная роль в развитии специфического иммунного воспаления отводится

CXCL 10/IP-10. Хемокины синтезируются в ходе раннего ответа на инфекцию вследствие активации паттерн-распознающих рецепторов (TLR 3 и TLR 9) на клетках эпителия, стромы и лейкоцитах [35, 41, 44]. Следствием этого является привлечение первой волны клеток иммунной системы (нейтрофилов, моноцитов, NK- и NKT-клеток). Эти клеточные популяции экспрессируют на своей поверхности специфические рецепторы различных хемокинов. Хемокины, действующие через рецептор CXCR 3, а именно CXCL 9/Mig, CXCL 10/IP-10 и интерферон- γ -индуцируемый альфа хемоаттрактант Т-клеток (CXCL 11/I-TAC), привлекают вторую волну клеток иммунной системы (МФ, эозинофилы, Т- и В-лимфоциты). В процесс вовлекаются также локальные ДК как необходимое звено между врожденным и адаптивным иммунным ответом. ДК захватывают антиген, после чего повышается экспрессия CCR 7, что обеспечивает миграцию ДК по лимфатическим сосудам в лимфоузлы. CCR 7 также экспрессируется «наивными» Т- и В-клетками и под воздействием лигандов – Т-лимфоцитарных хемокинов CCL 21 (в венах высшего порядка и лимфатических сосудах) и CCL 19 (в строме лимфоузлов) – способствует совместному перемещению, а также экспрессии CXCR 5, что позволяет им отвечать на В-лимфоцитарный хемокин CXCL 13/BLC, синтезируемый в лимфоидных фолликулах [6, 7, 22]. Одним из ключевых хемокинов, участвующих в различных воспалительных процессах, является CCL 2/MCP-1, обеспечивающий привлечение моноцитов в очаг повреждения либо воспаления. Продукция гепатоцитами CCL 2/MCP-1 способствует привлечению моноцитов из кровотока через посткапиллярные вены и их оседанию в лимфоузлах с высоким эндотелием. Выявлено повышение содержания мРНК CCL 4/MIP-1 β и CCL 5/RANTES в плазме крови у лиц с вирусной инфекцией и CXCL 8/IL-8 и CCL 4/MIP-1 β . Определение экспрессии мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов может являться важным диагностическим признаком прогрессирования вирусной инфекции [4, 29, 31, 32].

Специфический хемокиновый рецептор CXCR 6 экспрессирован на CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитах, NK- и NKT-клетках при вирусных инфекциях. Представленность CXCR 6 на Т-лимфоцитах способствует β 1-интегринопосредованной адгезии. Эти лимфоциты экспрессируют лектин CD 161, представленный на NKT- и Th17-лимфоцитах [5, 13, 29]. К числу других хемокинов, способствующих миграции и удержанию Т-лимфоцитов в очаге воспаления, относится CX3CL1/фракталин и CXCL 12/SDF-1 β [36, 41]. Достаточно часто значительная часть клеток в очаге воспаления экспрессирует CCR 10 – рецептор, обеспечивающий функционирование FoxP3⁺CD4⁺-регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). В отличие от периферической крови в очаге воспаления Treg экспрессируют высокий уровень CXCR 3 и низкий CCR 7 [42, 43].

Таким образом, хемокины и их рецепторы задействованы как при выполнении гомеостатических функций иммунной системой, так и при развитии

патофизиологических эффектов, что может использоваться в оценке течения вирусной инфекции. В индукции аутоиммунных реакций при вирусных инфекциях значительная роль принадлежит CXCR3-опосредованным хемокинам CXCL 9/Mig, CXCL 10/IP-10 и CXCL 11/I-TAC ввиду их направленного действия на привлечение аутореактивных Т-лимфоцитов [21, 28, 37, 43].

Следовательно, биологическая активность хемокинов регулируется рецепторами, которые связываются с несколькими белками, которые принадлежат либо к группе CC-хемокинов, либо к группе CXC-хемокинов. Лимфоцитам необходима стимуляция для чувствительности ко многим известным хемокинам, и этот процесс тесно связан с экспрессией рецепторов хемокинов. Рецепторы хемокинов принадлежат к большой группе G-белков, связанных с 7 трансмембранными рецепторными доменами, которые содержат гидрофобные альфа-спиральные сегменты, пронизывающие мембрану. Примерами вирусных гомологичных цитокинов являются белки EGRF-3, EBI-1 и US28. В качестве примеров ингибиторов активности вирусных цитокинов можно назвать vCCI, vCKBP. Хемокины могут связывать молекулы гепарина во внеклеточном матриксе. Связывание с сульфатом гепарина усиливает ответы нейтрофилов на IL-8.

Хемокины являются многофункциональными белками, которые локализуют и усиливают воспалительные процессы путем хемотаксиса и активации различных типов клеток воспаления, находящихся в участках воспаления. Хемокины индуцируются и высвобождаются в кровотоке при острой инфекции, но высокая концентрация некоторых цитокинов наблюдается и в нормальной плазме.

Хемокины проявляют свои свойства в различных типах клеток. Например, CXC-хемокины привлекают не макрофаги, а нейтрофилы, в то время как CC-хемокины преимущественно индуцируют миграцию макрофагов. Кроме того, хемокины индуцируют избирательную миграцию лейкоцитов. Хемокины и их медиаторы отвечают за эффекты клеток в участках воспаления и напрямую вызывают активацию клеток. Некоторые цитокины активируют гранулоциты и / или моноциты и вызывают окислительные взрывы, дегрануляцию и освобождение лизосомных ферментов.

Хемокины и их рецепторы чрезвычайно важны для контроля вирусной инфекции и репликации. Хемокины подавляют инфицирование ВИЧ-1, а их рецепторы служат наряду с CD4-рецепторами облигатными ко-рецепторами ВИЧ-1. Многие вирусы кодируют гомологи хемокинов или рецепторов хемокинов, которые называют вирокинами, или виорецепторами.

Литература

1. Адамян, Л.В. Сравнительная оценка содержания провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости и периферической крови больных с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки / Л.В. Адамян [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2008. – № 4. – С. 55–59.

2. Долгов, В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство / В.В. Долгов, В.В. Меньшиков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
3. Зуева, Е.Е. Представленность различных популяций лимфоцитов в периферической крови больных миомой матки / Е.Е. Зуева [и др.] // Мед. иммунология – 2005. – № 5–6. – С. 532–542.
4. Каменев, В.Ф. Особенности гуморального иммунитета в аорте и в локтевой вене у больных с хронической сердечной недостаточностью, возникшей на фоне ишемической болезни сердца / В.Ф. Каменев, И.Л. Стрельникова // Леч. дело. – 2010. – № 3. – С. 70–73.
5. Кубенский, Г.Е. Параметры клеточного иммунитета у больных острым коронарным синдромом / Г.Е. Кубенский [и др.] // Клини. мед. – 2006. – Т. 84, № 2. – С. 32–35.
6. Малышкина, А.И. Прогностическое значение иммунологического исследования перитонеальной жидкости у больных миомой матки / А.И. Малышкина [и др.] // Мед. иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 437–440.
7. Морозова, Е.Б. Прогностическая значимость генного полиморфизма ММП-1, ММП-3 и МТНFR в развитии лейомиомы матки / Е.Б. Морозова [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. 54, вып. 3. – С. 54–59.
8. Москалёв, А.В. Лабораторные методы оценки иммунного статуса / А.В. Москалёв, В.Н. Цыган, А.В. Четчин // Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. – 3-е изд., испр. доп., т. 2. – М.: «Гэотар-Медиа», 2013. – С. 243–328.
9. Москалёв, А.В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии / А.В. Москалёв, В.Б. Сбойчаков, А.С. Рудой. – М.: Гэотар, 2015. – 351 с.
10. Москалев, А.В. Роль нейтрофильных гранулоцитов в иммуновоспалительном процессе / А.В. Москалев [и др.] // Вестн. Росс. воен. – мед. акад. – 2016. – № 4 (56). – С. 191–195.
11. Мустафина, О.Е. Цитокины и атеросклероз: молекулярные механизмы патогенеза / О.Е. Мустафина, Я.Р. Тимашева // Молекулярная медицина. – 2008. – № 1. – С. 56–64.
12. Онищенко, Г.Г. Генетический полиморфизм при инфекционных болезнях / Г.Г. Онищенко [и др.] // Вестн. Росс. воен. мед.-акад. – 2008. – № 3 (23). – С. 16–36.
13. Останин, А.А. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флуориметрии / А.А. Останин, Е.Р. Черных // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 25–32.
14. Рябова, Л.В. Местные и системные иммунные механизмы хронического воспаления у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести / Л.В. Рябова, А.В. Зурочка, С.В. Хайдуков // Мед. иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2–3. – С. 169–176.
15. Сысоев, К.А. Диагностическая роль определения хемокинов и их рецепторов при хроническом гепатите С / К.А. Сысоев, А.Б. Чухловин, А.А. Тоголян // Клини. лаб. диагностика. – 2013. – № 2. – С. 23–29.
16. Старикова, Э.А. Изменения профиля секретируемых хемокинов эндотелиальных клеток и моноцитов при разных условиях кокультивирования / Э.А. Старикова [и др.] // Бюлл. exper. биол. и медицины. – 2010. – Т. 150, № 10. – С. 420–423.
17. Akalin, E. Glomerular infiltration by CXCR3+ ICOS+ activated T cells in chronic allograft nephropathy with transplant glomerulopathy / E. Akalin [et al.] // Am. J. Transplant. – 2003. – Vol. 3. – P. 1116–1120.
18. Allan, S.E. Activation-induced FOXP3 in human T effector cells does not suppress proliferation or cytokine production / S.E. Allan [et al.] // Int. Immunol. – 2007. – Vol. 19, № 4. – P. 345–354.
19. Allen, S.J. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism / S.J. Allen, S.E. Crown, T.M. Handel // Annu. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 25. – P. 787–820.
20. Antonelli, A. Age-dependent changes in CXC chemokine ligand 10 serum levels in euthyroid subjects / A. Antonelli [et al.] // J. Interferon. – 2005. – Vol. 25. – P. 547–552.
21. Antonelli, A. Increase of CXC chemokine CXCL10 and CC chemokine CCL2 serum levels in normal ageing / A. Antonelli [et al.] // Cytokine. – 2006. – Vol. 34. – P. 32–38.
22. Beck, L.A. Functional analysis of the chemokine receptor CCR3 on airway epithelial cells / L.A. Beck [et al.] // J. Immunol. – 2006. – Vol. 177, № 5. – P. 3344–3354.
23. Haley, K.J. Ontogeny of the eotaxins in human lung / K.J. Haley [et al.] // Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. – 2008. – Vol. 294, № 2. – P. 214–224.
24. Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1695.
25. Hartl, D. Infiltrated neutrophils acquire novel chemokine receptor expression and chemokine responsiveness in chronic inflammatory lung diseases / D. Hartl [et al.] // J. Immunol. – 2008. – Vol. 181. – P. 8053–8067.
26. Komiya, A. Concerted expression of eotaxin-1, eotaxin-2, and eotaxin-3 in human bronchial epithelial cells / A. Komiya [et al.] // Cell. Immunol. – 2003. – Vol. 225. – P. 91–100.
27. Lacoma, A. Biomarkers in the management of COPD / A. Lacoma, C. Prat, F. Andreo // Eur. Respir. Rev. – 2009. – Vol. 18. – P. 96–104.
28. Lasagni, L. An alternatively spliced variant of CXCR3 mediates the inhibition of endothelial cell growth induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and acts as functional receptor for platelet factor 4 / L. Lasagni [et al.] // J. Exp. Med. – 2003. – Vol. 11. – P. 1537–1549.
29. Lazzeri, E. CXCR3-binding chemokines: novel multifunctional therapeutic targets / E. Lazzeri, P. Romagnani // Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. – 2005. – Vol. 5. – P. 109–118.
30. Lentsch, A.B. CXC chemokines and prostate cancer: growth regulators and potential biomarkers / A.B. Lentsch // Future Oncol. – 2006. – Vol. 5. – P. 651–658.
31. Mansson, A. Role of atopic status in Toll-like receptor (TLR)7- and TLR9-mediated activation of human eosinophils / A. Mansson, L.O. Cardell // J. Leukoc. Biol. – 2009. – Vol. 85, № 4. – P. 719–727.
32. Mattaliano, M.D. LOX-1-dependent transcriptional regulation in response to oxidized LDL treatment of human aortic endothelial cells / M.D. Mattaliano [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2009. – Vol. 296. – P. 1329–1337.
33. Mause, S.F. Promoting monocyte recruitment on endothelium platelet microparticles: a transcellular delivery system for RANTES / S.F. Mause [et al.] // Circ. Res. – 2007. – Vol. 100. – P. 27–40.
34. McCarron, M. Activated human neonatal CD8+ T cells are subject to immunomodulation by direct TLR2 or TLR5 stimulation / M. McCarron, D.J. Reen // J. Immunol. – 2009. – Vol. 182, № 1. – P. 55–62.
35. Niimi, K. TLR3-mediated synthesis and release of eotaxin-1/CCL11 from human bronchial smooth muscle cells stimulated with double-stranded RNA / K. Niimi [et al.] // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – P. 489–495.
36. Ochiel, D.O. Innate immunity in the female reproductive tract: role of sex hormones in regulating uterine epithelial cell protection against pathogens / D.O. Ochiel [et al.] // Curr. Womens Health Rev. – 2008. – Vol. 4. – P. 102–117.
37. Pope, S.M. The eotaxin chemokines and CCR3 are fundamental regulators of allergen-induced pulmonary eosinophilia / S.M. Pope [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 175, № 8. – P. 5341–5350.
38. Quigley, M.F. CXCR5+ CCR7 – CD8 T cells are early effector memory cells that infiltrate tonsil B cell follicles / M.F. Quigley [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2007. – Vol. 37, № 12. – P. 3352–3362.
39. Sallusto, F. Understanding dendritic cell and T-lymphocyte traffic through the analysis of chemokine receptor expression

- / F. Sallusto, A. Lanzavecchia // Immunol. Rev. – 2000. – Vol. 177. – P. 134–140.
40. Schober, A. Chemokine-like functions of MIF in atherosclerosis / A. Schober, J. Bernhagen, C. Weber // J. Mol. Med. – 2008. – Vol. 86. – P. 761–770.
41. Shahrara, S. RANTES modulates TLR4-induced cytokine secretion in human peripheral blood monocytes / S. Shahrara [et al.] // J. Immunol. – 2006. – Vol. 177. – P. 5077–5087.
42. Tam, E.M. Membrane protease proteomics: isotope-coded affinity tag MS identification of undescribed MT1-matrix metalloproteinase substrates / E.M. Tam [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA – 2004. – Vol. 101. – P. 6917–6922.
43. Yamagata, T. Over expression of CD-11b and CXCR1 on circulating neutrophils: its possible role in COPD / T. Yamagata [et al.] // Chest – 2007. – Vol. 132. – P. 890–899.
44. Ye, J. Regulation of PPAR-gamma function by TNF-alpha / J. Ye // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2008. – Vol. 374. – P. 405–408.

A.V. Moskalev, A.S. Rudoy, V.Ya. Apchel

Role chemokines in development of the immune answer

Abstract. The basic biological effects of viruses which allow them to leave from immune supervision, and also feature of development antiviral the immune answer are resulted. The role of natural killers, cytotoxic T-lymphocyte, T-killers, macrophages is characterized. It was established that the concrete virus co-operates only with certain receptors; on a cage there can be receptors for various types of viruses; receptors for a certain virus can be on cages of various types. On this background the characteristic of the cores chemokines, intimate mechanisms providing development antiviral the answer is given. It is revealed that biological activity chemokines is regulated by receptors which contact several fibers which belong either to group CC-chemokines, or to group CXC-chemokines. Chemokines homologous among themselves can contact the same receptors. It is shown that chemokines receptor CXCR 4 provides human immunodeficiency virus penetration, sensuous to T-cages, CCR 2 – to macrophages, CCR 3 – to eosinophil cells, CCR 5 – to T-helper 1 type. Eotaxin interrupts communication of a virus with receptor CCR 3 that specifies in more important role of the last in pathogenesis infection a human immunodeficiency virus. Natural ligand macrophage-like the squirrel of an inflammation 1 and RANTES block macrophage-like infection a human immunodeficiency virus, but not an infection caused by other viruses, sensuous to T-cages. It is established that increase of the maintenance of matrix ribonucleic acid CCL 4/MIP-1 β and CCL 5/RANTES in plasma of blood at persons with a virus infection both CXCL 8/IL-8 and CCL 4/MIP-1 β reflects development of an immune inflammation. Definition of an expression of matrix ribonucleic acid chemokines and chemokines receptors can be the important diagnostic sign of progressing of a virus infection. Chemokines and them transmitter are responsible for effects of cages in sites of an inflammation and directly cause activation of cages. Chemokines and their receptors are extremely important for the control of a virus infection and replication.

Key words: cytokines, chemokines, eotaxin, receptors, immunocompetent cells, anti-infectious immunity, human immunodeficiency virus.

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: sofiam@yandex.ru