

С.М. БЕЛОЦКИЙ  
Р.Р. АВТАЛИОН

# ВОСПАЛЕНИЕ

МОБИЛИЗАЦИЯ КЛЕТОК  
И КЛИНИЧЕСКИЕ  
ЭФФЕКТЫ



**БИНОМ**

Москва, 2008

УДК 616-002  
ББК 52.5  
Б 43

**Белоцкий С.М., Авталион Р.Р.**

**Б 43** Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. — М.: Издательство БИНОМ, 2008. — 240 с., илл.

ISBN 978-5-9518-0227-9

Монография сотрудников Университета Бар-Илан (Израиль) доктора медицинских наук С.М. Белоцкого и профессора Р.Р. Авталиона посвящена механизмам развития воспалительного процесса, факторам этого процесса и его роли в физиологии и патологии.

Рассмотрены основные молекулы-участники процесса воспаления, их современная классификация, характер их экспрессии различными клетками и тканями. Описаны основные феномены воспаления, механизмы воспаления и апоптоза.

Представлена роль воспаления в развитии патологии в клинике, в инфекционном процессе, при трансплантации и травме. Разобраны процессы регенерации тканей.

Описано использование иммунодиагностики для выработки суждения о локализации воспалительного процесса, его направленности и интенсивности. Проведены соответствующие клинко-лабораторные параллели и описаны конкретные иммунологические реакции, что позволяет использовать эти методы для практической диагностики. Приведены последние данные о практическом использовании различных методов воздействия на медиаторы воспаления для лечения воспалительных заболеваний. Представлено объяснение различных иммунологических, генетических и биохимических терминов с приведением их англоязычных аналогов.

Книга представляет собой справочно-практическое руководство. Она рассчитана на студентов и специалистов в области биологии, медицины и ветеринарии, врачей-практиков, а также исследователей, изучающих данную проблему.

УДК 616-002  
ББК 52.5

ISBN 978-5-9518-0227-9

© Белоцкий С.М., 2008  
© Издательство Бином, 2008

# Содержание

Сокращения .....	8
Введение .....	12

## Часть I. ФИЗИОЛОГИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

### Глава 1

#### ХЕМОАТТРАКТАНТЫ, ХЕМОКИНЫ И АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Хемоаттрактанты .....	17
Классические хемоаттрактанты .....	17
Хемокины .....	18
Рецепторы для хемокинов и хемоаттрактантов .....	25
Адгезивные молекулы .....	30
Селектины .....	30
Лиганды селектинов .....	32
Интегрины .....	34
Эндотелиальные Ig-подобные белки .....	43
Ig-подобные молекулы, участвующие в специфическом иммунном ответе, организации тканей, канцерогенезе и в формировании памяти .....	47
<i>Семейство V7</i> .....	47
Ig-подобные адгезивные молекулы центральной нервной системы .....	47
Другие адгезивные молекулы .....	49
Суперсемейство тетраспанинов .....	49
Кадерины .....	49
Катенины .....	50
Тромбоспондины .....	50

### Глава 2

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ И ДРУГИХ КЛЕТОК С БАРЬЕРАМИ И МОБИЛИЗАЦИЯ КЛЕТОК В ТКАНИ

Нейтрофилы .....	52
Моноциты, макрофаги, дендритные клетки (ДК) и клетки Лангерганса (КЛ) .....	61
Эозинофилы, базофилы и тучные клетки .....	65
Лимфоциты и естественные клетки-киллеры (ЕК) .....	71
Тромбоциты .....	80
Фибробласты и кератиноциты .....	82

Общая картина миграции и некоторые дополнительные данные, касающиеся миграции клеток: роль десенсibilизации клеток и стоп-эффекта в прекращении миграции . . . . .	84
Десенсibilизация клеток . . . . .	86
Комбинаторная модель многофазной направленной навигации клеток в конкретном микроокружении . . . . .	89
Клеточная память и приоритизация сигналов с хемоаттрактантов . . . . .	90

## Часть II. ЭФФЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ

### Глава 3

#### ХЕМОКИНЫ И АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ В ФАГОЦИТАРНЫХ РЕАКЦИЯХ. ФАГОЦИТОЗ И РЕСПИРАТОРНЫЙ ВЗРЫВ. АПОПТОЗ

Рецепторы, обеспечивающие фагоцитоз . . . . .	94
Факторы, влияющие на процесс фагоцитоза . . . . .	95
Соотношение микроб: фагоцит . . . . .	95
Вирулентность бактерий и вирусов . . . . .	95
Реактивные метаболиты кислорода и азота как основные эффекторы фагоцита . . . . .	97
Реактивные метаболиты кислорода . . . . .	97
Регуляция продукции РМК . . . . .	97
Влияние РМК на поверхностные рецепторы, адгезивные молекулы и мобилизацию клеток . . . . .	99
РМК-опосредованная цитотоксичность . . . . .	99
РМК-опосредованная цитотоксичность . . . . .	100
Реактивные радикалы азота . . . . .	100
Оксид азота (NO) . . . . .	100
Нитрит (NO <sub>2</sub> ) . . . . .	100
Влияние метаболитов азота на воспаление . . . . .	100
Роль фагоцитоза, реактивных радикалов и воспалительных медиаторов в апоптозе . . . . .	101
Fas-индуцированный апоптоз . . . . .	101
Роль фагоцитоза в апоптозе . . . . .	101
Роль хемокинов и адгезивных молекул в развитии апоптоза . . . . .	102
Влияние цитокинов на апоптоз . . . . .	103

### Глава 4

#### ХЕМОКИНЫ И АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

Общая картина иммунного ответа . . . . .	104
Микроокружение лейкоцитов как пусковой механизм иммунного ответа . . . . .	105
Роль дозы антигена в иницировании иммунного ответа . . . . .	105
Виды приобретенного иммунного ответа . . . . .	106

Представление и распознавание антигена .....	108
Распознавание антигена в естественном иммунитете .....	108
Распознавание антигена в приобретенном иммунитете .....	109
Антиген-представляющие клетки .....	112
Дендритные клетки и клетки Лангерганса (ДК/КЛ) .....	114
Клетки-хелперы Th1/Th2/Th3 .....	116
В-клетки .....	116
ПМН .....	116
Кератиноциты .....	116
Клетки эндотелия .....	117
Эозинофилы .....	117
Тучные клетки .....	117
Влияние микроокружения на поляризацию клеток .....	117
Общая картина развития приобретенного иммунного ответа .....	118
Антиген-представляющие клетки .....	118
Т-клетки .....	119
Клетки CD4 и CD8 как клетки памяти и клетки-эффекторы .....	119
В-клетки .....	122
Естественные киллеры .....	122
Роль иммуноглобулинов в регуляции иммунного ответа .....	123
Хемокины и адгезивные молекулы в лимфоидном органогенезе .....	123

### **Часть III. КЛИНИЧЕСКИЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ ВОСПАЛЕНИЯ**

#### Глава 5

#### **АСЕПТИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ**

Асептическое воспаление .....	127
Экспериментальная повышенная чувствительность и аллергические заболевания различной локализации .....	128
Повышенная чувствительность дыхательных путей .....	128
Ринит .....	128
Бронхиальная астма .....	128
Атопия .....	129
Хроническое воспаление .....	130
Повышенная чувствительность замедленного типа .....	131
Артрит .....	132
Ревматоидный артрит (РА) .....	132
Воспаление, вызванное иммунными комплексами (ИК) .....	133
Аутоиммунные болезни .....	133
Воспалительные заболевания иммунологически привилегированных органов .....	134

Глаз .....	134
Центральная нервная система .....	134
Щитовидная железа .....	136
Общая картина регуляции аллергических реакций .....	136
Роль хемокинов .....	136
Роль цитокинов и клеток иммунного ответа .....	137
Роль инфекционных антигенов .....	137

## Глава 6

## ВОСПАЛЕНИЕ В ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ

Детерминанты инфекционного процесса .....	139
Течение инфекции. Решающий период .....	139
Некоторые общие закономерности миграции лейкоцитов в очаг. Влияние предварительной сенсибилизации .....	140
Патоген-индуцированная экспрессия и продукция хемокинов и цитокинов .....	142
Цитокин-опосредованные феномены генерализованного воспалительного процесса .....	143
Роль лейкоцитов первичного очага .....	149
Миграция клеток и воспалительные молекулы при различных формах инфекционного процесса .....	149
Инфекция кожи и мягких тканей .....	149
Перитонит и энтерит .....	150
Инфекции дыхательных путей .....	150
Вирусные инфекции различной локализации .....	151
Воспаление, вызванное системным введением бактериальных антигенов .....	152
Другие локализации инфекции .....	153
Антигенная специфичность миграции клеток .....	155

## Глава 7

ВОСПАЛЕНИЕ, ВЫЗВАННОЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ  
И ТРАВМОЙ

Трансплантация .....	156
Травма и рана .....	159
Воспаление в неинфицированной ране .....	159
Ранняя фаза .....	159
Ишемия-реперфузия .....	162
Поздняя фаза .....	163
Хроническая рана .....	164
Ожоговая рана .....	164
Заживление и регенерация раны .....	165
Образование матрикса и ремоделирование .....	166
Реэпителизация .....	167
Регенерация ЦНС .....	167

## Часть IV. ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДАННЫХ О ТЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

### Глава 8

#### ИММУНОДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Методы изучения клеточных реакций .....	172
Иммуноморфология .....	172
Определение продукции РМК в тканях раны и лейкоцитах периферической крови .....	172
Методы с использованием меченых медиаторов воспаления .....	172
Определение хемокинов .....	173
Определение адгезивных молекул .....	173

### Глава 9

#### ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Коррекция системы комплемента .....	178
Действие цитокинов и медиаторов воспаления на экспрессию хемокинов и адгезивных молекул .....	178
Общая характеристика иммуносупрессивных препаратов .....	187
Лечение аутоиммунных заболеваний .....	187
Коррекция системы свертывания крови и ангиогенеза .....	189
Иммунотерапия злокачественных новообразований .....	189
Лечение заболеваний повышенной чувствительности .....	190
Лечение инфекционных заболеваний .....	191
Осложнения иммунотерапии .....	192
Литература .....	193

# Сокращения

- АПК — антиген-представляющая клетка  
АКТ — актинин  
БАЗ — базофилы  
ВИТ — витронектин  
ВКМ — внеклеточный матрикс  
ВЭВ — вены с высоким эндотелием (специализированные посткапиллярные вены лимфоидных органов, которые служат для входа лимфоцитов)  
ДК — дендритные клетки  
ДНФБ — динитрофлуоробензол  
ЕК — естественные киллеры (NK cells)  
ИНВ — инвазия  
КАВ — кавеолин  
КАД — кадгерин  
кДНК — комплементарная ДНК (сDNA)  
КЛ — клетки Лангерганса  
КМ — внеклеточный матрикс  
КОЛ — коллаген  
КЦ — кератиноциты  
КЭН — клетки эндотелия  
КЭП — клетка эпителия  
ЛАМ — ламинин  
ЛИМ — лимфоциты  
ЛПС — липополисахарид  
ЛЦ — лейкоциты  
МОН — моноциты  
МПМ — метилаллопротеиназы матрикса  
мРНК — мессенджер РНК  
Мф — макрофаги  
ОСТ — остеопонтин  
НАДФ — никотинамидадениндинуклеотид фосфат  
ПАК — паксиллин  
ПМН — полиморфноядерные нейтрофилы  
ПЧЗТ — повышенная чувствительность замедленного типа  
РМК — реактивные метаболиты кислорода  
ТАЛ — талин  
ТЕН — тенаascin  
ТЕТ — тетраспаннин  
ТК — тучные клетки  
ТС — тромбоспондин  
ТЦ — тромбоциты  
ФА (РА) — участки фокальной адгезии  
ФГ — фибриноген  
ФИБ — фибронектин  
ФИЛ — филамин

ФН — фибрин  
цАМФ — цАМФ — циклический аденозинмонофосфат  
ЦИТ — цитохенезин  
ЦНС — центральная нервная система  
ЦТЛ — активные цитотоксические лимфоциты  
ЭКПВ — клетки эндотелия пупочной вены человека  
ЭОЭ — эозинофилы  
ЭР — эритроциты

6CKine — chemokine with 6 cysteines (хемокин, состоящий из шести цистеинов)  
AMAC — alternative macrophage activation-associated CC chemokine (альтернативный CC хемокин, ассоциированный с активацией Мф)  
АТАС — activation-induced, chemokine-related molecule (индуцированная активацией хемокин-связанная молекула, представленная исключительно на CD8+ Т-клетках)  
BCA-1 — B cell-activating chemokine-1 (хемокин-1 В-клеток)  
BCR — рецептор В-клетки  
bFGF — основной фактор роста фибробластов  
BLC — B cell chemoattractant (хемоаттрактант В-клеток)  
BRAK — breast and kidney chemokine (хемокин для клеток, локализованных в грудной полости и почках)  
CAM — адгезивная молекула клеток  
CD — кластеры дифференцировки, поверхностные маркеры и рецепторы клеток  
CEA — семейство канцерозембриональных антигенов, принадлежит к суперсемейству Ig и включает несколько представителей — CEA-связанных адгезивных молекул клеток (CEACAM)  
CECAM1 — адгезивная молекула, ассоциированная с карциноэмбриональным антигеном;  
СК  $\beta$  — хемокин  $\beta$   
CLA — антиген лейкоцитов кожи  
STACK — cutaneous T cell-attracting cytokine (цитокин — хемокин для Т-клеток кожи)  
СТАР III — connective tissue peptide III (белок III соединительной ткани);  
dc/ $\beta$ -ck-1 — dendritic cell  $\beta$ -chemokine-1 ( $\beta$ -хемокин-1 дендритных клеток);  
Duffy (DARC, гликопротеин D) — экспрессирован на эритроцитах, клетках эндотелия и Т-клетках и представляет собой рецептор эритроцитов и неспецифический хемокин-связывающий белок  
DC-CK — dendritic cell chemokine-1 (хемокин-1 дендритных клеток);  
DC-HIL — ассоциированная с ДК молекула, связывающаяся с клетками эндотелия;  
DC-LAMP (CD83) — маркер зрелых ДК;  
DC-SIGN — ДК-специфическая адгезивная молекула (С-лектин);  
DigR1 — ДК-экспрессируемый Ig-подобный рецептор 1;  
ECF-A — eosinophil chemotactic factor for anaphylaxis (фактор хемотаксиса эозинофилов при анафилаксии);  
EGF — фактор роста эпидермиса;  
ELAM — адгезивная молекула лейкоцитов и эндотелия (Е-селектин);  
ELC — Epstein-Barr virus-induced receptor ligand chemokine (индуцированный вирусом Эпштейна-Барр рецептор лиганда хемокина)  
ELR — глутаминовая кислота-лейцин-аргенин  
ENA-78 — epithelial cell-derived neutrophil-activating factor (состоит из 78 аминокислот)  
ESL-1 — гликопротеиновый лиганд Е-селектина  
FAK — киназа фокальной адгезии  
Fas — рецептор апоптоза  
FGF — фактор роста фибробластов

- FIC — fibroblast-inducible cytokine (индуцируемый цитокин фибробластов)  
 fMLP — N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин  
 GCP — granulocyte chemoattractant protein (хемоаттрактивный белок гранулоцитов)  
 GEF — факторы обмена в системе GTP-GDP  
 GlyCAM — адгезивная молекула, зависящая от гликолизирования (L-селектин)  
 GM-CSF — фактор роста гранулоцитов и моноцитов  
 GP — гликопротеин тромбоцитов  
 GPCR — рецепторы, связанные с G-белками  
 GPI — гликозил-фосфатидил-инозитол, представитель семейства кадеринов  
 GRO — growth-related oncogene (онкоген, связанный с ростом опухоли)  
 HSA (CD24) — термостабильный антиген, лиганд P-селектина  
 IAP — трансмембранные белки суперсемейства Ig, которые кооперируются с  $\beta 3$ -интегринами, ингибиторы апоптоза  
 ICAM — межклеточная адгезивная молекула;  
 IFN- $\gamma$  — интерферон- $\gamma$ ;  
 IL — интерлейкин;  
 ILK — интегрин-связанная киназа;  
 IP-10 — IFN- $\gamma$ -inducible protein-10 (белок -10, индуцируемый FN- $\gamma$ )  
 I-TAC — IFN-inducible T cell  $\alpha$ -chemoattractant ( $\alpha$ -хемоаттрактант Т-клеток, индуцируемый FN)  
 JAM — молекулы адгезивных межклеточных соединений;  
 KIR — киллерные Ig-подобные рецепторы  
 LARC — liver- and activation-related chemokine (хемокин клеток печени, связанный с активацией);  
 LCC — liver-expressed chemokine (СС хемокин печени)  
 LEC — хемокин, представленный на клетках печени  
 Lkn-1 — leukotactin-1( лейкотактин-1)  
 LMC — lymphocyte and monocyte chemoattractant (СС-хемокин аттрактант лимфоцитов и моноцитов)  
 LTB4 — лейкотриен В4  
 LTC — лейкотриен С  
 L-VAP-2 — адгезивный белок лимфоцитов и сосудов-2  
 LYNPAP — lymphocyte-derived neutrophil-activating peptide (вырабатываемый лимфоцитами пептид, активирующий ПМН)  
 MADCAM — мукозный адрессин, адгезивная молекула слизистой оболочки  
 MAPK — mitogen activated protein kinase (митоген-активированная протеинкиназа)  
 MARC — mast cell activation-related chemokine (хемокин тучных клеток, связанный с активацией)  
 MARCO — рецептор Мф с коллагенозной структурой (из группы рецепторов-«мусорщиков» SR-A)  
 MBL — маннозо-связывающий лектин;  
 MCAF — monocyte chemoattractant and activating factor );(хемоаттрактант и активатор моноцитов);  
 MCP — monocyte chemoattractant protein ( хемоаттрактант моноцитов) ;  
 MDC — macrophage-derived chemokine (макрофагальный хемокин);  
 MDNCF — monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (моноцитарный хемокин для ПМН);  
 MGSA — melanoma growth stimulatory activity (активатор роста меланомы);  
 Mig — monokine induced by IFN- $\gamma$  (монокин, индуцируемый интерфероном- $\gamma$ );  
 MIP — macrophage inflammatory protein (воспалительный белок макрофага);  
 MPIF — myeloid progenitor inhibitory factor (, ингибитор предшественников миелоидных клеток, эотаксин 2)  
 MRP — MIP-related protein (белок, связанный с хемокином MIP);  
 Mtn-1 -monotactin-1;

- NAF -neutrophil-activating factor;  
NAP — neutrophil-activating protein;  
N-CAM — адгезивные молекулы нервных клеток  
NCC — novel CC chemokine;  
NF- $\kappa$ B — ядерный фактор- $\kappa$ B;  
p55 — рецептор для TNF- $\alpha$ ;  
PAF — фактор активации тромбоцитов;  
PAMP — pathogen-associated molecular pattern (молекулярная структура, характерная только для патогенов);  
PARC — pulmonary- and activation-regulated chemokine (хемокин, связанный с регуляцией активации легких);  
PBP — platelet basic protein (основной белок тромбоцитов);  
PBSF — фактор роста, выделяемый тромбоцитами;  
PECAM — адгезивная молекула тромбоцитов и эндотелия;  
PF4 — platelet factor-4 (фактор тромбоцитов-4)  
PGE — простагландин E;  
PH-домены — pleckstrin homology domains (домены, имеющие гомологию с плекстрином);  
PMA — форбол-миристат-ацетат;  
PNAd — адрессин периферических лимфатических узлов;  
PRR — pattern-recognition receptor (рецептор, распознающий структуры патогена);  
PSGL-1 — гликопротеиновый лиганд-1 P-селектина  
RANTES — regulated on activation, normal T expressed and secreted (регулируемый в процессе активации хемокин, экспрессированный и секретируемый нормальными Т-клетками);  
RGD — аминокислотная последовательность Arg-Gly-Asp, интегрин-связывающая последовательность (motif);  
SCM-1- single C motif-1 (единичная С последовательность-1);  
SCY-small cytokine;  
SDF-1- stromal cell-derived factor (фактор, секретируемый стромальными клетками);  
Sgp200 — сульфатированный лиганд L-селектина;  
sIG — антиген-связывающий рецептор  
SIS- small inducible secreted protein (малый индуцированный и секретируемый белок)  
sLex — CD15, sialyl-Lewis<sup>x</sup> (лиганд селектинов);  
SLC- secondary lymphoid tissue chemokine (хемокин вторичных лимфоидных органов)  
SSEA — стадии-специфический эмбриональный антиген  
STCP-1- stimulated T cell chemoattractant protein-1 (хемоаттрактант-1 стимулированных Т-клеток)  
sLex — CD15, sialyl-Lewis<sup>x</sup> (лиганд селектинов)  
TARC — thymus- and activation-related chemokine (хемокин тимуса, связанный с активацией)  
TCA- T cell activation protein (белок активации Т-клеток)  
T<sub>CM</sub> — клетки памяти  
TGF — transforming growth factor (трансформирующий фактор роста);  
TCR — рецептор Т-клетки  
TECK — thymus-expressed chemokine  
Th — Т клетки-хелперы  
TNF — фактор некроза опухолей  
Tr — регуляторные Т-клетки  
Tc — цитотоксический Т-лимфоцит  
VAP — адгезивный белок сосудов  
VEGF — фактор роста эндотелия сосудов;  
VE-JAM — молекула межклеточных адгезивных соединений эндотелия сосудов  
VLA — very late antigens (интегрины, которые экспрессируются на поздних стадиях воспалительного процесса)

# Введение

Существование живого в значительной степени зависит от способности распознавать чужеродную материю и нейтрализовать или отторгнуть ее. Воспаление (*inflammatio* — лат., *phlogosis* — греч.) есть первая, неспецифическая реакция организма (хозяина) на проникновение чужеродного антигена (non-self) или на свои собственные антигены (self), которые подверглись изменениям под действием внутренних или внешних факторов.

Такой неспецифический ответ состоит из идентификации чужеродности (распознавание) клетками хозяина, что должно привести эти клетки в состояние контролируемой активации. Если эти активированные клетки вовлекаются в процесс выработки воспалительных факторов (хемокинов, цитокинов), то это может привести к дополнительной мобилизации клеток из депо или кровотока. Эти клетки и их продукты кооперируются для обеспечения нейтрализации данного антигена. Адгезивные молекулы играют большую роль в координации миграции клеток и создании межклеточных контактов.

Однако воспаление следует рассматривать не только как процесс распознавания чужого по типу окончательного решения, но и процесс, который включает диалог (I. Cohen, 2000). В соответствии с этим мнением, которое подтверждено собственными исследованиями автора и его коллег, не стоит рассматривать воспаление как нежелательный процесс. В естественных условиях воспаление скорее сбалансировано и не имеет повреждающего характера. Воспаление приобретает однозначность только в критических ситуациях или при нарушении ориентации. Иными словами, воспалительный процесс есть не только результат распознавания чужеродности, но, скорее, проявление активности в условиях недостаточности или избыточности информации. Поэтому само воспаление и его компоненты способны не только вычитать, но и прибавлять, не только отторгать, но и принимать. Именно вторая способность обеспечивает воспалению участие в организации тканей, регенерации, оогенезе и формированию памяти (некоторые из этих феноменов представлены в соответствующих разделах этой книги).

Некоторые критические составляющие воспаления, такие как фагоцитоз, сформировались у одноклеточных организмов, обеспечивая им как способность к защите, так и питанию. В этих условиях воспаление может действовать очень осторожно, как бы в соответствии с законом Гипократа «Primum non nocere». К тому же скрытое («нормальное») воспаление, которое всегда присутствует, играет обучающую роль, придавая защитным системам готовность к будущим испытаниям. Этот процесс имеет большую ценность: учиться, чтобы знать; знать, чтобы предвидеть; предвидеть, чтобы выжить. Можно сказать, что воспаление обеспечивает организму хозяина приспособляемость в окружающей среде. В самом деле, приспособляемость животных (например, рыб) к изменяющейся температуре и загрязнению воды (последний процесс обеспечивается, в частности, факторами воспаления) получил название акклиматизации (Kelly-Reay K. & Weeks-Perkins A., 1994), который как раз и означает привыкание к среде обитания.

Воспаление есть эволюционный неспецифический наследственный процесс, который позволяет отторгнуть чужеродный материал. Филогенетический анализ факторов, вовлеченных в воспаление, представлен далее в порядке их возникновения (Furuta et al. (1991):

- Макрофаги (Мф): *Protozoa*
- Т-подобные клетки: *Annelida, Protochordata*
- Опсоины: *Protozoa* (?), *Mollusca*
- Комплемент-подобные молекулы: *Protozoa* (?), *Arthropoda*
- IgM: *Agnatha*
- IgG: *Amphibia*
- Распознавание «своего» и «чужого» (self-nonsel self recognition): *Protozoa*
- Приобретенный клеточный иммунитет: *Annelida, Echinodermata*
- Приобретенный гуморальный иммунитет: *Vertebratae*

Первые наблюдения над адгезией клеток и их миграцией через кровеносные сосуды были сделаны еще в XIX столетии (Dutrochet, 1824; Addison, 1843; Waller, 1846; Cohnheim, 1867; Зильбер, 1958; Movat, 1971; Harlan, 1985). Главное правило воспаления сформулировал Пауль Эрлих: «*Corpora non agunt nisi fixata*» — «Вещество не действует, пока оно не прикрепилось» (Белоцкий и Брейтман, 2000). Процесс адгезии был ареной противоречий и дискуссий в течение длительного времени. Одни полагали, что главная роль в воспалении принадлежит лейкоцитам (Мечников), а оппоненты отводили первое место изменениям кровеносных сосудов (Cohnheim).

Эта ситуация напоминала положение в области инфекционной иммунологии в начале XX века, когда «целлюляристы» (Мечников и его ученики) отдавали предпочтение фагоцитам, а «гуморалисты» (Эрлих) — гуморальным факторам (антителам). Спор разрешили Wright & Douglas (1903), которые открыли опсоины и объединили эти, казалось бы, противоположные точки зрения. В результате оба оппонента, Мечников и Эрлих, одновременно получили Нобелевскую премию (1908) «за работы в области иммунитета».

Интенсивные исследования воспалительных процессов, предпринятое в середине 1980-х годов (Harlan, 1985), пролили свет на эти процессы, так как они показали следующее: 1) обычно воспаление возникает немедленно после контакта с возбудителем; 2) ответ совершенно независим от классического иммунного ответа, то есть не связан ни с иммунологической памятью, ни с механизмами, которые обеспечивают специфический иммунный ответ; 3) многие клетки (например, эндотелиальные), которые прежде рассматривали как пассивных участников защиты, оказались активными продуцентами широкого спектра про- и противовоспалительных медиаторов.

Было обнаружено, что воспаление может быть организовано не только различными мигрирующими клетками, но и многообразными молекулярными регуляторными агонистами и антагонистами, которые регулируют весь процесс миграции по направлению к очагу воспаления и внутрь этого очага, выступая в качестве ключевых иницирующих механизмов воспалительного процесса.

Мобилизация (recruitment, trafficking) лейкоцитов из кровеносных сосудов развивается как каскадный процесс. Первые данные были получены Конгеймом (Cohnheim, 1873) на лягушках. Конгейм обнаружил роллинг (перекатывание) лейкоцитов по поверхности эндотелия, причем некоторые клетки прикреплялись к стенке сосуда. Существование

многоступенчатого распознавания в системе лейкоцит-эндотелий предположил Butcher (1991) в виде трехстадийного процесса, который включает обратимое полиморфноядерных нейтрофилов (ПМН), опосредованное L-селектином, активацию этого перекачивания уже в просвете сосуда различными хемоаттрактантами и активаторами [CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL5 (RANTES), CXCL1 (GRO- $\alpha$ ), CXCL8 (IL-8), IL-2, фактором тромбоцитов-4, PAF, LTB<sub>4</sub>, C5a и т.д.] и, наконец, стабильное связывание лейкоцитов с эндотелием под контролем различных интегринов лейкоцитов [CD11a/CD18 (LFA-1), CD11b/CD18 (Mac-1), CD49d/CD29 (VLA-4)] и адгезивных молекул эндотелия (ICAM и VCAM). Организация этого процесса также зависит от природы воспаления, т.е. от того, вызвано оно химическими агентами, повышенной чувствительностью или травмой.

Прямое и не прямое взаимодействие клеток при воспалении формируется под действием многофакторного сложного механизма, который создает крайне изощренную систему, обладающую многими перекрывающимися составляющими.

Некоторые принципиальные феномены воспаления, затрагивающие преимущественно фагоцитарные клетки, представлена в работах И.И. Мечникова, монографиях Л.А. Зильбера, А.Н. Маянского и Д.Н. Маянского, А.Н. Маянского и С.М. Белоцкого, к которым мы и отсылаем читателя. Основные факторы воспаления и иммунного ответа приведены в книге С.М.Белоцкого и Р.Р. Авталиона «Воспаление и иммунный ответ в таблицах и рисунках» (2006), а некоторые методы воздействия на них — в монографии С.М. Белоцкого и Н.Я. Спивака «Интерфероны: биологические и клинические эффекты» (2006).

Воспаление продолжает привлекать внимание многих исследователей. Число соответствующих статей возросло с 1990 по 2004 год более чем в 20 раз. Проблема превратилась сейчас в многоотраслевую и масса информации с трудом поддается обозрению. Эта книга попытка дать представление о предмете в виде концентрации внимания на принципах и базисных явлениях и механизмах воспаления. Хорошо понимая трудности восприятия процесса воспаления, авторы сознательно исключили из оборота подробное описание злокачественных новообразований и ВИЧ-инфекции, которые сами по себе заслуживают отдельного изложения.

При подготовке издания книги на русском языке авторы старались использовать общепринятые термины, параллельно давая их международные обозначения и соответствующие сокращения (большинство из которых утверждены соответствующими международными научными сообществами), если таковые не имеют русскоязычных аналогов.

Часть I

Физиология воспаления



# Глава 1

## ХЕМОАТТРАКТАНТЫ, ХЕМОКИНЫ И АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

---

ХЕМОАТТРАКТАНТЫ	17
КЛАССИЧЕСКИЕ ХЕМОАТТРАКТАНТЫ	17
ХЕМОКИНЫ	18
РЕЦЕПТОРЫ ДЛЯ ХЕМОКИНОВ И ХЕМОАТТРАКТАНТОВ	25
АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ	30
СЕЛЕКТИНЫ	30
ЛИГАНДЫ СЕЛЕКТИНОВ	32
ИНТЕГРИНЫ	34
ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ IG-ПОДОБНЫЕ БЕЛКИ	43
IG-ПОДОБНЫЕ МОЛЕКУЛЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В СПЕЦИФИЧЕСКОМ ИММУННОМ ОТВЕТЕ, ОРГАНИЗАЦИИ ТКАНЕЙ, КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ И В ФОРМИРОВАНИИ ПАМЯТИ	47
СЕМЕЙСТВО V7	47
IG-ПОДОБНЫЕ АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	47
ДРУГИЕ АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ	49
СУПЕРСЕМЕЙСТВО ТЕТРАСПАНИНОВ	49
КАДЕРИНЫ	49
КАТЕНИНЫ	50
ТРОМБОСПОНДИНЫ	50

---

## Хемоаттрактанты

### Классические хемоаттрактанты

К ним относятся бактериальные N-формил пептиды, фрагменты комплемента C3a и C5a, и липидные молекулы (например, лейкотриены и фактор активации тромбоцитов, PAF).

Эти молекулы вызывают следующие изменения клетки:

- Быструю деполяризацию/поляризацию мембраны
- Повышение уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) (5–10 сек.), а затем реактивных метаболитов кислорода (РМК) (15–30 сек.)
- Выделение лизосомальных ферментов
- Повышение гликолиза и гексозомонофосфатного шунта
- Отек
- Увеличение числа микротрубочек
- Активацию сократительных белков
- Усиление фагоцитоза

Эти процессы регулируются двумя взаимно связанными мессенджерами — потенциалом мембраны и ионами кальция. Так, уменьшение поверхностного заряда клетки может быть предварительным условием ее способности к движению. Далее в дело вступают стимул-зависимые изменения концентрации цитоплазматического  $Ca^{2+}$ . В результате кальциевый сигнал усиливает хемотаксис моноцитов периферической крови человека (Sugimoto et al., 1993) и миграцию моноцитов и Мф мышцы (Olszak et al., 2000).

Лейкоциты быстро проявляют направленную подвижность в градиенте хемоаттрактанта и взаимодействуют с ним, что запускает цепь координированных процессов. Продукты активации комплемента — главным образом, C5a and C5a des arg, C3a и C1q иницируют хемотаксическую активность ПМН, Мф, эозинофилов и фибробластов. Лейкотриен  $B_4$  (LTB<sub>4</sub>) также участвует в мобилизации ПМН в очаги острого воспаления. Анафилатоксин C3a вызывает специфическую рецептор-зависимую хемоаттракцию клеточной линии моноцитов и, таким образом, может играть роль в аккумуляции Мф в очагах воспаления (Zwimer et al., 1998). C3a (в отличие от его неактивной формы C3a des arg) непосредственно активирует эозинофилы. Первый субкомпонент комплемента C1q положительно регулирует (up-regulate) выработку хемокинов (см. далее) CCL2/MCP-1, CXCL8/IL-8 и интерлейкина-6 (IL-6) клетками эндотелия пупочной вены человека (HUV-EC, ЭКПВ) (van den Berg et al., 1998a).

Некоторые интерлейкины также обладают хемотаксическими свойствами, как, например, IL-16 (LCF), выделенный из моноцитов периферической крови. Он вызывает хемотаксис CD4 Т-клеток, моноцитов и эозинофилов и обеспечивает их аккумуляцию в очагах воспаления (Center et al., 1996).

В хемотаксическом ответе принимают участие галектины ( $\beta$ -галактозид-связывающие лектины), которые локализованы в коже, мышцах, головном мозгу, тонком кишечнике, печени, почках, плаценте, фибробластах, Т-клетках и ПМН (Yamaoka et al., 1995; Kasai & Hirabayashi, 1996). В процессе асептического или инфекционного воспаления галектины вырабатываются активированными клетками эпителия, эндотелия или резидентными Мф. Они являются сильными хемоаттрактантами; обеспечивают адгезию и миграцию ПМН через фибронектин и ламинин (Sano et al., 2000; Yamaoka et al., 1995; Hirashima, 2000; Almkvist & Karlsson, 2004). Кроме того, галектин-3 выступает как опсонин, связывая бактериальные ЛПС, а также, наряду с галектином-1 стимулирует респираторный взрыв ПМН (Almkvist & Karlsson, 2004).

Другую группу хемоаттрактантов составляют хемотаксические цитокины — хемокины.

## Хемокины

Хемокины (хемоаттрактивные цитокины) представляют собой хемотаксические белки, связанные с мембраной, которые усиливают хемоаттракцию лейкоцитов и регулируют их движение, обеспечивая провоспалительный эффект. Их сочетанное действие на адгезивные молекулы определяет миграцию лейкоцитов. Хемокины могут продуцироваться почти всеми ядродержащими клетками как конституционально, так и после стимуляции (Gangur & Oppenheim, 2000), а также нелимфоидными клетками, например, фибробластами (Brouty-Boyé et al., 2000; Dulkys et al., 2001b).

Огромное число хемокинов участвует в создании многофакторной сети, обеспечивая мощную систему мобилизации клеток воспаления (Mantovani, 1999). Вероятно, что такая система предназначена не только для организации соответствующего ответа на медиаторы воспаления, но также для мобилизации специфических субпопуляций лейкоцитов и для усиления их взаимодействия в лимфоидных органах (Greaves & Schall, 2000). Рассмотрение систем клеточных сигналов, которые используют рецепторы, связанные с G-белками (GPCR), позволяет предположить, что перекрестная информация («crosstalk») между этими рецепторами может обеспечить клетке способность к выбору надлежащего сигнала (дискриминация) из массы конкурирующих сигналов со стороны других хемоаттрактантов, обеспечивая таким образом избирательность мобилизации лейкоцитов. Клетки, несущие слабоотличающиеся рецепторы (например, Т-клетки-хелперы Th1 и Th2), способны очень неоднозначно реагировать на один и тот же стимул, если их рецепторы отличаются по чувствительности к перекрестной десенсibilизации (Greaves & Schall, 2000).

В соответствии с порядком расположения консервированных цистеинов хемокины разделяют на четыре главные семейства СХС, СС, С и СХЗС (менее употребительны  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ , соответственно). СХС, СС и СХЗС хемокины имеют четыре таких цистеина, а С хемокины — только два, которые локализованы в позициях, соответствующих второму и четвертому цистеинам в других семействах. В названии цитокина буква L означает лиганд (антиген, контррецептор).

Гомеостатические/конституциональные хемокины контролируют хемотаксис лимфоцитов и дендритных клеток (ДК) в процессе организации иммунного надзора. Их рецепторами являются CXCR4, CXCR5, CCR4, CCR7 и CCR9. Воспалительные/индуцируемые факторы регулируются провоспалительными факторами, например, липополисахарид (ЛПС), цитокины IL-1 и TNF, и участвуют в контроле естественного и приобретенного иммунных ответов. Их рецепторы включают CXCR1, CXCR2, CXCR3, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4 и CCR6 (Murphy PM et al., 2000; табл. 1 и 2).

- Семейство СХС ( $\alpha$ -подкласс)

Эти хемокины представлены несколькими подгруппами и более чем 15 членами. CXCL8 (IL-8) считается сильным хемоаттрактантом для ПМН. Он вызывает ряд эффектов: ранних (изменение формы клетки, хемотаксис, преходящий подъем уровня внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и экзоцитоз гранул) и поздних — таких, как положительная регуляция интегринов и образование реактивных метаболитов кислорода (РМК). Однако стимуляция этими факторами ранних реакций базофилов и эозинофилов выражена слабо. СХС хемокины контролируют активность ПМН.

СХС хемокины разделяют на две подгруппы ( $\text{ELR}^+$  и  $\text{ELR}^-$ ) в зависимости от наличия или отсутствия трипептида ELR N-концевого отдела (глутаминовая кислота-лейцин-аргинин) первого цистеина. Это подразделение имеет функциональный смысл:  $\text{ELR}^-$  хемокины являются антагонистами  $\text{ELR}^+$  факторов, которые проявляют специфическую активность по отношению к ПМН (табл. 1).

Такие  $\text{ELR}^+$  хемокины, как CXCL8 (IL-8), CXCL5 (ENA-78), CXCL7 (NAP-2) и CXCL1 (GRO- $\alpha$ ) являются стимуляторами миграции и пролиферации кератиноцитов, а также активаторами ангиогенеза. Напротив,  $\text{ELR}^-$  хемокины CXCL4 (фактор тромбоцитов-4, PF4), CXCL9 (монокин- $\gamma$ -интерферон-индуцируемый ген, Mig) и CXCL10 (интерферон-

$\gamma$ -индуцируемый белок, IP-10) подавляют ангиогенез и дифференцировку моноцитов в Мф. Последнее их свойство предупреждает спонтанный апоптоз моноцитов по TNF- $\alpha$ -или GM-CSF-независимому типу (Scheuerer et al., 2000). CXCL10 и его рецептор CXCR3 принимают активное участие в развитии воспаления в ЦНС, что имеет особое значение при вирусных инфекциях, так как многие вирусы вызывают экспрессию этого хемокина (Klein, 2004).

Таблица 1

## Хемокины человека и животных

Класс	Под-класс	Представители (лиганды)		Рецептор**	
		Систематическая номенклатура*	Другие обозначения	Название	Экспрессия
CXС ( $\alpha$ )	ELR+	CXCL1	GRO- $\alpha$ , MGSA- $\alpha$ , GRO1, NAP-3, SCYB1; у мыши: MIP-2, KC?	CXCR2 > CXCR1, Даффи	ПМН, МОН, Т-клетки, покоящиеся, интактные и активированные В-клетки, БАЗ, цитокин-активированные ЭОЗ (антиген Даффи), КЦ
	ELR+	CXCL2	GRO- $\beta$ , MGSA- $\beta$ , GRO2, MIP-2 $\alpha$ , онкоген GRO2	CXCR2	ПМН, ЭОЗ, Мф
	ELR+	CXCL3	Gro- $\gamma$ , SCYB3; у мыши: GRO, MIP-2, KC?	CXCR2	ПМН, ЭОЗ, Мф
	ELR-	CXCL4	Фактор TP-4 (PF-4), SCYB4; у мыши: PF4	CXCR3-B	
	ELR+	CXCL5	ENA-78, SCYB5	CXCR1, CXCR2	ПМН, ЭОЗ, Мф
	ELR+	CXCL6	GCP-2, CKA-3, SCYB6; у мыши: GCP-2, LIX?	CXCR1, CXCR2	ПМН, Мф
	ELR+	CXCL7 <sup>6</sup>	PBP, СТАР III, NAP-2, $\beta$ -TG, SCYB7, низкоаффинный PF4	CXCR2, Duffy	ПМН, ЭОЗ, Мф
	ELR+	CXCL8 <sup>6</sup>	IL-8, NAP-1, MONAP, SCYB6, MDNCF, LYMAP, NAF, GCP-1, CINC (у крысы)	CXCR1, CXCR2, Даффи	ПМН, МОН, ЭОЗ
	ELR-	CXCL9	Mig, CRG-10, SCYB9; у мыши: Mig	CXCR3-B (CD183)	Т- и В-клетки
	ELR-	CXCL10	IP-10, INP10, $\gamma$ IP10, CRG-2, SCYB10; у мыши: IP-10, CRG-2	CXCR3-B (CD183)	Т- и В-клетки
	ELR-	CXCL11	I-TAC, $\beta$ -R1, IP9, H174, SCYB11; у мыши: I-TAC	CXCR3-B (CD183)	Т- и В-клетки
	ELR-	CXCL12	SDF-1 $\alpha$ , SDF-1 $\beta$ , PBSF, SCYB12, TPARI, TLSF; у мыши: SDF-1, PBSF	CXCR4 (CD184)	ТЦ, ДК, и почти все типы ЛЦ
	ELR-	CXCL13	BCA-1, BLC, SCYB13; у мыши: BLC	CXCR5	Т- и В-клетки
		ELR-	CXCL14	BRAK, Болекин, SCYB14; MIP-2 $\gamma$ ; у мыши: BRAK	Рецептор неизвестен

Продолжение табл. 1

Класс	Под-класс	Представители (лиганды)		Рецептор**	
		Систематическая номенклатура*	Другие обозначения	Название	Экспрессия
		CXCL16	SR-ISOX	CXCR6	Активированные Т-клетки и ЕК
	4 Cys	CCL1	I-309; у мыши: TCA-3, SIS-F, P500	CCR8	ТЦ, Т- и В-клетки, Мф
	4 Cys	CCL2	MCP-1, MCAF, HC11, TDCF; у мыши: JE?	CCR1, CCR2, Даффи, D6	ЭР и почти все типы ЛЦ
	4 Cys	CCL3	MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ S, LD78 $\alpha$ , GOS19-1, PAT464.1, TY-5, SIS $\alpha$ ; у мыши: MIP-1 $\alpha$	CCR1, CCR5	ЕК, незрелые ДК, тимоциты, ЛИМ, ПМН, ЭОЗ, Мф, ТЦ
		CCL3L1***	LD78 $\beta$	CCR1, CCR5	
	4 Cys	CCL4	MIP-1 $\beta$ , ACT-2, PAT 744, SIS- $\gamma$ , LAG-1, HC21, G-26, MAD-5; у мыши: MIP-1 $\beta$	CCR4, CCR5 (CD195), CCR8, D6	НК, ДК, все типы ЛЦ
	4 Cys	CCL5	RANTES, SIS- $\delta$ у мыши: RANTES	CCR1, CCR3, CCR5 (CD195), Duffy, D6	Тимоциты, ДК, все типы ЛЦ
	4 Cys	CCL6	C10, MRP-1 (только у мыши)	Рецептор неизвестен	
	4 Cys	CCL7	MCP-3, NC28, MARC; у мыши: FIC, MARC?	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, D6	Тимоциты, ДК, ЭР, все типы ЛЦ
	6 Cys	CCL8	MCP-2, HC14; у мыши: MCP-2?	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5 (CD195), D6	Тимоциты, ДК, ЭР, все типы ЛЦ
	4 Cys	CCL9	MRP-2, MIP-1 $\gamma$ , CCF18 (все только у мыши)	CCR1	CD11b-несущие ДК и остеокласты, эпителий фолликул и ВКМ Пейеровых бляшек
	6 Cys	CCL10			ЕК (обеспечивают защиту от лейшманиоза)
	4 Cys	CCL11	Эотаксин; у мыши: то же	CXCR3, CCR3, CCR5, D6	ЛИМ, БАЗ, ЭОЗ, ЭР
	4 Cys	CCL12	MCP-5 (у мыши)	CCR2	
СС ( $\beta$ )	4 Cys	CCL13***	MCP-4, NCC-1, C $\kappa$ $\beta$ 10	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5	Тимоциты, ДК, все типы ЛЦ
	4 Cys	CCL14	СС-1, НСС-1, НСС-3, НСС-2, СССК-1/3, MICIF, C $\kappa$ $\beta$ 1	CCR1, CCR5, D6	ЕК, Т-клетки, незрелые ДК, ПМН, ЭОЗ, БАЗ, Мф, ЭР
	4 Cys	CCL15***	MIP-5, лейкотактин-1 (Lkn-1), CC2, NCC-3, MIP-1 $\delta$ , НСС-2	CCR1, CCR3,	ЕК, незрелые ДК, все типы ЛЦ
	6 Cys	CCL16***	ЛЕК, НСС-4, NCC-4, монотактин-1 (Mtn-1), LCC-1, ILINCK, LEC	CCR1, CCR2	ПМН, МОН, Т-клетки, ЕК, БАЗ, ТК и КЭН

Окончание табл. 1

Класс	Под-класс	Представители (лиганды)		Рецептор**	
		Систематическая номенклатура*	Другие обозначения	Название	Экспрессия
	4 Cys	CCL18***	PARC, DC-CK-1, MIP-4, AMAC-1, cкβ7	Рецептор неизвестен	
	4 Cys	CCL19	MIP-3β, ELC, эксодус-3, cкβ11; у мыши: MIP-3β, ELC, эксодус-3	CCR7 (CD <sub>w</sub> 197)	T- и B-клетки, незрелые ДК
	4 Cys	CCL20	LARC, MIP-3α, exodus-1 (все у мыши)	CCR6	Клетки CD34, T- и B-клетки, незрелые ДК
	4 Cys	CCL21	6Ckine, SLc, эксодус-2, TCA4, cкβ9; у мыши: 6Ckine, SLc, эксодус-2, TCA4	CXCR2, CCR7 (CD <sub>w</sub> 197)	Клетки CD34, T- и B-клетки, незрелые ДК
	6 Cys	CCL22	MDC, STCP-1; у мыши: dc/β-ck, ABCD-1	CCR4	Тимоциты, ЕК, Т-клетки, незрелые ДК
	4 Cys	CCL23 <sup>3</sup>	MPIF-1, MIP-8, cкβ8-1	CCR1	ПМН, МОН, Т-клетки, ЕК, БАЗ, ТК и КЭН
	6 Cys	CCL24	MPIF-2, зотаксин-2, cкβ-6; у мыши: MPIF-2	CCR3	ЭОЗ, БАЗ, Т-клетки
	4 Cys	CCL25	TECK, cкβ15; у мыши: TECK	CCR9	T-клетки
	4 Cys	CCL26 <sup>3</sup>	Eotaxin-3, MIP-4α	CCR2 и -3	ЭОЗ, БАЗ, Т-клетки
	4 Cys	CCL27	Eskine, STACK, ILC (у мыши), ALP, skinkine; у мыши: ALP, STACK, ILC, Eskine	CCR10	T-клетки
		CCL28	MEC, хемокин, связанный с эпителием слизистых оболочек	CCR3, CCR10	ЭОЗ, БАЗ, Т-клетки, тимоциты,
C (γ)		XCL1 <sup>3</sup>	Лимфотактин α, SCM-1α, АТАС	XCR1	ЕК, Т-клетки
		XCL2 <sup>3</sup>	Лимфотактин β, SCM-1β, АТАС	XCR1	ЕК, Т-клетки
CX3C (δ)		CX3CL1	Фракталкин, CX3C лиганд; у мыши: нейротактин, ADCD-3	CX <sub>3</sub> CR1	ЕК, Т-клетки, ПМН, Мф, нейроны

Номенклатура Keystone Chemokine Conference, 1999, с модификацией из Homey & Zlotnik, 1999; Murphy et al., 2000; Baconet et al., 2001; International Union of Immunological Societies/World Health Organization Subcommittee on Chemokine Nomenclature, 2001; Sebastiani et al., 2002 Figarella-Branger et al., 2003 и Shimaoka et al., 2004.

\* Системная номенклатура относится только к хемокинам человека, хотя в таблицу включены также ортологи животных. Если хемокин мыши не имеет известного ортолога человека, то название хемокина резервируется для потенциального фактора человека.

\*\* Распределение рецепторов для хемокинов установлено, главным образом, на основании данных *in vitro*, которые в некоторых случаях противоречивы. Наличие этих рецепторов приведено для всех клеток в целом.

\*\*\* У мыши неизвестен.

ELR- хемокины CXCL9, CXCL10 и CXCL11 обладают некоторыми общими свойствами. Они неактивны по отношению к ПМН, действуют через рецептор CXCR3, который представлен преимущественно на активированных Т клетках, имеют сходную генетическую структуру; их экспрессию вызывает, главным образом, интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и они вырабатываются Мф и другими типами клеток (Meyer et al., 2001).

• Семейство CC ( $\beta$ -подкласс) состоит из более чем 25 представителей (табл. 1).

CCL19 (MIP-3 $\beta$ ), хемокин для В клеток (BCA, CXCL13) и фактор-1, выделяемый стромальными клетками (SDF-1, CXCL12), являются единственными лигандами для CXCR4. Эти хемокины экспрессированы конституционально, тогда как другие представители этого семейства — CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ), CCL5 (RANTES), CCL9 (Mig), CCL15 (MIP-5), CCL18 (MIP-4), CCL19 (MIP-3 $\beta$ ), CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ), CCL23 (MIP-8), хемокины для эозинофилов (эотаксины) CCL11 (эотаксин), CCL24 (эотаксин-2), CCL26 (эотаксин-3) и хемокины для мононуклеарных клеток (MCP) CCL8 (MCP-2), CCL12 (MCP-5), CCL13 (MCP-4) — являются индуцированными (Proudfoot et al., 1999).

Большинство CC хемокинов представлено на миелоидных клетках, лимфоцитах, ДК и ЕК. CC хемокины контролируют такие клетки иммунного процесса и воспаления, как моноциты/Мф, активированные Т-клетки, ЕК, эозинофилы, базофилы и дендритные клетки (ДК), будучи в целом неактивными для ПМН.

CC хемокины вырабатываются различными клетками. Так, CCL5 является продуктом активированных Т-клеток, тромбоцитов, эпителиальных и мезангиальных (в клубочках почек) клеток; хемокины группы MIP вырабатываются ЛПС-стимулированными Мф, а CCL13 — клетками эпителия и эндотелия, особенно у больных аллергией. Многие другие хемокины вырабатываются ПМН, Т- и В-клетками, моноцитами, тучными клетками и фибробластами.

Сила CC хемокинов неодинакова. Исследование хемотаксического потенциала эквиволярных концентраций этих хемокинов для эозинофилов человека дало следующую картину: CCL26 = CCL11 = CCL24 > CCL5 > CCL13 (Dulkys et al., 2001b). Эта иерархия по отношению к хемотаксису базофилов выглядит следующим образом: CCL11 > CCL12 > CCL5 = CCL2 > CCL3 (Tan JQ et al., 2000b).

Различные CC хемокины взаимодействуют с различными видами лейкоцитов в зависимости от их рецепторов (табл. 2). Большинство циркулирующих лимфоцитов реагирует на CCL21 и CCL19 главным образом через их общий рецептор CCR7, который, таким образом, играет важную роль в регуляции физиологической рециркуляции лимфоцитов *in vivo* (Campbell JJ et al., 1998a). Другой CC хемокин, CCL20 (MIP-3 $\alpha$ , эксодус, LARC), вызывает хемотаксис незрелых ДК и Т-клеток памяти (Schutysse et al., 2000). CCL5 вызывает хемотаксис моноцитов, Т-клеток, эозинофилов и базофилов, усиливает выделение гистамина и цитолитические реакции (Weber KSC et al., 1999).

Некоторые хемокины, как, например, молекулы подгруппы MCP, могут взаимодействовать с несколькими типами лейкоцитов. CCL8, экспрессия которого повышена в период инфекций, стимулирует эозинофилы и моноциты. CCL7 опосредует активацию ПМН, моноцитов, лимфоцитов, базофилов, естественных киллеров (ЕК) и ДК. CCL13 выступает как хемоаттрактант для эозинофилов и моноцитов и стимулирует выделение гистамина базофилами. CCL12, который конституционально присутствует на клетках лимфатических узлов и тимуса, проявляет хемотаксическую активность для

моноцитов, эозинофилов и лимфоцитов. Этот хемокин конституционально экспрессирован в лимфатических узлах и тимусе. CCL2, экспрессия которого увеличивается в процессе инфекции и воспаления, способен вызывать выработку РМК моноцитами, выделение гистамина базофилами и положительно регулировать экспрессию рецепторов для  $\beta_2$ -интегрина.

- Семейства С и CX<sub>3</sub>C (подклассы  $\gamma$  и  $\delta$ )

Лимфотактины (XCL1 и XCL2) или семейство С, и фракталкин (CX<sub>3</sub>CL1) или семейство CX<sub>3</sub>C, представлены на Т-клетках и ЕК. CX<sub>3</sub>CL1 обнаружен также на клетках эндотелия, некоторых CD8 клетках, ПМН и моноцитах (табл. 1)

В процессе нормального (физиологического) кровотока CX<sub>3</sub>CL1 интенсивно захватывает лейкоциты и другие клетки через CX<sub>3</sub>CR. Клетка связывается с CX<sub>3</sub>CL1 без перекатывания (rolling) или отделения (detachment) от поверхности, тогда как другие хемокины (CXCL8/IL-8 и CCL2/MCP-1) вызывают, главным образом, как перекатывание, так и отделение (Haskell et al., 2000). Роль CX<sub>3</sub>CL1 заключается в поддержке адгезии скорее, чем хемотаксиса, создавая эффективную связь первых двух стадий каскада адгезии (перекатывание и стимуляцию лейкоцитов, контактирующих с клетками эндотелия) (см. главу 2), т.е. опосредование адгезии циркулирующих лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и усиление экстравазации (Umehara et al., 2001). В статических условиях способность CX<sub>3</sub>CL, CCL5 и CCL2 «сплавляться» с CX<sub>3</sub>CL1 посредством муциновых стеблей практически одинакова, тогда как в условиях разделенного кровотока только связка CX<sub>3</sub>CL1–стебель остается стойкой, а другие связки проявляют значительно меньшую адгезивную способность. Предполагают, что эти различия зависят от более высокого аффинитета CX<sub>3</sub>CL1 к CX<sub>3</sub>CR1, что замедляет их разъединение по сравнению с другими хемокинами (Haskell et al., 2000). Рекомбинантные и эндогенные формы CX<sub>3</sub>CL1 выступают как адгезивные молекулы, которые обеспечивают направленное приближение моноцитов к эндотелию и первоначальный контакт с ним (tethering). Но, в отличие от CCL2, эндогенный CX<sub>3</sub>CL1 отщепленный (cleaved) от активированного эндотелия, уже неспособен вызвать хемотаксис моноцитов (Chapman et al., 2000).

XCL1 (лимфотактин) может непосредственно либо подавлять, либо ко-стимулировать активацию CD4 и CD8 Т клеток (Cerdan et al., 2000) и апоптоз стимулированных CD3 Т-клеток (Cerdan et al., 2001).

Общим свойством хемокинов является их способность к быстрому, но преходящему усилению адгезии лейкоцитов, обнаруженная, например, у хемокина CX<sub>3</sub>C (см. далее). Это, в частности, определяется способностью некоторых из них взаимодействовать с адгезивными молекулами: CXCL12 вызывает быстрое связывание растворимой Ig-подобной адгезивной молекулы ICAM-1 (см. далее) с лимфоцитами (Constantin et al., 2000), а также связывание другой растворимой Ig-подобной адгезивной молекулы VCAM-1 (см. далее) с моноцитами (Chan JR et al., 2001). CXCL8 быстро иммобилизует ПМН, находящиеся в состоянии перекатывания на Р-селектине, вызванного этим же хемокином (Johnston & Butcher, 2002). В случае разделенного кровотока (см. главу 2), адгезия разных типов лейкоцитов к эндотелию сосудов усиливается через посредство различных хемокинов. В условиях кровотока иммобилизованные хемокины могут инициировать адгезию лейкоцитов (Campbell JJ et al., 1998a). В свою очередь, активированные клетки эндотелия могут генерировать и связывать хемокины (например, CXCL9, CXCL10 и CCL5), которые

опосредуют иммобилизацию лейкоцитов (Weber C et al., 1999; Johnston & Butcher, 2002).

Различные хемокины участвуют в ткане-специфическом расселении (homing) лимфоцитов. Эффекторные лимфоциты несут набор рецепторов для хемокинов, отличный от такового на интактных лимфоцитах. Клетки Th0 и Th1 несут преимущественно CXCR3 и CCR5, тогда как Th2 экспрессируют CCR3, CCR4 и CCR8 (Kim CH & Broxmeyer HE, 1999).

Хемокины могут вырабатываться некоторыми инфекционными агентами. *Trichinella spiralis* продуцирует CCL2 и CXCL2, а *Echinococcus granulosus* — только CCL2 (Frydas et al., 2000). Интересно, что CCL3 и CCL4 обладают прямой или опосредованной антивирусной активностью (Von der Ohe et al., 2001).

Хемокины существуют в растворимой и иммобилизованной форме. Во втором случае они присутствуют на стимулированном эндотелии и резистентны к элиминации с него в условиях кровотока, что обеспечивает им способность к эффективной мобилизации лейкоцитов.

На мобильность лейкоцитов способны влиять также представители семейства эндотелинов (ET). ET-1(1–21) является хемоаттрактантом для ПМН и моноцитов (Cui et al., 2001).

## Рецепторы для хемокинов и хемоаттрактантов

Рецепторы для хемокинов и других хемоаттрактантов принадлежат к рецепторам, сцепленным с G-белком, которые входят в суперсемейство серпентинов (GPCR) (Ganug & Oppenheim, 2000; Murdoch & Finn, 2000; Murphy PM et al., 2000). Рецепторы хемокинов определяются по их способности к сигналу после связывания с представителями суперсемейства хемокинов. В настоящее время 18 белков человека соответствуют этому определению. Они получили обозначения CXCR1–5, CCR1–11, XCR1 и CX3CR1 в соответствии с предпочтением ими специфических хемокинов (Murphy PM et al., 2000). Их общая биологическая функция состоит в захвате лейкоцитов и в развитии связанных с этим явлений — воспаления, врожденного и приобретенного иммунного ответа. Лиганд-связывающий участок рецепторов для хемокинов состоит из множественных не-соприкасающихся доменов и, по крайней мере, двух различных субчастков — один для «причаливания» (docking) лейкоцитов, а другой — для запуска взаимодействия (Murphy PM et al., 2000).

Рецепторы для хемокинов человека характеризуется в соответствии с их экспрессией (табл. 2) и функцией (Murdoch & Finn, 2000; Murphy PM et al., 2000).

Таблица 2

## Рецепторы для хемокинов

Номенклатура		Распределение	Селективные хемокины
Новая	предыдущие обозначения		
Рецепторы для CC-хемокинов			
CCR1	CCR1, CC CKR1, MIP-1 $\alpha$ , CMKBR1	ПМН, моноциты, Т-клетки, ЕК, БАЗ, ТК, КЭН	НСС-1 (CCL14)
CCR2	CCR2, CC CK2, CC CKR2, MCP-1, CMKBR2	ПМН, МОН, Т-клетки, ЕК, БАЗ, ТК, КЭН, астроциты, нейроны	MCP-1(CCL2)
CCR3	CCR3, CC CKB3, рецептор для эотаксина, CMKBRS	ЭОЗ, БАЗ, Т-клетки	Эотаксин (CCL11), эотаксин-2 (CCL24)
CCR4	CCR4, CC CKR4, K5-5, CMKBR4, CHEMR1	Тромбоциты, Т-клетки	TARC (CCL17), MDC (CCL22)
CCR5	CCR5, CC CKR5, ChemR13, CMKBRS5	МОН, Мф, ДК, Т-клетки	MIP-1 $\beta$ (CCL4)
CCR6	GPR-CY4, CKR-L3, STRL22, DRY-6, DCR2, BN-1, GPR29, CMKBR6	МОН, Мф, ДК, Т-клетки памяти, В-клетки	LARC (CCL20)
CCR7	EBI-1, BLR-2, CMKBR7	МОН, Мф	ELC (CCL19), SLC (CCL21)
CCR8	TER1, CKR-L1, GPR-CY6, ChemR1, CMKBR8	МОН, Th2	I-309 (CCL1)
CCR9	GPR 9-6	Т-клетки	TECK (CCL25)
CCR11	PPR1		TBA
	HCR* (CRAM-A, CRAM-B, CRX, CCRL2)	Клетки CD4, CD8, CD34, МОН, Мф, ПМН	
Рецепторы для CX-хемокинов			
CXCR1	IL8RA, IL-8R-1, IL-8R $\alpha$	ПМН, Мф	Нет
CXCR2	IL8RB, IL-8RII, IL-8R $\beta$	Мф, ЭОЗ, ПМН	GRO- $\alpha$ (CXCL1), NAP-2 (CXCL7), ENA-78 (CXCL5)
CXCR3	IP-10/Mig-R, GPR9	В- и Т-клетки	IP-10 (CXCL10), I-TAC (CXCL11), Mig-(CXCL9)
CXCR4	HUMSTSR, LESTR, HM89, LCR1, NNPYR, DSS201E, фузин	Тимоциты, ДК, Мф, ПМН, тромбоциты	SDF-1 (CXCL12)
CXCR5	BLR-1, MDR15	В- и Т-клетки	BCA-1 (CXCL13)
Рецептор для C-хемокина			
XCR1	GPR5	ЕК, Т-клетки	Лимфотактин (CCL15?)
Рецептор для CX3C-хемокина			
X3CR1	GPR13M V28, CMKBRL1	ЕК, Т-клетки, Мф	Фракталкин (CX3CL1)
Хемокин-связывающие белки			
Duffy	DARC, гликопротеин D	Эритроциты, КЭН, Т-клетки	Нет
D6	CCR9, CCR10	Плацента, печень, тимус и, в низкой концентрации, селезенка и лимфатические узлы	Нет

Модификация из Gangur & Oppenheim, 2000; Murdoch & Finn, 2000; Murphy et al., 2000. (\*) HCR (рецептор для хемокина у человека, human chemokine receptor) имеет высокое сходство с CCR1-3 и -5 и может быть вовлечен во взаимодействие между антиген-представляющими клетками и Т-клетками (Migeotte et al., 2002).

- Подтипы рецепторов для СС хемокинов

CCR1 представлен на В и Т-клетках (преимущественно подтипа клеток памяти), ЕК, базофилах, тучных клетках и клетках эндотелия. Его селективный хемокин — CCL14. CCR2, селективный хемокин которого CCL2 представлен на ПМН, моноцитах, Т-клетках, ЕК, тучных клетках, клетках эндотелия, астроцитах и нейронах. CCR3 экспрессирован на эозинофилах, базофилах, тимоцитах и Т-клетках, которые несут селективные хемокины — эотаксины CCL11 и CCL24. Активность CCR3 на модели клеточных линий *in vitro* заключается в иммобилизации эозинофилов в условиях кровотока, хемотаксисе этих и Th2 клеток, а также в дегрануляции эозинофилов и базофилов.

CCR4 представлен на тромбоцитах, тимоцитах и Т-клетках. Его селективные хемокины CCL17 и CCL22. Вовлечение рецептора Т-клеток (TCR) и CD28 положительно, но кратковременно регулирует экспрессию CCR4 на клетках Th2. Функции этого рецептора включают захват ДК, рециркуляцию Т-клеток из тканей в дренирующие лимфоузлы и расселение Т-клеток памяти в очаги воспаления кожи.

CCR5 обнаружен на моноцитах/Мф, ДК, тимоцитах и Т-клетках. Его селективный хемокин — CCL4. CCR5 участвует в модуляции таких Т-зависимых иммунных реакций, как противоинфекционный иммунитет, гуморальный ответ и повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ).

CCR6 представлен на моноцитах/Мф, тимоцитах, Т-клетках памяти, В-клетках и ДК. Его селективный хемокин — CCL20. Предполагают, что этот рецептор играет важную роль в привлечении Т-клеток и ДК во вторичные лимфоидные органы, а также в конституциональном расселении ДК, относящихся к линии клеток Лангерганса, в эпидермис.

CCR7 обнаружен на моноцитах/Мф, тимоцитах, активированных Т- и В-клетках и на ДК. Его селективные хемокины CCL19 и CCL21. Этот рецептор подвержен интенсивной положительной регуляции на вирус-инфицированных Т- и В-клетках. CCR7 — главный рецептор расселения в иммунном процессе, он обеспечивает миграцию В- и Т-клеток и ДК через вены с высоким эндотелием (high endothelial venules, ВЭВ — специализированные посткапиллярные вены лимфоидных органов, которые служат для входа лимфоцитов). Положительная регуляция CCR7 также опосредует аттракцию активированных Т-клеток со стороны зрелых ДК.

CCR8 экспрессирован на тимоцитах, моноцитах и хелперах Th2. Его селективный хемокин — CCL1. CCR8 участвует в развитии аллергического воспаления и в подавлении апоптоза. У человека CCR8 является рецептором исключительно для СС хемокина CCL1. Взаимодействие CCR8 с CCL1 регулирует миграцию регуляторных Т-клеток (Tr) и Т-клеток памяти в область кожи (Colantonio et al., 2002).

CCR9 обнаружен на тимоцитах, незрелых и зрелых Т-клетках. Его селективный хемокин — CCL25. Этот рецептор, будучи вовлеченным в развитие Т-клеток, является активатором CCR9 тимоцитов и ДК.

CCR10 представлен на тимоцитах и Т-клетках. Его единственным лигандом является CCL27.

CCR11 локализован в сердце, легких и малом кишечнике, но не на лейкоцитах. Его лиганды включают CCL2, CCL8 и CCL7.

- Подтипы рецепторов для CXС хемокинов

CXCR1 и CXCR2 описаны вместе, так как они несут много общих качеств. Оба экспрессированы на ПМН и Мф, а CXCR2 — еще и на эозинофилах. Селективный хемокин для CXCR1 пока не обнаружен, а таковые для CXCR2 представлены несколькими цитокинами: CXCL1, CXCL7 и CXCL5. Действуя совместно, CXCR1 и CXCR2 связывают все известные ELR<sup>+</sup> хемокины CXС, являясь главными рецепторами ПМН и прототипами рецепторов для воспалительных/индуцированных хемокинов. Они оперируют преимущественно при остром воспалении и врожденном иммунитете.

CXCR3 является рецептором для цитокинов, для которых вызывает выраженную стимуляцию в процессе активации Т-клеток. Он обнаружен на тимоцитах, В- и Т-клетках, преимущественно клетках памяти, несущих высокий уровень интегринов CD49/CD29 ( $\beta_1$ ). Этот рецептор, подобно CXCR2, имеет несколько селективных хемокинов: CXCL10, CXCL11 и CXCL9. CXCL3 — связывающая активность имеет порядок CXCL11 > CXCL9 ~ CXCL10.

CXCR4 представлен на тимоцитах, ДК, ПМН, Мф и тромбоцитах. Его лиганды включают селективный хемокин XCL12. CXCR4 участвует в формировании тромбоцитов и в трансэндотелиальной миграции мегакариоцитов.

CXCR5 обнаружен на Т- и В-клетках. Его селективным хемокином является CXCL13. Сигнальная система охватывает хемотаксис и мобилизацию кальция. После стимуляции TCR этот рецептор подвергается положительной регуляции на Т-клетках памяти/эффекторах, что играет роль в их миграции в фолликулы В-клеток.

- Подтипы рецепторов для С хемокинов

XCRI (единственный рецептор для С хемокинов) специфичен для лимфотактина (хемокина Т-клеток). Он экспрессирован на Т-клетках и ЕК. Его биологическая роль неизвестна.

- Подтипы рецепторов для CX<sub>3</sub>С хемокинов

CX<sub>3</sub>CR1 представлены на ЕК клетках CD16, Т-клетках (главным образом, покоящихся и клетках CD8), моноцитах CD14 и Мф. Его селективный цитокин — CX<sub>3</sub>CL1 (фракталкин). CX<sub>3</sub>CR1 уникален среди других рецепторов по способности к непосредственному действию на адгезию клетки к клетке, особенно в случае экстравазации лейкоцитов в условиях интенсивного кровотока. CX<sub>3</sub>CR1 выступает как медиатор адгезии к клеткам эндотелия и нейронам. Он имеет наибольшее сходство с рецепторами для СС хемокинов (30–42%).

- Хемокин-связывающие белки

Duffy (DARC, гликопротеин D), который экспрессирован на эритроцитах, клетках эндотелия и Т-клетках, представляет собой рецептор эритроцитов и высоко-неспецифический хемокин-связывающий белок, который взаимодействует с некоторыми СС и ELR<sup>+</sup>, но не ELR<sup>-</sup> CXС хемокинами. Его сигнальная функция неизвестна.

D6 (ранее CCR, CCR10) обнаружен в плаценте, печени, тимусе и (в низкой концентрации) в селезенке и лимфоузлах. Его лиганды включают множество СС хемокинов. Вероятно, что D6 не сцеплен с G-белком, а его сигнальная функция еще требует изучения.

- Другие рецепторы нехемокинового ряда, опосредующие хемотаксис, например, Gi-сцепленные рецепторы (рецептор для дофамина и опиоидные рецепторы) проявляют

активность после активации  $G_i$ , хотя такая активация, возможно, недостаточна для достижения эффекта. Этот вид хемотаксиса не требует интернализации рецептора, но нуждается в выделении свободных  $\beta\gamma$ -субъединиц (Neptune & Bourne, 1997). Гетеродимер G-белка быстро диссоциирует и вновь ассоциируется после добавления хемоаттрактанта (например, цАМФ). При длительной стимуляции этот хемоаттрактант активирует G-белок для того, чтобы перейти на устойчивый уровень (Janetopoulos et al., 2001).

В целом, экспрессия рецепторов для хемокинов, а также, заметим, адгезивных молекул на ПМН, эозинофилах и базофилах неодинакова, но перекрывает друг друга (Gangur & Oppenheim, 2000; Bochner & Scheimer, 2001; табл. 3). Представительство рецепторов на клетках одного типа может быть мозаичным (например, Т-клетки легких несут CCR5 и CXCR3, а также CCR4 и интегрины  $\alpha_4\beta_7$ , но в малых концентрациях) (Campbell JJ et al., 2001a).

Таблица 3

**Сравнительная экспрессия рецепторов для хемокинов  
и адгезивных молекул на различных типах лейкоцитов**

Поверхностные молекулы лейкоцитов	Поверхностная экспрессия
<i>Рецепторы для хемокинов</i>	
CCR3	ЭОЗ = БАЗ; на ПМН отсутствует
CXCR2	БАЗ = ПМН; на ЭОЗ отсутствует
CXCR4	БАЗ = ЭОЗ; на ПМН отсутствует
CCR1,-7, CXCR3,-4	Покоящиеся CD4 Т-клетки
CCR1, CXCR3,-4	Митоген-активированные CD4 Т-клетки
CXCR3, CCR5	Th0
CXCR3, CCR5	Th1 (преимущественно)
CCR3,-4,-8	Th2 (преимущественно)
<i>Адгезивные молекулы</i>	
L-селектин	ПМН = БАЗ > ЭОЗ
PSGL-1	ЭОЗ > БАЗ = ПМН
Сиалил-димерный Le <sup>x</sup>	ПМН = БАЗ > ЭОЗ
CD11a/CD18	ПМН > БАЗ = ЭОЗ
CD11b/CD18	БАЗ = ЭОЗ > ПМН
CD11c/CD18	ПМН = БАЗ = ЭОЗ
CD18 – $\alpha_b$ -интегрин	БАЗ > ПМН > ЭОЗ
VLA-4-интегрин	БАЗ = ЭОЗ; на ПМН отсутствует
CD49/ $\beta_7$ -интегрин	БАЗ = ЭОЗ; на ПМН отсутствует

Модификация из Gangur & Oppenheim (2000); Bochner & Scheimer (2001).

Сокращения — см. с. 8.

Активация рецепторов для хемокинов обладает Т-клеточной специфичностью и специфичностью в системе рецептор-лиганд. В этом контексте связывание рецептор-лиганд на базофилах — CCR1 (с CCL3), CCR2 (с CCL2, CCL7, CCL8, CCL15 или с CCL18), и CCR3 (с CCL5, CCL7, CCL13 или с CCL14) вызывает выработку гистамина и лейкотриена C4

(LTC4); связывание рецептора с лигандом на эозинофилах (CCR1 с CCL5, CCL5, CCL7 или с CCL8) и выделение белков гранул этих клеток. В свою очередь, связывание CCR3 с CCL7, CCL13 или с эотаксинами CCL11 или CCL24 приводит к генерации LTC4 и PMK эозинофилами (Gangur & Oppenheim, 2000).

Другие хемокины и их рецепторы также проявляют Т-клеточную специфичность. CCL5 вызывает селективную иммобилизацию моноцитов, тогда как иммобилизацию клеток Th1 и периферических CD45R0<sup>+</sup> Т-клеток памяти вызывает преимущественно CCR1, а CCR5 участвует в распластывании (spreading) этих клеток в условиях разделенного кровотока. CCR1 и CCR5 поддерживают трансэндотелиальный хемотаксис в направлении CCL5 (Weber C et al., 2001).

После активации рецепторы для хемокинов полностью или частично десенсибилизируются по отношению к дополнительной специфической или неспецифической стимуляции. Например, связывание CXCL8 с ПМН отрицательно регулирует экспрессию CXCR1 и CXCR2 на PMN путем их интернализации, за которой следует протеолитическая деградация хемокина лизосомальными ферментами. После интернализации и устранения лиганда из микроокружения, клетки рецепторы восстанавливаются на плазматической мембране в нефосфорилированной (неактивной) форме и становятся способными к повторной стимуляции специфическим лигандом. Процесс интернализации и восстановления считают свойственным всем рецепторам для хемокинов (Murdoch & Finn, 2000 и Matityahu et al., 2002; подробности см. в главе 2).

Физиологические и воспалительные процессы способны регулировать экспрессию и функцию хемокинов. Так, в ходе дифференцировки моноцитов в Мф уровни CCR2 мРНК и ее поверхностная экспрессия снижаются в противоположность уровням мРНК CCR1 и CCR5, которые повышаются (Kaufmann et al., 2001). Воспалительное окружение может также стимулировать ПМН к положительной регуляции рецепторов для СС хемокинов. ПМН крыс с хроническим адьювант-индуцированным васкулитом в отличие от ПМН интактных животных обладают чувствительностью к CCL2, которая опосредуется стойким усилением экспрессии CCR1 и CCR2 (рецепторы для CCL3 и CCL2). В результате эти ПМН преобладают среди мигрирующих клеток в ответ на перфузию животных хемокином CCL2 (Johnston B et al., 1999).

## Адгезивные молекулы

### Селектины

Идентифицированы три подсемейства селективов (L, P и E для лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия, соответственно), которые могут быть конституциональными и(или) индуцированными (табл. 4).

*L-селектин* (CD62L, LAM-1, LECAM) является конституциональной молекулой, представленной на Т- и В-клетках, а также на микроворсинках большинства ПМН, моноцитов и лимфоцитов (до 78%), причем это представительство неодинаково (табл. 3). Экспрессия адгезивных рецепторов на микроворсинках усиливает первичное взаимодействие между лейкоцитами и стенкой сосудов в условиях разделенного кровотока (см. главу 2) (Westweber & Blanks, 1999).

Таблица 4

Представители	Локализация	Вид экспрессии	Лиганды и их экспрессия (в скобках)	Эффект
L-селектин (CD62L, LAM-1, LECAM-1, Leu-8, Mel-14, gp90 <sup>MEI</sup> , DREG)	Все типы ЛЦ	Конституциональная; отрицательная регуляция после активации	CD15s (сиалил-I Lewis), P- и E-селектины, GlyCAM, CD14, MAdCAM, Sgp200 (ВЭВ, лимфатические узлы)	Перекатывание. Связывание ЛИМ с ВЭВ в ЛУ и ПМН с воспаленным эндотелием, адгезия ЛИМ в ЦНС, миграция ЛИМ, рециркуляция Т-клеток памяти, дифференцировка В-клеток
P-селектин (CD62P, PAD-GEM, GMP-140, LECAM-3)	TP и КЭН	Конституциональная и индуцированная	Сиалил Lewis, L-селектин, PSGL-1, PSL, CD15, CD24 (миелоидные, лимфоидные и дендритные клетки)	Перекатывание. Адгезия ПМН к активированному эндотелию и стимулированных TP к ПМН и МОН
E-селектин (CD62E, ELAM-1, LECAM2)	КЭН	Индукцированная	Сиалил Lewis, L-селектин, CLA, SSEA-1, ESL-1, CD15s, CD66, CD18 ( $\beta_2$ )-интегрины, PSGL-1 (миелоидные клетки)	Перекатывание. Связывание ПМН и Т-клеток с цитокин-стимулированным эндотелием, ЛПС-индуцированная адгезия и экстравазация ПМН

Модификация из Patel et al., 2002; Figarella-Branger et al., 2003.

Его лигандами (контррецепторами) служат P- и E-селектины, включая GlyCAM (адгезивная молекула, зависимая от гликолизирования), CD14, CD34 и MAdCAM (мукозный адрессин, адгезивная молекула слизистой оболочки), представленные на нелимфоидном эндотелии и лимфоидных ВЭВ. L-селектин связывается с активированными, но не покоящимися клетками эндотелия, и обеспечивает перекатывание лейкоцитов. Экспрессия L-селектина не требует активации лейкоцитов. Более того, большинство медиаторов воспаления вызывает потерю (элюцию, сбрасывание) L-селектина, хотя IFN- $\gamma$  усиливает его экспрессию и опосредованную им адгезию клеток. Перекатывание и снижение подвижности ПМН нуждаются не только в конституциональной экспрессии L-селектина на этих клетках, но также в индуцированной экспрессии вначале P-, а затем E-селективов на активированных клетках эндотелия (Meager, 1999).

В результате активации клетки L-селектин, который уже обеспечил перекатывание (см. главу 2), сбрасывается, тогда как  $\beta$ -интегрины (см. далее) положительно регулируются как в количественном, так в функциональном отношении и затем прочно прикрепляются к Ig-подобным адгезивным молекулам (ICAM) эндотелия (Thiel et al., 1997). Активация клетки приводит к конформационным изменениям L-селектина, повышая его аффинитет к лигандам. Связывание L-селектина на поверхности ПМН вызывает положительную регуляцию экспрессии интегрин CD11b/CD18 и усиление адгезии и трансмиграции ПМН (Kraal & Mebius, 1997). Некоторые Т-клетки памяти повторно экспрессируют L-селектин после контакта с антигеном и приобретают способность к расселению в очаги хронического воспаления, где взаимодействуют по селектин-зависимому пути с миелоцитами и тромбоцитами (Ley & Kansas, 2004).

L-селектин расщепляется экзогенными металлопротеиназами фибробластов матрикса (МПМ). Потеря L-селектина позволяет лейкоциту разорвать связь со стенкой сосуда и начать миграцию между подлежащими тканями (Kishimoto et al., 1989).

*P-селектин* (CD62P, PADGEM, GMP-140) представлен на тромбоцитах и клетках эндотелия в виде конституциональных и индуцированных молекул. Он обеспечивает адгезию к ПМН и Мф через L-селектин и лиганд для гликопротеина P-селектина (PGSL-1) и играет важную роль в TNF- $\alpha$ -индуцированной мобилизации воспалительных лейкоцитов. Он обеспечивает перекачивание, миграцию лейкоцитов в очаги воспаления и их адгезию к тромбину. P-селектин требуется для адгезии в условиях разделенного кровотока, который усиливает экспрессию P-селектина на тромбоцитах (Goto et al., 2000).

*E-селектин* (CD62E, ELAM-1, LECAM2) является индуцируемым и присутствует на стимулированных клетках эндотелия, обеспечивая перекачивание и адгезию ПМН в поздней фазе воспаления. Он действует через несколько лигандов (L-селектин, SSEA-1, ESL и антиген лейкоцитов кожи CLA).

Экспрессия E-селектина зависит от синтеза *de-novo*, который положительно регулируется со стороны IL-1, TNF- $\alpha$  и ЛПС). Адгезия ПМН, опосредованная интегринами семейства CD18, усиливается после контакта с растворимым E-селектином и PAF.

Для свойств селектинов важна их связь со скелетом клетки, которая обеспечивает селектинам возможность прямого влияния на ее поведение.

## Лиганды селектинов

Эти лиганды состоят из направляющего (scaffold) белка, или липидной молекулы носителя, в отличие от большинства других адгезивных молекул, которые связываются с их лигандами. Распознающая система лектина является функциональной триадой, которая состоит из рецепторов (лектинов), лигандов (олигосахаридов) и носителей (молекул, на которых эти полисахариды сгруппированы и связаны с лектином) (Crocker & Feizi, 1996).

Гликолипиды специфически связываются с селектинами и, имея различную химическую форму, способны опосредовать селектин-зависимые взаимодействия лейкоцитов с эндотелием в условиях кровотока. Главная группа лигандов селектинов представлена высокоаффинными гликопротеинами, которые обеспечивают функционирование селектинов и включают следующие молекулы (Vestweber & Blanks, 1999):

- Лиганды P-селектина

PSGL-1 (гликопротеиновый лиганд-1 для P-селектина) — известный медиатор перекачивания лейкоцитов на эндотелии и их мобилизации в очаги воспаления *in vivo*. Полипептидная цепь PSGL-1 широко представлена на миелоидных и лимфоидных клетках и ДК, на тромбоцитах и некоторых видах эпителия и эндотелия микрососудов. PSGL-1 — главный лиганд P-селектина на стимулированных Т-клетках. Он необходим для связывания ПМН и лимфоцитов с этим селектином. Другой лиганд P-селектина, CD24 (HSA, термостабильный антиген), является поверхностным гликопротеином, по-разному экспрессированным на субпопуляциях лейкоцитов, ПМН, незрелых тимоцитах (табл. 3), а также на эритроцитах.

- Лиганды L-селектина

Это гликопротеины GlyCAM-1 (адгезивная молекула-1, зависящая от гликолизирования), CD34, MAdCAM-1 (мукозный адрессин) и Sgp200, представленные на ВЭВ лимфатических узлов. GlyCAM-1 является секреторным гликопротеином и локализован не на поверхности клетки, а в цитоплазматических гранулах. Он может выступать как секретлируемый регулятор, участвующий в мобилизации лимфоцитов в периферические лимфатические узлы: его связывание с лимфоцитами стимулирует интегрины CD29 и CD18.

CD34 обнаружен на клетках эндотелия сосудов, на предшественниках гемопоэтических клеток, эмбриональных фибробластах и в головном мозге. Другой рецептор, MAdCAM-1, служит также лигандом для интегрина CD49/ $\beta_7$ . Поэтому MAdCAM-1 способен поддерживать перекачивание клеток, несущих L-селектин и CD49/ $\beta_7$ -интегрин.

- Лиганды E-селектина

Требования к распознаванию лигандов со стороны E-селектина отличаются от таковых по отношению к другим селектинам: сульфатирование, необходимое для последних, несущественно для лигандов E-селектина.

ESL-1, гликопротеиновый лиганд этого селектина, обнаружен на ПМН и других миелоидных клетках мышцы. Белок ESL-1 представлен на фибробластах и клетках эпителия и эндотелия. Для связывания с E-селектином ESL-1, в отличие от лигандов сиаломуцинового типа (см. ранее), нуждается в N-ассоциированных углеводах. Белок ESL-1 локализуется преимущественно на поверхности клетки в микроворсинках, а также в белке аппарата Гольджи, но не на верхушках микроворсинок (как PSGL-1 и L-селектин), а, скорее, вдоль их поверхности.

L-селектин является высокоаффинным рецептором для E-селектина, и их взаимодействие проявляет видоспецифичность: только L-селектин ПМН человека, но не мыши, распознается E-селектином.

E-селектин связывает также PSGL-1, что может отчасти обеспечить взаимодействие между лейкоцитами (так называемая вторичная направленная миграция). На активированных T-клетках этот селектин предстает как носитель эпитопа антигена лейкоцитов кожи CLA, который, как полагают, достаточен для связывания лимфоцитов с E-селектином.

Другие потенциальные лиганды E-селектина — протеогликаны гепаран-сульфат и хондротин-сульфат представлены на эндотелиальных клетках (Luo JY et al., 2001).

Важность селектинов для начальной стадии воспалительного процесса показана у мышей с мутацией этих молекул (Bullard et al., 1996). Животные с мутациями отдельных молекул (например, E- или P-селектинов) не имеют отклонений, тогда как мутации обоих селектинов приводят к повышению уровней ПМН, моноцитов и лимфоцитов, а также к поражению кожи с потерей волос на шее и голове, к воспалению слизистой оболочки ротовой полости и к избыточному росту верхних и нижних резцов. Уровни IgG в сыворотке двойных мутантов были увеличены примерно в 10 раз. Более того, внутрибрюшинное введение *Streptococcus pneumoniae* не вызывало никакой миграции ПМН в отличие от нормальной миграции у мышей с дефицитом одного E-селектина и умеренного снижения миграции при дефиците P-селектина (Bullard et al., 1996).

## Интегрины

Другие адгезивные молекулы, интегрины, контролируют остановку перекатывающихся клеток в местах повреждения сосудов. Интегрины представлены на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов и клеток эпителия и эндотелия (табл. 5), причем их экспрессия проявляет определенную клеточную специфичность (табл. 3). Они обеспечивают взаимодействие лейкоцитов с биологическими поверхностями, таким образом представляя в виде интеграторов, образующих мост между внутриклеточным актиновым скелетом и микроокружением внеклеточного матрикса (ВКМ) (Holly et al., 2000; Liddington & Bankston, 2000; Schwartz, 2001).

Внеклеточные домены интегринов, содержащие  $\alpha_4$ -,  $\alpha_5$ -,  $\alpha_8$ -,  $\alpha_{\text{Ib}}$ - или  $\alpha_v$ -субъединицы, связываются с компонентами ВКМ, которые содержат RGD (Arg-Gly-Asp аминокислотная последовательность, интегрин-связывающий комплекс) — например,  $\alpha_3\beta_1$  (VLA-5) и  $\alpha_6\beta_1$  (VLA-6), главные рецепторы для белков ВКМ фибронектина и ламинина. RGD, в свою очередь, связан со специфическими участками этих белков ВКМ. Ламинины и коллагены кригт связываются с интегринами, содержащими  $\alpha_3$ -,  $\alpha_6$ -, или  $\alpha_7$ -субъединицы (коллагенсвязывающие рецепторы) (van der Flier, 2001; табл. 5).

Цитоплазматические домены интегринов связываются с субмембранными белками клеточного скелета талином и  $\alpha$ -актинином (Hynes, 1999). Внешний физический стресс может передаваться скелету через интегрины. Это обеспечивает восприятие клеткой механического сопротивления со стороны ВКМ и затем модифицирует организацию скелета клетки, что регулирует сократимость, протрузию (выпячивание) мембраны, миграцию, дифференцировку, и рост. Сигналы с клеточного скелета передаются через интегрины к ВКМ, где их сообщества модулируются (Schwartz MA, 2001). Именно эти процессы обеспечивают поляризацию и миграцию клетки.

Адгезивность внеклеточных доменов контролируется процессами связывания в С-концевом отделе, которые вызывают конформационные изменения по всей толще плазматической мембраны (активация сигналов «изнутри кнаружи»). Иногда связывание внеклеточных лигандов запускает конформационные переключения в хвостовом отделе на сигнал «извне внутрь». Цитоплазматические домены  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц интегрин несут сходные мембрано-проксимальные комплексы с аполярными и полярными последовательностями в соответствии со связями между мембраной и цитоплазмой. Устранение этих консервированных молекул из  $\alpha$ - или  $\beta$ -субъединицы активирует интегрины и переводит их в высокоаффинное состояние. Эта область получила название шарнира интегринов (Hughes et al., 1996).

У неактивных интегринов внеклеточные домены имеют низкую аффинность для лигандов ВКМ, тогда как  $\alpha$ - и  $\beta$ -цитоплазматические домены ассоциированы один с другим для создания низкой аффинности по отношению к внутриклеточным партнерам по клеточному скелету и по системе клеточных сигналов. Активированные или связанные интегрины обладают высокой аффинностью для лигандов ВКМ вне клетки. Прекращение межмолекулярных взаимодействий в хвосте клетки повышает аффинитет интегрин для внеклеточных компонентов (Schwartz MA, 2001).

Таблица 5

## Система интегринов

Семейство (новая номенклатура и синонимы)	Экспрессия	Связывание с рецепторами и лигандами	Эффект
Семейство $\beta_1$ (CD29)		GP1R, ФИЛ А и В, $\alpha$ -АКТ, адаптерные белки ICAP-1 и RACK1; ПАК, FAK pp125, ILK p59	
$\alpha_5\beta_1$ (VLA-1, CD49a/CD29)	Индукцированная. Активированные Т-клетки, МОН, ФИБ, ЕК, КЭН капилляров	ЛАМ, КОЛ I и IV, МПМ-1, F-актин, КАВ	Адгезия
$\alpha_4\beta_1$ (VLA-2, CD49b/CD29, GPIa-IIa)	Индукцированная. Активированные Т- и В-клетки, МОН, ПМН, ТЦ, КЦ, КЭН	КОЛ I-IV, ЛАМ, ФН, F-актин, TET, Ig-CD47, рецептор для EGF	Адгезия, регуляция экспрессии МПМ-1 и КОЛ-1, движение и мобилизация ПМН
$\alpha_3\beta_1$ (CD49c/CD29, VLA-3)	В-клетки, ФИБ, КЦ, КЭН	ФИБ, КОЛ, TET, ЛАМ-5, Ig-CD47, CD36 и CD46	Адгезия и контакт Т-клетки с клеткой
$\alpha_6\beta_1$ (VLA-4, CD49d/CD29)	Конституциональная и индуцированная. Покоящиеся Т- и В-клетки, МОН, ЭОЗ, БАЗ, ФН, ФИБ, ТС	КЭН, Мф, ДК, ФН, ФИБ, ТС, ИНВ, ПАК, TET, VCAM-1 на КЭН*, MAdCAM-1, ICAM-1	Перекатывание; адгезия ЛЦ, МОН, ЭОЗ, БАЗ и ЕК к КЭН*; миграция МОН и ЭОЗ в очаг воспаления
$\alpha_9\beta_1$ (VLA-5, CD49e/CD29)	Конституциональная. Покоящиеся Т- и В-клетки, МОН, ФН, КЭН и КЭП	VCAM-1, ФИБ, КОЛ, TET	Адгезия, миграция и организация комплекса матрикса. Опосредует пролиферацию и дифференцировку клеток
$\alpha_8\beta_1$ (VLA-6, CD49f/CD29)	Покоящиеся Т- и В-клетки, МОН, белки ВКМ (ФИБ, КОЛ, ЛАМ, ВИТ)	ЛАМ, TET, Ig-CD36 и трансмембранный рецептор VP180	Адгезия, распластывание и миграция
$\alpha_7\beta_1$ (VLA-7)	Мышцы (скелетные, гладкие, сердечная)	ЛАМ	Адгезия миобластов к ЛАМ-1, движение и миграция на нем
$\alpha_9\beta_1$	Альвеолярные интерстициальные клетки	ФИБ, ВИТ и ТЕН	
$\alpha_9\beta_1$ (VLA-9)	Конституциональная. ПМН, скелетные и гладкие мышцы, печень, сквамозный эпителий и эпителий дыхательных путей	ТЕН, ОСТ и VCAM-1	
$\alpha_{10}\beta_1$	Хондрициты	КОЛ I, II и IV	
$\alpha_{11}\beta_1$	Клетки мышц плода человека, матка взрослых, кость, хрящ и тонкий кишечник	КОЛ интерстиция	Распознавание и организация интерстициальной КОЛ матрицы в процессе развития
$\alpha_7\beta_1$		ВИТ, ФИБ, ФГ	
Семейство $\beta_2$ (CD18)		GP1R, КАВ, ФИЛ А и В, ЦИТ 1 и 3, $\alpha$ -АКТ, RACK1, FAK pp125-связанный рецептор	
$\alpha_5\beta_2$ (CD11a/CD18, LFA-1)	Конституциональная. Все типы ЛЦ, в первую очередь, ЛИМ крови	СЗbi, ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), ICAM-3, VCAM (CD106), ЦИТ, TET и GP1R	Миграция ПМН и Мф к КЭН. Взаимодействие этого интегрин с ICAM-1 и ICAM-2 обеспечивает прочную адгезию стимулированных и, в особенности, нестимулированных ЛЦ к КЭН

Продолжение табл. 5

Семейство (новая номенклатура и синонимы)	Экспрессия	Связывание с рецепторами и лигандами	Эффект
$\alpha_M\beta_2$ (CD11b/CD18, Mac-1, CD3, MO-1, CR3)	Конституциональная и индуцированная. МОН, Мф, гранулоциты, ЕК	ICAM-1, СЗб, ФИБ, ФН, ФГ, ЦХ, фактор X, фрагменты комплемента (например, С3bi), GPIR, Fc $\gamma$ RIIIB (CD16B), CD14	Адгезия активированных ЛИМ через ICAM-1, адгезия ПМН и МОН к КЭН, их хемотаксис, диапедез, фагоцитоз, респираторный взрыв, дегрануляция, апоптоз ПМН
$\alpha_M\beta_3$ (CD11c/CD18, P150,95; CR4, Leu-CAMc)	Конституциональная и индуцированная. МОН, гранулоциты, ЕК	ФГ, ЦХ, фрагменты комплемента (например, С3bi)	Адгезия МОН и ПМН к воспаленному эндотелию сосудов и их экстравазация под действием ICAM-1
$\alpha_0\beta_2$	МОН, Мф, гранулоциты	ICAM-1, ICAM-3	Мф-специфический фагоцитоз
Семейство $\beta_3$ (CD61)		GPIR, трансмембранный рецептор CD98, миозин, ПАК, интегрин-ассоциированные адаптерные белки (Shc и Grb2), FAK pp125 и ILK p59	
$\alpha_V\beta_3$ (CD51/CD61, рецептор для ВИТ)	В-клетки, активированные Т-клетки, МОН, ЕЦ, ТК	Молекулы ВКМ (КОЛ, ФИБ, ФГ, ТС, ВИТ), CD3, PECAM (CD31), фактор фон Виллебранда, Ig-CD47, рецепторы PDGF и VEGF	Мобилизация и торможение движения клетки. Агрегация ТЦ, адгезия клетки к клетке через СЗ
$\alpha_{IIb}\beta_3$ (CD41/CD61, GPIIb-IIIa)	Тромбоциты	ФГ, ФИБ, ВИТ, ТС, КОЛ, Ig-CD47 и CD36, рецептор PDGF, ТАЛ	Агрегация ТЦ
Семейство $\beta_4$		ПАК	
$\alpha_6\beta_4$	Базальные клетки многослойного эпителия	ЛАМ 1, 4 и 5, трансмембранный рецептор VP180	Миграция
Семейство $\beta_5$			
$\alpha_V\beta_5$	Незрелые ДК, злокачественные клетки	ВИТ и ФИБ	Ангиогенез, адгезия и миграция клетки**
Семейство $\beta_6$			
$\alpha_V\beta_6$		ФИБ	
Семейство $\beta_7$ (CD49)		ФИЛ А и В	
$\alpha_4\beta_7$ (CD49/ $\beta_7$ , LFAM-1)	ЛИМ	ФИБ, MAdCAM, VCAM-1	Рециркуляция ЛИМ
$\alpha_E$ (CD103) $\beta_7$	ЛИМ, включая активированные и цитотоксические CD8 Т-клетки, регуляторные Т-клетки (Т <sub>г</sub> ), а также тимоциты	Е-КАД, специфичный для КЭН	Рецептор расселения, перекаtywания, адгезии и миграции на венах, преактивированных при помощи TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$
Семейство $\beta_8$			
$\alpha\beta_8$		ВИТ	
Семейство CCP-SCR		VCAM-1 и ФИБ (только при наличии воспаления), MAdCAM-1	
CD35 (CR1, СЗб/С4b рецептор)	В-клетки, субпопуляции Т-клеток, фагоциты, ЭОЗ	Е-КАД	Обратимое связывание СЗб и С4b, подавление активации комплемента

Модификация из Hynes, 1987; 1999; Shimizu et al., 1999; Figarella-Branger et al., 2003; Wehrle-Haller & Imhof, 2003.

\* Цитокин-стимулированный субстрат

\*\* Этот интегрин играет критическую роль в направленном перемещении экзогенного антигена (например, апоптотных клеток) при помощи незрелых ДК, которые обеспечивают его обработку и представление комплексу МНС-I

К настоящему времени выделены несколько семейств интегринов: CD29 ( $\beta_1$ ), CD18 ( $\beta_2$ ), CD61 ( $\beta_3$ ), CD49 ( $\beta_7$ ), а также  $\beta_4$ ,  $\beta_5$ ,  $\beta_6$ , CCR-SCR и CD35 (табл. 5). Один лейкоцит может нести до 13 различных интегринов одного или нескольких семейств. Для распознавания специфических лигандов лейкоциты могут использовать специфически синтезированные подгруппы субъединиц  $\alpha$  и  $\beta$ . Специфичность CD29 и CD18 интегринов для лиганда зависит преимущественно от ассоциированной с ними  $\alpha$ -цепи (Panés & Granger, 1998).

В дополнение к адгезивным функциям, интегрины контролируют фиксацию клеток и организацию сигнальных комплексов в хвостовом отделе клетки. Фиксация (anchorage) клетки (внеклеточный эффекторный ответ) сопутствует формированию комплекса интегрин-лиганд. Адгезия клетки регулируется сигналами, которые модулируют связывающую активность и поверхностные рецепторы клетки, а также динамику взаимодействия лигандов и рецепторов. Эти сигналы «изнутри наружу» активируют интегрины. Второй регуляторной системой служат «постоккупационные» явления (например, латеральная диффузия рецепторов и реорганизация скелета клетки). Клетка способна быстро изменить свою функцию путем изменения связывающей активности или постоккупационных процессов. Эти эффекты нормально развиваются в случае активации рецепторов T- и B-клеток в комплексе с другими факторами, например, цитокинами и хемокинами (Shimizu et al., 1999).

Сохранение жизнеспособности клеток многих типов нуждается в интегрин-опосредованной адгезии к ВКМ, иначе они подвергаются запрограммированной гибели (апоптозу). Клетки почти всех типов чувствительны к апоптозу в отсутствие внеклеточных сигналов. Для переживания клеток, высокочувствительных к апоптозу, может быть необходимым захват как рецепторов для интегринов, так и рецепторов для факторов роста. Интегрины различны по способности усиливать жизнеспособность клетки. В этом отношении интегрины VLA-5 ( $\alpha_5\beta_1$ ) и CD51/CD61 ( $\alpha_v\beta_3$ ) эффективнее VLA-2 ( $\alpha_2\beta_1$ ), тогда как  $\alpha_6\beta_4$  даже способствует гибели клеток карциномы. Гибель клеток, лишенных надлежащих адгезивных контактов, создает условия для нормального морфогенеза (Meredith & Schwartz, 1997).

Функционирование интегринов может зависеть от локализации лиганда. Так, VLA-3 ( $\alpha_3\beta_1$ )-интегрин клеток эпителия действует как рецептор базальной мембраны и обеспечивает адгезию, тогда как в клетках нервной системы он опосредует миграцию (Kreidberg, 2000).

Номенклатура интегринов представляет собой довольно сложную и неупорядоченную систему. Многие факторы вообще не имеют рациональных названий, соответствующих их кластерам дифференцировки (CD). Некоторые, кроме CD обозначений, сохраняют названия, ставшими привычными (например, VLA). Остальные обозначаются терминами, отражающими их структуру, т.е. характер  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей. В дальнейшем мы будем пользо-

ваться преимущественно номенклатурой CD или привычными названиями, а в случае отсутствия обоих этих признаков — приводить названия в соответствии с химической структурой этих молекул (т.е. их  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей).

Перейдем к описанию отдельных семейств интегринов:

Семейство  $\beta_1$  состоит из  $\beta_1$  цепи (CD29) с варибельными  $\alpha$ -субъединицами. Экспрессия представителей этого семейства является индуцированной и, реже, конституциональной. Некоторые члены первой подгруппы составляют некоторые интегрины VLA (антигены с очень поздней экспрессией — *very late antigens*) VLA-1 ( $\alpha_1\beta_1$ , CD49a/CD29) и VLA-2 ( $\alpha_2\beta_1$ , CD49b/CD29), которые появляются на поздней стадии активации клетки.

Обычно конституциональные интегрины обладают низкой аффинностью. Они приобретают более выраженную адгезивную активность после восприятия сигналов активации (например, с цитокинов и хемокинов), которые переводят интегрины в состояния высокой аффинности для взаимодействия с их контррецепторами (лигандами) (Meager, 1999).

Интегрины этого семейства широко представлены на лимфоцитах, моноцитах, фибробластах и клетках эндотелия (табл. 5) и содержат ряд рецепторов для белков ВКМ (ламинина, коллагена, фибрина, фибронектина, фибриногена). Представители этого семейства обеспечивают перекачивание и распластывание лейкоцитов на указанных белках и их носителях, а также адгезию к ним [например, VLA-4 ( $\alpha_4\beta_1$ , CD49d/CD29) и VLA-6 ( $\alpha_6\beta_1$ , CD49f/CD29)] и, в заключение, приводят к миграции клеток. Экспрессия интегрин VLA-2, от которого зависит экстравазация ПМН человека и крысы *in vivo*, является критической для движения ПМН и их мобилизации в ткани, окружающие сосуды (Wert et al., 2000). Интегрины  $\alpha_4$  слабо представлены на поверхности интактных ПМН крови человека. Но после стимуляции, вызванной C5a, fMLP (N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин), и лейкотриеном LTB<sub>4</sub>, или после трансмиграции через мембраны, лишённые эндотелия, экспрессия  $\alpha_4\beta_1$  (VLA-4) на ПМН усиливается. Трансммиграции через интактные монослои клеток эндотелия также приводит к усилению экспрессии  $\beta_1$ -интегрина.

Интегрин  $\alpha_7\beta_1$  является главной ламинин-связывающей молекулой скелетных, гладких и сердечных мышц. Он стимулирует прикрепление и миграцию миобластов, а также их передвижение по ламинину-I (Zolkiewska & Moss, 1993; Burkin & Kaufman, 1999; Vizirianakis et al., 2001).

Субъединица  $\alpha_9$  интегрин человека высоко экспрессирована в ткани легких и является рецептором для ВКМ белков фибронектина, витронектина и тенасцина. Альвеолярные интерстициальные клетки являются первичными клетками, на которых представлен  $\alpha_9\beta_1$ . Полагают, что этот интегрин участвует в развитии фиброза после травмы (Levine et al., 2000).

Интегрин VLA-9 ( $\alpha_9\beta_1$ ) конституционально представлен во многих тканях (скелетные и гладкие мышцы, печень, сквамозный эпителий и эпителий дыхательных путей), а также на ПМН, но не других лейкоцитах человека. Экспрессия VLA-9 может быть быстро усилена на ПМН после стимуляции хемотаксином C5a. VLA-9 распознает участки для связывания лиганда на тенасцине, остеопонтине и на VCAM-1 (Shang T et al., 1999).

Интегрин  $\alpha_{10}\beta_1$  представляет собой молекулу, связывающую коллагены-I, -II и -IV, и экспрессирован на хондриоцитах (Camper et al., 1998). Новый  $\beta_1$ -интегрин  $\alpha_{11}\beta_1$  обнаружен

на клетках мышц плода, а также в клетках матки, костей и тонкого кишечника взрослых. Он локализуется в коллагенах контактов фокальной адгезии (ФА), выступая как рецептор для интерстициальных коллагенов на клетках мезенхимального происхождения, и играет роль в распознавании и организации интерстициальной коллагеновой матрицы в периоде развития (Velling et al., 1999; Tiger et al., 2001).

Другой  $\beta_1$ -интегрин, VLA-4 обеспечивает адгезию лейкоцитов к цитокин-активированным клеткам эндотелия. Связывание VLA-4 моноцитов с его лигандом, VCAM-1 эндотелия, вызывает активацию ядерного фактора NF- $\kappa$ B в клетках обоих типов с экспрессией и выделением IL-1 $\beta$  моноцитами. Это, в свою очередь, стимулирует Т-клетки эндотелия к выделению IL-6 (Zohnhöfer et al., 2000). Существует некоторая клеточная специфичность экспрессии  $\beta_1$ -интегринов. Например, на ПМН отсутствует VLA-4. Поэтому они, в отличие от интактных моноцитов, не всегда способны мигрировать в очаги воспаления. VLA-4 участвует в генерации, распространении и функционировании эффекторных клеток CD4<sup>+</sup>OX2<sup>-</sup> (Bell & Issekutz, 1993).

Интегрин  $\alpha_2\beta_1$  (VLA-2) служит рецептором тромбоцитов для коллагена, а связь, опосредованная этим интегрином, считается главной в Mg<sup>2+</sup>-зависимой адгезии тромбоцитов к коллагену в условиях кровотока. Активацию тромбоцитов коллагеном относят к типу «двуфокальной и двустадийной» модели. Адгезия тромбоцитов (первая стадия) обеспечивается двумя связывающими участками коллагена — для интегрин  $\alpha_2\beta_1$  и для гликопротеина VI (GPIV/CD36). Последний подготавливает тромбоцит к коллаген-индуцированной активации, которая опосредуется CD36,  $\alpha_{IIb}\beta_3$ -интегрином, Fc $\gamma$ R и C1qR (Watson & Gibbins, 1998). Тромбоциты прикрепляются к пластиковым поверхностям, покрытым ламинином, и этот процесс существенно подавляется антителами к цепям интегрин  $\beta_1$  и  $\alpha_6$ . Тромбоциты содержат ламинин-8 ( $\alpha_4\beta_{1\gamma_1}$ ), а после активации тромбином или форболовым эфиром секретируют его и прикрепляются к белку посредством  $\alpha_6\beta_1$ -интегрин (Geberhiwot et al., 1999). Гликопротеин тромбоцитов GPIb $\alpha$  представляет медиатором начального взаимонаправленного сближения (по селектиноподобному типу) тромбоцитов с фактором фон Виллебранда, за чем следует активация интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$  и прочная адгезия (McIntire et al., 1998).

Некоторые  $\beta_1$ -интегрины (VLA-3, VLA-5) влияют на пролиферацию и дифференцировку клеток. VLA-3 (CD49c) выступает как антиген дифференцировки Мф моноцитарного происхождения, тогда как ДК этого же происхождения не несут этот интегрин. Экспрессия CD49c и CD49f повышается в процессе дифференцировки моноцита в Мф, но эта экспрессия отсутствует на ДК. Сходная картина характерна для CD29 ( $\beta_1$ -цепь) (Ammon et al., 2000). К тому же, отдельные  $\beta_1$ -интегрины (например,  $\alpha_v\beta_1$ ) способны изменять продукцию хемокинов и цитокинов клетками эпителия, отрицательно регулируя уровни IL-1-индуцированной мРНК и секреции CCL2, CXCL8 и IL-6 (Lubin et al., 2003).

Интегрины  $\beta_2$  имеют общую  $\beta$ -цепь (CD18) и разные  $\alpha$ -субъединицы (CD11a, CD11b, CD11c). Интегрин  $\alpha_L\beta_2$  (CD11a/CD18, LFA-1) конституционально представлен на всех типах лейкоцитов и действует через свои лиганды — межклеточные адгезивные молекулы (ICAM-1, ICAM-2 и ICAM-3 — см. далее) на клетках эпителия. ПМН, моноциты и ЕК несут все  $\beta_2$ -интегрины, а лейкоциты крови — преимущественно CD11a/CD18. Депо CD11a/CD18 у PMN отсутствует, так что стимуляция этих клеток не приводит к усилению

экспрессии данного интегрина. Против, два других представителя этого семейства депонированы в гранулах ПМН и могут быть быстро мобилизованы на поверхность клетки после стимуляции цитокинами, PAF и арахидонатами. Взаимодействие CD11a/CD18 с ICAM характерно для интактных лейкоцитов, а взаимодействие активированных лейкоцитов с ICAM-1 использует как CD11a/CD18, так и CD11b/CD18 (Panés & Granger, 1998). Лейкоцитарные  $\beta_2$ -интегрины включают также рецепторы для комплемента, которые не соединяются через гликозил-фосфатидил-инозитол (GPI). К ним относятся CR1 (лиганд для C3b, связывает C3b с более высокой аффинностью, чем C3bi), CR3 (CD11b, лиганд для C3bi) и CR4 ( $\alpha_x\beta_2$ , CD11c/CD18) (см. Giembycz & Lindsay, 1999).

Лиганды для CR1 (CD35) — это C3b, C4b, C3bi и C1q (коллектин). Перекрестное связывание антител к CR1 с самим CR1 вызывает мобилизацию Ca и активацию фосфолипазы D.

CR3 (CD11b/CD18, Mac-1, Mo-1,  $\alpha_M\beta_2$ ) связывает белковые и небелковые микробные лиганды и является главной ЛПС-связывающей молекулой (Troelstra et al., 1999). CR3 — многосторонний рецептор, распознающий структуры лиганда (pattern-recognition receptor, PRR) (см. «Адгезивные молекулы центральной нервной системы» и главу 4). Он активирует лейкоциты через сигнальный комплекс и реорганизацию актина, опосредует фагоцитоз и усиливает трансмиграцию лейкоцитов (Ehlers, 2000). Именно от него критически зависит полная активации ПМН и моноцитов (адгезия, миграция, дегрануляция и фагоцитоз, а также эффекторная функция) (Jones et al., 1998). Взаимодействие интегрина  $\alpha_M\beta_2$  с его лигандом фибрин(оген)ом играет решающую роль в активации ПМН, включая дегрануляцию, усиление экспрессии адгезивных молекул, элиминации *S. aureus* из брюшной полости мышей и подавлении апоптоза. Отсутствие взаимодействия  $\alpha_M\beta_2$  с фибрин(оген)ом далеко не компенсируется сохранностью других лигандов (ICAM-1, C3bi и др.) (Flick et al., 2004). Более того, полисахариды микробов (например,  $\beta$ -глюканы) предварительно настраивают (prime) ПМН именно через CR3/ $\alpha_M\beta_2$  на эффективный фагоцитоз C3bi-опсонизированных частиц (Thornton et al., 1996). CR3 преимущественно связывается с поверхностным C3bi, но кооперируется также с CR1, который связывает C3b и затем конвертируется в C3bi. CR3 взаимодействует также и с Fc $\gamma$ RIII, стимулируя респираторный взрыв и антитело-зависимый фагоцитоз. Подобная кооперация свойственна также Fc $\alpha$ R1 (van Egmond et al., 1999). Однако Fc $\gamma$ RIIIb (CD16) играет малую, если никакую, роль в фагоцитозе и бактерицидности по отношению к бактериям, опсонизированным сывороткой (например, *S. aureus*) (Fossati et al., 2002b). Fc $\gamma$ R может иметь важное значение для внутрисосудистой иммобилизации ПМН и для процессос воспаления: через этот рецептор ПМН способны прикрепляться к иммуноглобулинам, иммобилизованным на эндотелии, с последующей дегрануляцией и повреждением тканей (D'Arrigo et al., 1995). Совместное привлечение Fc $\gamma$ RII и Fas (рецептор апоптоза, см. далее) может обеспечить цитотоксичность клеток, как это бывает при скоротечном поражении печени (Jodo et al., 2003). Рецепторы для иммуноглобулинов включают также Fc $\alpha$ R и Fc $\epsilon$ R (например, Fc $\epsilon$ RII, CD23). В общем, различные FcR участвуют в комплемент-независимой бактерицидности (Alderete & Kasmala, 1986; Nash & Aggarwal, 1986; Das et al., 1989; Arulanandam et al., 2001) и гибели таких соматических клеток как нейроны (Levite et al., 1999).

CR4 (CD11c/CD18; p150,95) имеет ту же  $\beta$ -субъединицу, что и CR3, и другую  $\alpha_x$ -цепь. Внеклеточный домен  $\alpha_x$  специфически связывает ICAM-1, C3bi и C3b. CR4 на ПМН имеет «вспомогательный» адгезивный белок. CR4 иммобилизован на плоскости плазматической

мембраны и считается связанным со скелетом клетки и ответственным за фагоцитоз частиц, покрытых С3bi. Рецептор C1q представлен на ПМН и эозинофилах человека (см. Gienbycz & Lindsay, 1999). Адгезия и распластывание клеток эндотелия на поверхностях, покрытых C1q, осуществляется в условиях кооперации рецепторов C1qR и  $\beta_1$ -интегрина (Feng et al., 2002).

Интегрин  $\alpha_4\beta_2$  (CD11a/CD18) организует прочную адгезию ПМН и Мф к нестимулированным клеткам эндотелия и миграцию сквозь эти клетки. ICAM-5 (тельэнкефалин) служит лигандом для этого интегрин и может действовать как основная адгезивная молекула для связывания лейкоцитов с нейронами (Tian et al., 2000a,b).

В целом интегрины  $\beta_2$  (CD18) — CD11a, CD11b, CD11c и CD18 экспрессированы на ПМН, Мф и ДК. Эти интегрины ответственны за прочную адгезию и миграцию через нестимулированные клетки эндотелия. Высокая экспрессия CD11/CD18 на ДК играет важную роль в адгезии и миграции ДК, ПМН и моноцитов при воспалении эндотелия. Эти процессы частично осуществляются при помощи контакта  $\alpha_x\beta_2$ -интегрин (CD11c/CD18, CR4) с ICAM-1. Интегрин  $\alpha_D\beta_2$  участвует в Мф-специфическом фагоцитозе. Экспрессия CD11/CD18 на ДК может быть важной для их созревания и, отсюда, для начала первичного иммунного ответа (Ammon et al., 2000) (см. также главу 2). Интегрины  $\beta_2$  имеют уникальную способность активировать у ПМН человека каскад передачи внутриклеточного сигнала, что приводит к тирозин-фосфорилированию (активации) адаптерного белка c-Cbl и открывает возможность для последующей адгезии клетки, изменения ее формы и ее распластывания (Willeke et al., 2000).

Далее, ПМН человека специфически прикрепляются к монослою аллогенных Мф моноцитарного ряда, а интенсивность этой адгезии усиливается под действием ЛПС-индуцированной стимуляции монослоя. Эта адгезия также опосредуется  $\beta_2$ -интегринами, CD31 и PAF рецептором (Magnarin et al., 2000). Сигналы «извне-внутри» с  $\beta_2$ -интегринов связаны со способностью ПМН изменять проницаемость сосудов. Этот эффект включает паракринный механизм, путем которого катионные белки, выделяемые ПМН, обеспечивают взаимную информацию между ПМН и клетками эндотелия (Gautam et al., 2000).

*Семейство  $\beta_3$  (CD61) состоит из интегринов  $\alpha_v\beta_3$  (CD51/CD61) и  $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$  (CD41/CD61). Первый из них представлен на клетках эндотелия, моноцитах, тромбоцитах, В-клетках, тучных клетках и активированных Т-клетках. Он обеспечивает мобилизацию этих клеток и их последую задержку через взаимодействие с лигандами молекул ВКМ. Взаимодействие этого интегрин с С3 приводит к адгезии клетки к клетке. Второй член этого семейства,  $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$  представлен на тромбоцитах и использует те же лиганды ВКМ, вызывая агрегацию тромбоцитов. Цитоплазматический домен интегрин  $\beta_3$  необходим и достаточен для инициирования распластывания клетки и для образования фокальных адгезий (ФА). Субъединица  $\alpha$  поддерживает надежность мобилизации интегрин к ФА и, таким образом, регулирует репертуар интегринов в ФА (Ylanne et al., 1993).*

Второй интегрин этого семейства,  $\alpha_{\text{Ib}}\beta_3$  (CD41/CD61, GP<sub>IIb/IIIa</sub>) усиливает немедленную иммобилизацию (остановку) плавающих тромбоцитов на фибриногене. Два трансмембранных усеченных участков интегрин стабильно ассоциированы для образования функционального рецептора. Аффинитет этого рецептора для его ВКМ лигандов (витронектина, фибронектина и фибриногена) может быть модулирована двухвалентными катионами Mn, Mg и Ca (Legler et al., 2001; см. главу 2).

Интегрины  $\beta_3$  вовлечены в fMLP-индуцированную экстравазацию лейкоцитов. Антитела к  $\beta_3$  избирательно подавляют экстравазацию, вызванную fMLP, но не IL-1 $\beta$  (Thompson RD et al., 2000). Эти интегрины (например,  $\alpha_v\beta_3$ ) придают ЛПС способность стимулировать моноциты к выработке TNF после связывания с бактериями (*Coxiella burnetii*) (Dellacasagrande et al., 2000). Но связывание фибриногена с  $\alpha_{IIb}\beta_3$  подавляет в тромбоцитах активацию выхода  $Ca^{2+}$  из депо, что может быть важным для способности внутренней отрицательной обратной связи предупредить дальнейшую активацию тромбоцитов со стороны слабых стимуляторов *in vivo* (Rosado et al., 2001).

Интегрин семейства  $\beta_4$ ,  $\alpha_6\beta_4$  представлен на базальной поверхности большинства эпителиев и связывается с закоренными волокнами гемидисмосом. Это связывание обеспечивает первичную функцию  $\alpha_6\beta_4$ , а именно — поддержание целостности эпителиев (Mercurio et al., 2001). Экспрессия интегрин  $\beta_4$  ограничена пролиферирующими базальными кератиноцитами и подавляется после завершения пролиферации. Субъединица  $\beta_4$  специфически ассоциирована с субъединицей  $\alpha_6$  и функционирует как рецептор для ламинина-1,-2,-4 и -5 (см. Такаока et al., 1998). Экспрессия этого интегрин на клетках базального слоя вызывает миграцию клеток через лиганд (ламинин). Ламинин-10/11, главный компонент базальной мембраны многих клеток, является сильным и многосторонним адгезивным лигандом интегрин  $\alpha_3\beta_1$  и  $\alpha_6\beta_1$ , а также обладает высокой авидностью для  $\alpha_6\beta_4$ -интегрин (Kikkawa et al., 2000).

Взаимодействие, опосредованное хвостовым отделом  $\beta_4$ , является критическим для стабильной адгезии многослойных эпителиев к базальной мембране и для адекватного контроля клеточного цикла в пролиферирующих отделах многослойного и плоского эпителия (Murgia et al., 1998). К дополнительным функциям этого интегрин относится участие в канцерогенезе и апоптозе. Усиленную миграцию клеток, которая приводит к формированию актин-содержащих структур, можно расценивать как признак агрессивности злокачественных новообразований, экспрессирующих  $\beta_4$ -интегрин (см. Такаока et al., 1998). Интегрин  $\alpha_6\beta_4$  способен как вызывать, так и подавлять развитие апоптоза клеток (Такаока et al., 1998; Tang KQ et al., 1999).

Интегрин  $\beta_5$  имеет существенное значение для ангиогенеза, адгезии и миграции клеток. Интегрин  $\alpha_v\beta_5$  играет критическую роль в захватывании экзогенного антигена (например, апоптических клеток) незрелыми ДК, каковой процесс есть составная часть обработки (процессинга, processing) антигена и его представления молекулам комплекса МНС-I. Этот интегрин кооперируется с CD36 (Albert et al., 1998). Интегрин  $\alpha_v\beta_5$  на поверхности клеток карциномы усиливает прикрепление этих клеток только к витронектину и фибронектину, и этот процесс подавляется RGD-содержащими белками (McLean et al., 1990).

Интегрин  $\beta_7$  (LPAM-1 ( $\alpha_4\beta_7$ , CD49/ $\beta_7$ ), адгезивная молекула-1 лимфоцитов пейеровых бляшек, обладает способностью распознавать специфическую структуру RGD, которая конституционально содержится в нескольких ВКМ белках типа фибриногена и витронектина. RGD-связывающий участок этого интегрин либо перекрывает участки, необходимые для его взаимодействия с такими молекулами, как MAdCAM-1, VCAM-1 и связывающий сегмент 1 фибронектина, либо соответствует им. Экспрессия  $\alpha_E\beta_7$  усиливает аккумуляцию лимфоцитов вокруг сосудов собственно кожи (Strauch et al., 2001). Экспрессия

других  $\beta_7$ -интегринов на лимфоцитах обеспечивает их рециркуляцию и адгезию (соответственно,  $\alpha_4\beta_7$  и  $\alpha_E\beta_7$ ), связывание C3b и C4b, подавление активации комплемента, а также регулирует воспаление через кадерин, ламинин и фибронектин.

## Эндотелиальные Ig-подобные белки

Это суперсемейство состоит из белков на поверхности клетки. Белки С-1 типа участвуют в распознавании антигена, а белки С-2 типа обеспечивают связывание компонента или адгезию клеток. Последняя группа включает межклеточные адгезивные молекулы эндотелия ICAM-1 (CD54a), ICAM-2 (CD102), адгезивные молекулы клеток сосудов VCAM-1 (CD106), адгезивные молекулы эндотелия и тромбоцитов PECAM-1 (CD31), адрессин слизистой оболочки кишечника (мукозный адрессин) MAdCAM-1, молекулы антиген-представляющих клеток (АПК) В7 и другие молекулы (табл. 6).

*ICAM-1* (CD54a) состоит из пяти Ig-подобных внеклеточных доменов, которые распознают разные адгезивные лиганды — интегрины CD11a/CD18 ( $\alpha_L\beta_2$ , LFA-1), CD11b/CD18 (Mac-1), а также интактный и активированный рецептор Т-клеток CD43 (сиалопорин). ICAM-1 обеспечивает адгезию лейкоцитов и их миграцию через эндотелий, особенно при наличии воспаления, когда экспрессия ICAM-1 становится индуцированной. Повышенная экспрессия ICAM-1 обычно ассоциируется с максимальной выраженностью адгезии лейкоцитов.

*ICAM-2* (CD102) представляет собой усеченную форму ICAM-1. Ее лиганд CD11a/CD18 (LFA-1). ICAM-2 конституционально экспрессирована клетками эндотелия, лимфоцитами, моноцитами, тромбоцитами и ЕК. В противоположность ICAM-1, экспрессия ICAM-2 не усиливается на цитокин-активированных клетках эндотелия сосудов. К тому же аффинитет ICAM-2 для CD11a/CD18 представляется не таким сильным, как у ICAM-1. Поэтому полагают, что ICAM-2 может участвовать вместе с конституционально экспрессированной ICAM-1 в слабой трансэндотелиальной миграции лейкоцитов при отсутствии воспаления в некоторые ткани (например, тонкий кишечник) или в очаги раннего воспаления, тогда как повышенная экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 приводит к усиленной миграции лейкоцитов в воспаленных посткапиллярных венулах.

*ICAM-3* (CD50) (табл. 6) представлена на моноцитах, ПМН и лимфоцитах. Она обычно (как в конституциональной, так и в индуцированной форме) отсутствует на эндотелии сосудов, проявляясь при злокачественном процессе. Сигналы, опосредуемые этой молекулой, приводят к стимуляции интегринов CD29 и CD18 ( $\beta_1$  и  $\beta_2$ ) и действуют как ко-стимуляторы для покоящихся Т-клеток в начальном периоде активации. ICAM-3 связывается с CD11a/CD18 (LFA-1) на АПК и усиливает их взаимодействие с Т-клетками. Соединение ICAM-3 и CD3 со специфическими антителами приводит к заметному усилению метаболизма и поверхностной экспрессии антигенов CD25 (IL-2R $\alpha$ ) и CD69 (маркер активации лейкоцитов) покоящимися Т-клетками (Betney et al., 1999). Экспрессия ICAM-3 этими Т-клетками важна для их первого контакта с ДК, потому что обеспечивает начало первичного иммунного ответа. Кроме общих ICAM-3 рецепторов (CD11a/CD18 и  $\alpha_D\beta_2$ ), рецептор DC-SIGN (ДК-специфичный лектин С-типа, который в высокой концентрации представлен на ДК) связывает высокоаффинную ICAM-3 и обеспечивает вовлечение рецептора Т-клетки в контакт с ДК (Geijtenbeek et al., 2000).

Таблица 6

## Суперсемейство Ig-подобных адгезивных молекул

Белки		Лиганды	Эффект
Название и синонимы	Экспрессия	Название и синонимы	
ICAM-1 (CD54a)	Конституциональная и индуцируемая. МОН, ЛИМ, ФБ, ДК, КЭП и КЕН	CD11a/CD18 ( $\alpha_5\beta_2$ ), CD11b/CD18 ( $\alpha_M\beta_2$ ), CD43	Адгезия ЛЦ к эндотелию при воспалении; взаимодействие Т-клеток с другими Т-клетками и В-клетками; миграция клеток
ICAM-2 (CD102)	Конституциональная. ЛИМ, МОН, ТЦ, ЕК и КЭН	CD11a/CD18 (LFA-1)	Адгезия и миграция
ICAM-3 (CD50)	МОН, ПМН и ЛИМ	Интегрины CD29 и CD18 ( $\beta_1$ и $\beta_2$ )	Адгезия посредством стимуляции интегринов CD29 и CD18 ( $\beta_1$ и $\beta_2$ ) на Т-клетках
ICAM-4 (антиген групп крови)	ЭР	CD11a/CD18 ( $\alpha_5\beta_2$ ), CD11b/CD18 ( $\alpha_M\beta_2$ )	Также связывается с интегринами VLA-4 и CD51/CD61 и принимает участие в агрегации ТР
ICAM-5 (тельянке-фалин)	Нейроны гиппокампа	CD11a/CD18 ( $\alpha_5\beta_2$ )	Связывание Т-клеток с нейронами гиппокампа
VCAM-1 (CD106)	Конституциональная и индуцируемая. Клетки синовиальной оболочки и эндотелия	VLA-4 (CD49d/CD29)	Адгезия. Миграция ЛИМ в очаг воспаления
PECAM-1 (CD31)	Конституциональная. ЛИМ, ПМН, ТР и КЭН	Гомофильная PECAM-1	Адгезия клетки к клетке, активация интегринов, трансэндотелиальная миграция ПМН, МОН, ЕК и активированных Т-клеток
MAcCAM-1	Конституциональная и индуцируемая. Эндотелий кишечника	L-селектин, интегрин CD49d/ $\beta_2$ ( $\alpha_4\beta_2$ )	Перекатывание, адгезия и миграция
LFA-3 (CD58)	ЛЦ, ЭР, ФБ, КЕН и КЭН	CD2 (LFA-2)	Адгезия клетки к клетке
NCAM (CD56, Leu-19, NKN1)	Активированные Т-клетки, ЕК, миобласты, нейроны, астроциты		Контактная ингибция роста клеток
IAP (CD47)	Все виды ЛЦ	ТС	Трансмиграция
VE-JAM	ВЭВ и другие вены (локализована в области межклеточных контактов)		Трансэндотелиальная миграция ПМН и МОН
VAP-1	ВЭВ и периферические лимфатические узлы		Миграция ПМН и ЛИМ
L-VAP-2	ВЭВ, В-клетки, CD8 Т-клетки		Адгезия
CD14	ПМН и МОН	ЛПС-связывающий острофазный белок	Участвует в стимуляции PRR
Адгезивные молекулы нервной системы			Миграция, пролиферация, дифференцировка
Семейство CEА (CEACAM)	Микрососуды	Аннексин II (CEACAM1)	Органогенез (CEACAM1), хемотаксис.
Ig-подобные молекулы (PAMP, PRR)			Распознавание патогена.
Семейство ко-стимулирующих молекул B7	АПК		Регуляция ко-стимулирующего антиген-независимого сигнала к Т-клеткам
B7-1 (CD80)		CD28, CTLA-4	Активация ко-стимулирующего сигнала
B7-2 (CD86)		CD28, CTLA-4	Подавление ко-стимулирующего сигнала
B7h		ICOS	Активация ко-стимулирующего сигнала
B7RP-1		PD-1	Подавление ко-стимулирующего сигнала

*ICAM-4* (гликопротеин, антиген групп крови) имеет два Ig-домена. CD11a/CD18 связывается с первым из них, а CD11b/CD18 имеет связывающие участки для обоих (Hermand et al., 2000).

*ICAM-5* (тельэнкефалин) представлен на нейронах гиппокампа и имеет девять Ig-подобных доменов. Белковые конструкции, содержащие первый домен, способны поддерживать взаимодействие CD11a/CD18 с *ICAM-5*, тогда как устранение этого домена лишает Т-клетки способности к связыванию с нейронами гиппокампа. Шестой домен также поддерживает связывание лейкоцитов, которое может протекать без участия их интегринов. Взаимодействия лейкоцитов с нейронами может быть важным для реорганизации синапсов развивающейся нервной системы и для регенерации нейронов зрелой нервной системы. Полагают, что взаимодействие Т-клеток и нейронов посредством связи CD11a/CD18–*ICAM-5* существенно для иммунологической защиты центральной нервной системы (ЦНС) в нормальных и патологических условиях (Tian et al., 2000a,b).

*VCAM-1* (CD106) является конституциональной и индуцируемой молекулой, представленной на выстилающих клетках эндотелия и синовиальных оболочек и действующей через ее лиганд интегрин VLA-4 (CD49d/CD29). Основная форма *VCAM-1* у человека имеет семь Ig-подобных доменов. VLA-4 связывается через первый и четвертый домены. *VCAM-1* ответственна за адгезию клеток к эндотелию и за миграцию лимфоцитов в очаги воспаления. Она отсутствует на нестимулированном эндотелии, но подвергается положительной регуляции со стороны цитокинов и ЛПС. Адгезия моноцитов к их физиологическому субстрату *VCAM-1* приводит к гиперполяризации этих клеток, которая существенна для усиления притока  $Ca^{2+}$  и может влиять на  $Ca$ -зависимую функцию клетки (Colden-Stanfield & Scanlon, 2000).

*PECAM-1* (CD31) является конституциональным фактором, представленным на клетках эндотелия, моноцитах, ПМН, интактных Т-клетках и тромбоцитах. Множественные изоформы этой молекулы обнаружены в легких, сердце и почках, а также (в меньшей степени), в головном мозге, печени и клетках эндотелия (Sheibani et al., 1999). *PECAM-1* через гомофильную *PECAM-1* обеспечивает адгезию клетки к клетке, активацию интегрина и трансэндотелиальную миграцию ПМН, моноцитов и активированных Т-клеток. Захват лиганда *PECAM-1* вызывает сигналы «извне внутрь» и стимуляцию пролиферации Т-клеток, которая сопровождается выделением большого числа цитокинов и хемокинов.

Миграция моноцитов через эндотелий (диапедез) избирательно контролируется доменами первым и(или) вторым доменами *PECAM-1*. Напротив, интерстициальная миграция через ВКМ и иммобилизация моноцитов в промежутке между эндотелием и его базальной пластинкой обеспечиваются доменом 6 (Liao et al., 1995).

Особенность *PECAM-1* заключается в ее локализации только на границе контакта клетки с клеткой в области подлежащего эндотелия (Scholz & Schaper, 1997; Albelda et al., 1990). Внеклеточный домен *PECAM-1* и, по крайней мере, часть цитоплазматического домена необходимы для того, чтобы придать молекуле такую конформацию, которая поддерживает гомофильное связывание, т.е. связывание с другими молекулами *PECAM-1*, представленными на поверхности подлежащих клеток. Конечный комплекс захватывается и фиксируется в месте взаимодействия клетки с клеткой, где *PECAM-1* проявляет свои специфические функции (регуляцию проницаемости и трансмиграции) посредством

прямых адгезивных взаимодействий, включая мобилизацию таких добавочных компонентов клетки, как  $\beta$ -катенин. Вдобавок, PECAM-1 — зависимая агрегация и локализация контактов клетки с клеткой может быть опосредована небольшой группой положительно заряженных аминокислот, расположенных в непосредственной близости от трансмембранной области. Эти аминокислоты образуют «тормозящие» последовательности, которые способны стабилизировать способность PECAM-1 функционировать в качестве гомофильной адгезивной молекулы. PECAM-1 движется на мембране клетки достаточно свободно до тех пор, пока стабилизированный внеклеточный домен не встретится со своим лигандом на подлежащей клетке, после чего этот комплекс иммобилизуется на границе контакта клетки с клеткой (Sun et al., 2000).

В целом, гомофильные взаимодействия между amino-терминальными доменами PECAM лейкоцитов и PECAM эндотелия вовлечены в диапедез лейкоцитов в пространство между подлежащими клетками. Далее миграция лейкоцитов через базальную мембрану в очаг воспаления обеспечивается гетерофильным взаимодействием между PECAM и некоторыми неизвестными лигандами субэндотелиальной базальной пластинки (Muller & Randolph, 1999).

*MAcCAM-1* является конституциональной и индуцируемой молекулой клеток эндотелия венул собственного слоя тонкого кишечника и клеток, выстилающих синусы селезенки. Эта молекула опосредует перекатывание, адгезию и миграцию лейкоцитов, действуя через L-селектин и интегрин CD49d/ $\beta_7$  ( $\alpha_4\beta_7$ ) (Oshima et al., 2001). Ее уникальная структура включает муциноподобный домен.

Адгезивные белки включают адгезивный белок сосудов-1 (VAP-1), адгезивный белок лимфоцитов и сосудов-2 (L-VAP-2) и рецептор для ЛПС (CD14). VAP-1 представлен в периферических лимфоузлах и ВЭВ, но не в эндотелии крупных сосудов. Он обеспечивает миграцию лимфоцитов и ПМН. Антитела к VAP-1 подавляют экстравазацию ПМН при воспалении примерно на 70%, повышая скорость их перекатывания и частоту скачкообразных движений. VAP-1 действует как молекулярный тормоз в раннем периоде каскада адгезии, действие которого ослабевает во время прочной адгезии (Carlos & Harlan, 1994; Tohka et al., 2001). L-VAP-2 является конституциональной молекулой на ВЭВ и опосредует адгезию CD8<sup>+</sup> T-клеток и B-клеток. CD14 представлен на моноцитах и, в меньшей степени, на ПМН и служит рецептором для связывающего ЛПС белка острой фазы. VE-JAM (молекула межклеточных адгезивных соединений эндотелия сосудов) содержит два внеклеточных Ig-подобных домена, трансмембранный домен и короткий цитоплазматический концевой отдел. VE-JAM обильно представлена на ВЭВ, а также на эндотелии других сосудов. Она локализована преимущественно в межклеточных связях ВЭВ и потому может участвовать в трансэндотелиальной миграции ПМН и моноцитов (Palmeri et al., 2000).

Молекулы адгезивных межклеточных соединений (*junction*) (семейство JAM — A, B и C) принадлежат к суперсемейству Ig-и представляют собой трансмембранные белки. Они представлены на клетках эпителия и эндотелия, эритроцитах, лейкоцитах (в частности, на активированных T-клетках) (Luscinskas et al., 2002). Эти молекулы способны к гомотипическому взаимодействию (Martín-Padura et al., 1998).

Ig-подобные молекулы, участвующие в специфическом иммунном ответе, организации тканей, канцерогенезе и в формировании памяти

### Семейство B7

Это семейство включает B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) Ig-подобные молекулы и регулирует ко-стимуляторные антиген-независимые сигналы, принимающие участие в активации Т-клеток. Эти трансмембранные гликопротеины I типа представлены на таких АПК, как лимфоциты, ДК и Мф. Их рецепторами являются CD28, антиген-4 на цитотоксических Т-клетках (CTLA-4, CD152), индуцируемый ко-стимулятор ICOS и фактор программированной гибели клеток 1 (PD-1). Соответствующие пары лиганд-рецептор обеспечивают антиген-независимую адгезию клетки к клетке, длительную антигенную стимуляцию Т-клеток, а также способствует локализации активированных Т-клеток в очагах концентрации антигена в лимфоузлах. Другие участники ко-стимуляции Т-клеток — это CD28 и связанный с B7 белок-1 (B7RP-1) (см. Springer, 1990; Chambers, 2001; Guo et al., 2001).

### Ig-подобные адгезивные молекулы центральной нервной системы

ЦНС-специфические адгезивные молекулы наряду с молекулами ВКМ участвуют в развитии ЦНС, организации пластичности синапсов и консолидации памяти. Среди этих молекул адгезивные молекулы нервных клеток (N-CAM), L1, Thy-1, эпендимин, HNK-1, кадерины и интегрины, которые вовлечены в создание пластичности синапсов (Leyton et al., 2001).

К числу адгезивных молекул ЦНС относятся Ig-подобные молекулы ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, PECAM-1, MAdCAM-1 и B7 (табл. 6) и выполняют свою классическую роль (см. ранее). Другие представители адгезивных молекул ЦНС способны влиять на внутриклеточные сигналы, миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток (см. Crossin & Krushel, 2000). Это семейство состоит из таких подгрупп, как 5/2 [N-CAM, O-CAM, фасцилин II, Ap CAM и LeechCAM], 6/5 [Ng-CAM, Nr-CAM, L1 (NILE), нейроглиан, нейрофасцин, ABGP, CHL-1], 6/4 [контактин (F11), F3, аксонин-1, TAG-1, BIG-1 и -2, NB-2 и -3], 4/6 [DCC, неогенин, Frazzled], N/0 (MAG, P0, OB-CAM, SC1 (BEN/DM-Grasp), KG-CAM, Dutt1, Thy1, тельэнкефалин (ICAM-5)].

Молекула N-CAM (фасцилин II) представлена на всех нейронах и, в меньшей степени, в глие. Кроме гомофильных взаимодействий, эта молекула связывается с гепарином, L1, ВКМ (коллаген, ламинин, фосфакан и нейроскан), аксонин-1 и протеогликанами хондриотин-сульфата, а также принимает участие в адгезии и миграции нейронов. Ng-CAM-L1 является наиболее сильным стимулятором роста нейронов *in vitro*. Nr-CAM обильно представлена в зрительной системе, развивающемся спинном мозге и клетках Шванна периферической нервной системы. NG-CAM-связанная Nr-CAM обнаружена только в нейронах, клетках Шванна и Мюллера. Эта молекула может связываться по гомофильному и гетерофильному типу, в последнем случае с GPI-связанными адгезивными молекулами контактином и аксонин-1, а также с фибробластами. Контактин (F11/F3), TAG-1 (аксонин-1) и BIG1 связываются с NG-CAM, NR-CAM (Браво) и тенасцином-С

(Grumet & Sakurai, 1996). Эта молекула участвует в нейрогенезе (Niethammer et al., 2002), способствует избыточному росту нейронов и организации новообразованных нейронов в виде пучков (фасцикуляция) (Chiquet-Ehrmann, 2004). Белки, ассоциированные с эпендимом (MERP), могут играть важную роль в консолидации памяти, регенерации и пластичности ЦНС у млекопитающих (Apostolopoulos et al., 2001).

L1 представлена на нейронах и способна к гомо- и гетерофильному взаимодействию. Последнее включает N-CAM, Tag (аксонин-1) и хондриотин-сульфат протеогликан фосфофан. L1 усиливает растяжение нейронов *in vitro* (см. Fazel & Walsh, 1996).

HNK-1—несущие молекулы являются главными гликолизидовыми эпитопами многих адгезивных молекул клеток (N-CAM, LI, эпендимин и интегрины) и ВКМ (Schmidt & Schachner, 1998).

*Семейство ВКМ гликопротеинов тенасцина-С* избирательно представлено на клетках глиии головного мозга и обладает как стимулирующим, так и ингибирующим действием на нейроны. Это семейство состоит из тенасцинов: С (цитотактина), R (янусин, рестриктин), X и Y. Тенаascin-С временно появляется в ранней фазе развития нервной системы, а тенаascin-R положительно регулируется на поздних стадиях и, главным образом, в олигодендрокитах. Наиболее изученный тенаascin-С вовлечен в процесс связывания нейронов с астроцитами посредством взаимодействия фибриногена с интегрином VLA-2 ( $\alpha_2\beta_1$ ) (Faissner et al., 1996).

*Активаторы плазминогена* (которые являются серин-протеиназами, секретируемыми развивающимися и регенерирующими нейронами) вовлечены в миграцию различных клеток (нейронов, клеток опухолей, активированных Мф) посредством взаимодействия с ВКМ. Эти свойства обеспечивают активаторам плазминогена участие в росте аксонов и ремоделировании синапсов в процессе обучения (Seeds et al., 1996).

*Семейство канцерозембриональных антигенов (CEA)* принадлежит к суперсемейству Ig и включает несколько CEA-связанных адгезивных молекул клеток (CEACAM). CEACAM-1 представлен на микрососудах пролиферирующих тканей (например, эндометрия), в тканях раны и в солидных опухолях человека. CEACAM-1 вызывает пролиферацию и хемотаксис клеток эндотелия микрососудов человека (Wagener & Ergün, 2000).

*Адгезивные элементы* вовлечены в создание архитектоники тканей. Они составляют отдельный класс адгезивных молекул и стабильно связаны между собой. Эти молекулы включают кадерины, которые существенны для установления взаимных адгезивных соединений клеток эндотелия. Для того, чтобы обеспечить целостность тканей, кадерины образуют комплексы с катенинами (цитоплазматические белки), талином, винкулином,  $\alpha$ -актинином, тензином, паксиллином и целым рядом протеин-киназ. Распознавание в процессе врожденного иммунитета опосредуется несколькими наборами рецепторов, которые различают молекулярные структуры, характерные для патогена (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) (см. главу 4). Некоторые из этих рецепторов (PRR) вовлечены в распознавание инфекционных агентов, проникающих в клетку. Одно семейство таких рецепторов опосредует как внедрение, так и прямое распространение вируса простого герпеса от клетки к клетке. Это семейство включает такие рецепторы, как нектин-1 $\alpha$  (HigR), нектин-2 $\alpha$  (PRR $\alpha$ ) и нектин-1 $\beta$  (PRR1). Эти рецепторы специфичны для вируса, потому он не распространяется от рецептор-позитивной к рецептор-негативной клетке (Cocchi et al., 2000; см. главу 3).

Адгезивные молекулы клеток нервной системы суперсемейства Ig изменяются под действием стресса. При хроническом стрессе у крыс отмечена отрицательная регуляция экспрессии N-CAM и тенденция к положительной регуляции L1 (Sandi et al., 2001), а страх вызывает раннюю отрицательную регуляцию N-CAM (Merino et al., 2000; Ushakova et al., 2000) и последующую положительную регуляцию этой молекулы в сочетании с такой же регуляцией L1 в обоих периодах (Merino et al., 2000).

## Другие адгезивные молекулы

### Суперсемейство тетраспанинов

Тетраспанины (тетраспаны) — это трансмембранные белки суперсемейства 4 (TM4SF), которые образуют многомолекулярные мембранные комплексы с рецепторами для интегринов (в особенности для VLA-3, VLA-4 и VLA-6 ( $\alpha_3\beta_1$ ,  $\alpha_4\beta_1$  и  $\alpha_6\beta_1$ )) и вовлечены в интегрин-опосредованную миграцию клеток. Тетраспанины действуют как «молекулярные усилители», группируя специфические поверхностные белки клетки и таким путем усиливающие образование функциональных сигнальных комплексов и их и стабильность (Maescker et al., 1997). Некоторые тетраспанины (CD9, CD37, CD63, CD81, CD82, CD151, Co-029, Talla-1, NAG-2) обнаружены практически на всех тканях, тогда как присутствие других заметно ограничено В-клетками (CD37) или клетками лимфоидного и миелоидного ряда (CD53) (Maescker et al., 1997). CD81 непосредственно взаимодействует с VLA-4 ( $\alpha_4\beta_1$ ), а CD151 — с VLA-3 ( $\alpha_3\beta_1$ ) VLA-6 (и  $\alpha_6\beta_1$ ) (Serru et al., 1999). Ассоциация между тетраспанином CD151 и VLA-3 высокоспецифична (Yauch et al., 1998). CD9 взаимодействует преимущественно с интегринами  $\alpha_2$  и  $\alpha_3$  (CD49b и CD49c), а также, в меньшей степени, с  $\alpha_5$  (Scherberich et al., 1998).

### Кадерины

Семейство кадеринов (Ca-зависимых адгеринов) имеет трехмерную основную структуру, которая в сущности такая же, как основная структура Ig, по каковой причине кадерины относят к Ig-подобным молекулам. Семейство кадеринов состоит по крайней мере из шести субсемейств. Они представляют собой «классические» кадерины (тип-I), атипичные кадерины (тип-II), десмоколлины, десмоглеины, протокадерины и кадерины Фламинго (Nollet et al., 2000). Эти молекулы локализованы в специализированных участках адгезии клетки к клетке (адгезивные стыки), где кадерины связываются один с другим (гомофильное связывание) через внеклеточные домены, а внутриклеточные домены заякоривают стыковочные комплексы к актиновому скелету клетки посредством катенинов (Aplin et al., 1998; Pla et al., 2001). Среди типичных кадеринов E- и P-кадерины представлены на клетках эпителия, мышцах, фибробластах и нервных клетках (Braga, 2000). E-кадгерин,  $\beta$ -катенин и  $\gamma$ -катенин расположены в базальном слое эпидермиса человека (Moles & Watt, 1997).

Другой класс кадериноподобных молекул, протокадеринов участвует в формировании высокоорганизованных асимметричных структур взаимодействия клетки с клеткой, которые играют важную роль в функционировании ЦНС (Suzuki ST, 2000). Десмосомальные

кадерины (десмоколлины и десмоглеины) принимают участие в развитии таких нарушений, как утрата способности к адгезии клетки к клетке и хрупкости кожи после травмы (см. Whittock et al., 2000).

### Катенины

Семейство катенинов состоит из  $\alpha$ -,  $\beta$ -, и  $\gamma$ -факторов. Катенин  $\beta$  (семейство Армадилло) или  $\gamma$ -катенин (плакоглобин) образуют комплекс с цитоплазматическим хвостом кадгерина. Затем  $\alpha$ -катенин соединяется с  $\beta$ -катенином этого комплекса и привязывает его к актиновому скелету клетки (Aplin et al., 1998; Noren et al., 2000).

Катенины способны связываться с другими адгезивными молекулами, например, с PECAM, что обеспечивает стыки клетки с клеткой. Катенин p120 участвует в регуляции движения клетки после его связывания с цитоплазматическим доменом кадгеринов в околомембранной области. Гиперэкспрессия этого катенина разрывает стрессорные волокна и FA, позволяя клетке двигаться (см. главу 2; Noren et al., 2000).

### Тромбоспондины

Это семейство внеклеточных белков состоит из пяти представителей, которые локализованы в легких, хрящах и головном мозгу. Тромбоспондины участвуют в адгезии/миграции клеток, апоптозе и организации скелета клетки через связь с интегринами и трансмембранными белками Ig-суперсемейства, которые кооперируются с  $\beta_3$ -интегринами (группа молекул IAP) CD47 и CD36, а также с TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста- $\beta$ ), протеогликанами и цитокинами (см. Lawler, 2000).

Экспрессия и функция подавляющего большинства хемокинов и адгезивных молекул регулируется цитокинами. Функциональная характеристика цитокинов будет представлена в главе 2 и, в основном, в главе 9 «Иммунокоррекция воспаления».

## Глава 2

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ И ДРУГИХ КЛЕТОК С БАРЬЕРАМИ И МОБИЛИЗАЦИЯ КЛЕТОК В ТКАНИ

---

НЕЙТРОФИЛЫ	52
МОНОЦИТЫ, МАКРОФАГИ, ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ (ДК) И КЛЕТКИ ЛАНГЕРГАНСА (КЛ)	61
ЭОЗИНОФИЛЫ, БАЗОФИЛЫ И ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ	65
ЛИМФОЦИТЫ И ЕСТЕСТВЕННЫЕ КЛЕТКИ-КИЛЛЕРЫ (ЕК)	71
ТРОМБОЦИТЫ	80
ФИБРОБЛАСТЫ И КЕРАТИНОЦИТЫ	82
ОБЩАЯ КАРТИНА МИГРАЦИИ И НЕКОТОРЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ, КАСАЮЩИЕСЯ МИГРАЦИИ КЛЕТОК: РОЛЬ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИИ КЛЕТОК И СТОП-ЭФФЕКТА В ПРЕКРАЩЕНИИ МИГРАЦИИ	84
ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ КЛЕТОК	86
КОМБИНАТОРНАЯ МОДЕЛЬ МНОГОФАЗНОЙ НАПРАВЛЕННОЙ НАВИГАЦИИ КЛЕТОК В КОНКРЕТНОМ МИКРООКРУЖЕНИИ	89
КЛЕТОЧНАЯ ПАМЯТЬ И ПРИОРИТИЗАЦИЯ СИГНАЛОВ С ХЕМОАТТРАКТАНТОВ	90

---

Прежде чем приступить к описанию отдельных этапов мобилизации лейкоцитов и других клеток в ткани, приведем общую характеристику этапов этого процесса на примере взаимодействия лимфоцита с клетками эндотелия (модификация схемы Butcher & Picker, 1996):

- Начальный, временный и слабый контакт лимфоцита с эндотелием через рецепторы микроворсинок (~ 4000 мкм/сек.)
- Перекатывание лимфоцита по поверхности эндотелия (~40 мкм/сек.)
- Активация через рецепторы, связанные с G белком (1–20 сек.)
- Обратимая остановка клетки на поверхности (минуты)
- Стойкая адгезия лимфоцита, зависящая от активации
- Фаза 4 — диапедез (трансмиграция) (~10 мин.)

Эти этапы в той или иной мере характерны для всех изолированных клеток-участников воспаления, иммунного ответа или органогенеза и будут далее разобраны по отношению к каждому виду этих клеток. Для обозначения медиаторов мобилизации клеток мы будем использовать рациональную номенклатуру, то есть названия в системе кластеров дифференцировки (CD) с исключениями в случае отсутствия этих обозначений или при наличии устоявшихся терминов (например, применительно к некоторым семействам интегринов, селектинам и Ig-подобным молекулам).

## Нейтрофилы

Поскольку мобилизация лейкоцитов, тромбоцитов, кератиноцитов и фибробластов имеет немало общих черт, в этом разделе будут приведены данные, которые относятся не только к ПМН.

### Начальный контакт Т-клетки с субстратом

Начальный, часто случайный, слабый и временный контакт Т-клетки с эндотелием (tethering) переходит в перекатывание (rolling) лейкоцита по поверхности эндотелия сосудов вблизи очага травмы или воспаления. Селектины захватывают Т-клетки из кровотока и делают их доступными для сигналов со стороны эндотелия. Эти сигналы активируют CD18-интегрины ПМН, которые через взаимодействие молекулами Ig-суперсемейства (например, GlyCAM-1) снижают скорость движения ПМН. L-селектин за счет ассоциации со скелетом клетки стабилизирует начальный контакт (Dwir et al., 2001).

### Перекатывание

Кровоток вызывает ротацию клеток крови на фоне их низкоаффинного связывания с эндотелием. В этом процессе участвуют различные хемокины и адгезивные молекулы (табл.7). Примерно 40% лейкоцитов в венах подвергаются перекатыванию (Ley & Gaehdgens, 1991; von Andrian et al., 1993).

Во время перекатывания ПМН прогрессивно активируются и прикрепляются к эндотелию. В этом начальном прикреплении (остановка клетки) участвуют E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 и CD18-интегрины CD11a и CD11b (Kunkel et al., 2000). Перекатывание ПМН на эндотелии обеспечивается E- и L-селектинами в отличие от перекатывания эозинофилов, которое опосредуется P-селектином и VCAM (Broide & Srigamarao, 2001). Однако на воспаленном эндотелии и на тромбоцитах перекатывание зависит от связывания P-селектина с его лигандом PSGL-1 (Zimmerman GA, 2001; McIntyre et al., 2003).

Усиление адгезии также зависит от  $\beta_2$ -интегринов, а также селектинов E и L (Simon SI et al., 2000). Именно перекатывание на селектинах в условиях физиологического кровотока усиливает интегрин-опосредованную адгезию лейкоцитов к эндотелию (Lawrence & Springer, 1991). Воспаленный эндотелий обладает усиленной адгезивной способностью. В отсутствие ICAM-1 взаимодействие селектинов P и E, CD11a/CD18-ICAM-2 и участие VLA-4 может обеспечить оптимальное перекатывание при условии активации L-селектина (Steeber et al., 1999). Как перекатывание, так и последующие события регулируются

микроокружением клетки. Стимуляция эндотелия тромбином приводит к немедленному усилению Р-селектин-зависимого перекачивания ПМН и далее — к усилению Е-селектин-зависимого процесса, что обеспечивает мобилизацию этих клеток (Ostrovsky et al., 2000). Р-селектин-зависимый процесс индуцируется мембрано-атакующим комплексом комплемента (Kilgore et al., 1995).

Таблица 7

**Хемокины и адгезивные молекулы в мобилизации ПМН в нормальные ткани, очаги воспаления и аллергии**

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Начальные контакты и перекачивание	
Нестимулированный эндотелий и линии клеток	CCL2 и -3, Р-селектин (Wan et al., 2003); селектины (Johnston & Kubes, 1999); ICAM-1, CD11a- и CD11b/CD18 (на субстрате, содержащем Р-селектин, активированные ПМН могут не использовать интегрины для связывания с чистой ICAM-1, пока она не коиммуобилируется с чистым Р-селектином) (Lawrence & Springer, 1991); Е-селектин (адгезия перекачивания) (Etter et al., 1998)
Ламинин	VLA-6 (Kitayama et al., 2000)
Иммобилизованный Р-селектин	Связывание CD11a- и CD11b/CD18 с ICAM-1 (начальные контакты активированных ПМН в условиях кровотока) (Lawrence & Springer, 1991); Р-селектин-PSGL-1 (контакты и перекачивание) (Park EYH et al., 2002); CXCL8 (на комбинации Р-селектин-ICAM-1) (DiVietro et al., 2001)
Тромбоциты	CD11b/CD18 (стимулированные ПМН подвергаются Са/Мg-зависимой остановке, после чего перекачивание возобновляется) (Sheikh & Nash, 1996); Р-селектин-PSGL-1 (Schmidtko & Diamond, 2000)
Гомофильное связывание	L-селектин, PSGL (Walcheck et al., 1996a)
Иммунный комплекс	CD18 и FcγRIIIB (Coxon et al., 2001)
Стимулированный или воспаленный эндотелий	Селектины, интегрины CD18, хемокин CXCL8 (см. Gopalan et al., 2000); CD18 (стабилизация перекачивания перед остановкой и прочной адгезией) (Kunkel et al., 2000); конституциональный L-селектин (обратимое перекачивание) (von Andrian et al., 1992); CXCL1,-5,-8 (Luu et al., 2000); Е-селектин (Sriramao et al., 1996); CD18 (Seo SM et al., 2001)
Остановка	
Нестимулированный эндотелий	Комбинации CD11a- и CD11b/CD18 с их эндотелиальными Ig-рецепторами (ICAM-1 и -2) (после быстрой стимуляции интегринов) (Hughes BJ et al., 1992); ICAM-1, Р- и Е-селектины (см. Broide & Sriramao, 2001); CD18 (только после селектин-опосредованного перекачивания) (Berlin et al., 1995); JAM-1-CD11a (Ostermann et al., 2002)
Ламинин	VLA-6 (отрицательно регулируется хемокином CXCL8) (Kitayama et al., 2000)
L-клетки	Связывание CD11a- и CD11b/CD18 с ICAM-1 (Simon SI et al., 2000)
Иммобилизованная ICAM-1	CD11a/CD18 (Sigal et al., 2000)
Р-селектин и ICAM-1	CXCL8 (после перекачивания) (см. Johnston & Butcher, 2002)
Проточная камера	L-селектин > Р-селектина > Е-селектина (Zhang & Neelamegham, 2002)
Адгезия	
Нестимулированный эндотелий и линии клеток	CCL2 и -3 (Wan et al., 2003); CD18 (Gautam et al., 1998); VLA-4 (Kubes et al., 1995); Р- и Е-селектины (см. Broide & Sriramao, 2001); CD11/CD18 (стимулированные ПМН) (Bienvenu et al., 1993); CD11b/CD18-ICAM-1 и CD11c/CD18-ICAM-1 (Panés & Granger, 1998); ICAM-1(!) (Foy & Ley, 2000); CD18-ICAM-1 (Smith et al., 1989); L-селектин (стимулированные ПМН) (Walcheck et al., 1996b)
Нестимулированные клетки эпителия	C5a (Jagels et al., 2000)
Клетки с перенесенной ICAM-1	CD11a- и CD11b/CD18 (Neelamegham et al., 1998)

Продолжение табл. 7

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Гомотипическое взаимодействие	CD18 (Spillman et al., 2002); L-селектин-PSGL (начальные контакты), CD11a/CD18-ICAM-3 (прочная адгезия) (Lynam et al., 1998)
Иммобилизованный Р-селектин	PSGL-1 (Edwards et al., 2000); CD11a/CD18 > CD11b/CD18 (Seo SM et al., 2001)
Эозинофилы	PSGL-1-L-селектин (Edwards et al., 2000)
Тромбоциты	CXCL8, Р-селектин, CD11b/CD18 (Diacovo et al., 1996; Piccardoni et al., 2001).
L-клетки	E- и L-селектины-PSGL-1 (Simon Si et al., 2000)
Клетки паренхимы	VLA-4 (см. Johnston & Kubes, 1999)
Стимулированный эндотелий	CXCL8 (подавление) (Gimbrone et al., 1989); CXCL8, fMLP и C5a (подавление адгезии ПМН и стимуляция их деадгезии путем потери L-селектина) (Luscinskas et al., 1992); CD11a-, CD11b- и CD11c/CD18, ICAM-1, ELAM-1 (Luscinskas et al., 1989;1991; Tonnesen et al., 1989; Kuan-Aung et al., 1991; Schleimer & Bochner, 1991; Derian et al., 1995; Thorlacius et al., 2000); VLA-3-VCAM-1 (Таоока et al., 1999); ELAM-1 (через стимуляцию CD11b/CD18) (Lo et al., 1991); CD11a- и CD11b/CD18 (стимулированные ПМН) (Lo et al., 1989); ELAM-1, ICAM-1 (Kuan-Aung et al., 1991); CD18 и L-селектин (von Andrian et al., 1991); GlyCAM-1, CD34, MAdCAM-1, L-, P- и E-селектины (см. Springer, 1994); CD11a и CD11b (только в сочетании) (Gopalan et al., 2000)
Стимулированные гепатоцито-подобные клетки	CD11a/CD18 и ICAM-1, а также низкая концентрация CXCL8 (Nagendra et al., 1997)
ВКМ	CD29 и CD18 (см. Kubes et al., 1995); VLA-5 (Loike et al., 2001);
Отдельные белки ВКМ	Ламинин: VLA-6 (см. Kubes et al., 1995); CD11/CD18-зависимая и независимая адгезия; CD29 и CD18-зависимая адгезия (активированные ПМН) (Bohnsack et al., 1990); Фг: CD11a- и CD11b/CD18 (Kusunoki et al., 1994)
Фибробласты, фибрин	VLA5-, 6-, 9 и CD18 (см. Lindbom & Werr, 2002); CD11a/CD18 (стимулированные ФБ) (Shock & Laurent, 1991)
Кардиомиоциты после контакта с перекисью водорода	CD11a- и CD11b/CD18 (Lu et al., 2000)
Фактор комплемента Н	CD11b/CD18 (DiScipio et al., 1998)
Заключение о регуляции первичных контактов, перекаtywания, остановки и адгезии клеток в норме	Хемокины и рецепторы: CXCL1-, 5-, 8 Адгезивные молекулы: интегрины CD18, VLA-3-, 4-, 5-, 6-, 9; ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1; E-, L-, P-селектины, MAdCAM-1, PSGL-1 (адгезия); PECAM-1; CD99; CD11a/CD18-JAM-A; CD11b/CD18-JAM-C; JAM-1-CD11a
Миграция	
Нестимулированный эндотелий и линии клеток	CCL2 и -3 (Wan et al., 2003); CD11a/CD18 (частично) (активированные ПМН) (Issekutz AC et al., 1999); комплексами VLA-2– коллаген и ламинин; VLA-3 – КОЛ, ЛАМ, ТЕН, ФИБ; VLA-4 – VCAM-1, фибронектин; VLA-5 – ФИБ; VLA-6 – ЛАМ; VLA-9 – VCAM-1, ТЕН; CD11a/CD18 – ICAM-1, ICAM-2; CD11b/CD18 – ICAM-1, ФИБ, фактор X, С3bi; CD11c/CD18 – С3bi; CD51/CD61 – ВИТ (см. Lindbom & Werr, 2002); CD18-ICAM-1 (Smith et al., 1989); JAM-1-CD11a/CD18 (Ostermann et al., 2002); VLA-4-JAM-B (см. Muller, 2003)
Стимулированный эндотелий	CXCL8, C5a, CXCL1, CXCL5 (Smart & Casale, 1994a, b; Kuijpers et al., 1992b; Luu et al., 2000); CXCL8 (Smart & Casale, 1994a,b); L-селектин (von Andrian et al., 1992); частично CD11/CD18-независимая миграция (30–40%) и полностью VLA-4, 5-, 6 и -9-независимая (Shang T et al., 1999); ICAM-1 и ICAM-2 в кооперации с CD11b/CD18 (спонтанная миграция) (Issekutz AC et al., 1999); VLA-3-VCAM-1 (Таоока et al., 1999); VLA-2 (Werr et al., 2000); PECAM-1 (Muller, 1993; Bogen et al., 1994; Thompson et al., 2000); PECAM-1 и VLA-6 (Dangerfield et al., 2002)
Фибробласты легких и синовиальных оболочек	CD11/CD18 или CD49/CD29; при этом CD18-независимая миграция регулируется VLA-4, -5 и -6 как альтернативная, и VLA-9) (Shang & Issekutz, 1997; Shang T. et al., 1999)
ВКМ	Интегрин CD61 (Bruyninckx et al., 2001);
Кожа	CCL2 (только <i>in vivo</i> ) (Johnston B et al., 1999); CXCL8-P-селектин (Ohnishi & Imanishi, 2000); CCL3, CCR1, CD11b (Lee SC et al., 2000)

Продолжение табл. 7

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Заключение о регуляции миграции ПМН в норме	Хемокины и рецепторы: CCL2, -3, CXCL1, -5, -8, C5a, CCR1 Адгезивные молекулы: VLA-2-КОЛ, ЛАМ; $\alpha_5\beta_1$ -КОЛ, ЛАМ, ФИБ, ТЕН; VLA-4-VCAM-1, ФИБ; VLA-5-ФИБ; VLA-6-ЛАМ; VLA-9-VCAM-1, ТЕН; CD11a/CD18-ICAM-1, ICAM-2; CD11b/CD18-ICAM-1, ФИБ, фактор X, C3bi; CD11c/CD18-C3bi; CD51/CD61-ВИТ (см. Lindbom & Werr, 2002); VLA-2, -3, -4, -5, -6, -9; интегрины CD61, L-селектин; JAM-1; VLA-4-JAM-B
Воспаление, инфекция, травма, трансплантация	
Воспаленный эпителий	CXCL8, ICAM-1, CD11b/CD18 (воспаление, индуцированное <i>E. coli</i> ) (Agace et al., 1995)
Перитонит	CD11a, CD11b, ICAM-1, P-селектин (вызванный ЛПС или БЦЖ) (Kamochi et al., 1999; Goncalves & Appelberg, 2000); VLA-4-5 (вызванный тиюгликолатом) (Belligan et al., 2002); CD11/CD18-зависимая миграция (4h); CD11/CD18-независимая и VLA-4 $\alpha$ -зависимая (24 h) (процесс вызван введением пептона или <i>E. coli</i> ) (Winn & Harlan, 1993); P-селектин (после перевязки и пункции слепой кишки) (Wickel et al., 1998); PECAM-1 (Christofidou-Solomidou et al., 1997)
Легкие при диетическом панкреатите (у крысы)	ICAM-1, VCAM-1 (секвестрация в легкие) (Lundberg et al., 2000)
Воздушный мешок (у крысы)	CCL3, CXCL8 (после введения каррагенана) (Takano et al., 1999), CCL3, CINC-1 и -3 (после введения ЛПС) (Takano & Nakagawa, 2001); CD11a/CD18 и CD11b/CD18 (после введения TNF- $\alpha$ ) (Ding ZM et al., 1999)
Гранулематозное воспаление уха (у мыши)	CXCR2, CXCL1 и CCL2 (Carollo et al., 2001)
Контузия головного мозга в эксперименте	CD11b (Weaver et al., 2000) CXCR1 (Eng & Lee, 2003); интегрины $\alpha_5\beta_2$ - (Mabon et al., 2000)
Постишемические расстройства в эксперименте	E- и P-селектины, PECAM-1 (у крысы) (Gumina et al., 1996; Singbartl & Lee, 2000; Singbartl et al., 2001), PECAM-1 (у кошки) (Murohara et al., 1996); CD11b/CD18 (преходящая церебральная ишемия у мыши (Soriano et al., 1999); CD11b (кортикальная ишемия) (Weaver et al., 2000); ICAM-1 (ишемия-реперфузия у собаки) (Kukielka et al., 1993); CXCL8 (секвестрация в легкие крысы после вывода из шока) (Fan et al., 1998); CXCL1 и -8 (геморрагический шок у крысы) (Ramos-Kelly et al., 2000)
Иммунокомплексная патология	CD11a, L-селектин и ICAM-1 (Mulligan et al., 1995); CR1 и CD18 (Mulligan et al., 1998); FcR (начальные контакты) (Suzuki et al., 2003); CCL4 (отложения комплексов) (Bless et al., 2000); P- и E-селектины (перекатывание), VCAM-1 (адгезия и трансмиграция) (Norman et al., 2003)
Язвенный колит	CD11b, CD118, и ICAM-2 (Vainer et al., 2000)
Болезнь Крона	CD11a- и CD11c/CD18, ICAM-1 и ICAM-3 (Vainer et al., 2000)
ЭАЭ	CXCL1 (Nygårdas et al., 2000)
Острая почечная недостаточность (у мыши)	E- и P-селектины (Singbartl & Ley, 2000; Singbartl et al., 2001)
Артрит и дерматит (у крысы)	VLA-4 (Issekutz TB et al., 1996)
Инфекционное воспаление	CXCL15 ( <i>K. pneumoniae</i> -индуцированная пневмония у крысы) (Chen SC et al., 2001); CXCL1 (ЛПС-индуцированное поражение легких у крысы) (Schmal et al., 1996); миграция ПМН в легкие при CD18-независимой ( <i>S. pneumoniae</i> -индуцированной) и CD18-зависимой ( <i>E. coli</i> -индуцированной) пневмонии у кролика (Burns & Doerschuk, 1994); CD18 (адгезия к эндотелию при <i>E. coli</i> -индуцированной пневмонии у мыши) (Ong et al., 2003); CD11b/CD18 (пиодермия у собаки) (Wisselink et al., 1997); P- и E-селектины, VLA-4 (перекатывание и адгезия при вирус-индуцированном воспалении) (Li Y et al., 2002); CD11/CD18 (адгезия к <i>S. aureus</i> -инфицированной линии клеток эндотелия) (Beekhuizen et al., 1997); E-селектин, CXCL8 (ЛПС-индуцированный дерматит у обезьяны) (Silber et al., 1994); CD11a- и CD11b/CD18, ICAM-1, VLA-4(!) (вирусная инфекция у мыши) (Smith JP et al., 2000); ICAM-1 (острый вирусный бронхолит у крысы) (Sorkness et al., 2000); CD18 (Doerschuk et al., 1990; Mizgerd et al., 1997)
Различные виды аллергии	CCL5 (аллергическая пневмония у мыши) (Pan et al., 2000); CXCL1, CCL3 (вирус-индуцированная замедленная чувствительность у мыши) (Tumpey et al., 2002); CXCL8 (поздняя фаза реакции на интраназальное введение аллергена) (Jacobi et al., 1998); CXCL1 (модель астмы у мыши) (Knott et al., 2001)

Окончание табл. 7

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Хронический адьювантный артрит у крысы	CCL2 (хемотаксис), VLA-4 (стойкая адгезия в присутствии CCL2); CD18 в ответ на CCL2 со стороны ПМН, мигрировавших из крови на VCAM-1 через VLA-4 (Johnston et al., 1999; 2000)
Дерматит при артрите у крысы	ICD11a/CD18 (преимущественно при селектин-независимой миграции) или VLA-4, или как CD11a-, так и CD11b/CD18 (Birner et al., 2000)
Трансплантация	CXCL9 и -10 (Koga et al., 1999)
Рана	CXCL7-CXCR2; CXCL1, CXCL5; CXCL8-CXCR1 (Gillitzer & Goebeler, 2001); E-селектин эндотелия (van der Laan et al., 2001); E- и P-селектины (Subramaniam et al., 1977)
Ожог	CD11a/CD18 (Rodeberg et al., 1997); L-селектин (Piccolo et al., 1999)
Заживление раны	ICAM-1 изолированно или в кооперации с L-селектином (Nagaoka T. et al., 2000)
Заключение о регуляции миграции клеток при патологии	Хемокины и рецепторы: CCL2, -3, -5; CXCL1, -5, -8, -9, -10, -15; CINC-1-3; CCL4; CXCR1 Адгезивные молекулы: VLA-4, -5; CD18; VLA-4, $\alpha_5\beta_1$ ; E-, L-, P-селектины; ICAM-1; PECAM-1; VCAM-1, -2, -3; CR, FcR

В целом, взаимодействие лейкоцитов с эндотелием в очагах воспаления регулируется перекрывающейся активностью селектинов и представителей Ig-семейства. Это определяет остановку перекатывающихся лейкоцитов и их прочную адгезию, что открывает возможность для миграции. Экспрессия ICAM-1 необходима для оптимального перекатывания, опосредованного P- и L-селектинами *in vivo*. В противном случае перекатывание ускоряется, что препятствует миграции в очаг воспаления (Steeber et al., 1999).

Блокада L-селектина подавляет перекатывание ПМН и лимфоцитов, а также сочетается с увеличением активности адгезивных молекул CD11a- и CD11b/CD18), что усиливает адгезию (Hafezi-Moghadam et al., 2001).

Отсутствие всех трех селектинов и ICAM-1 снижает перекатывание ПМН и мононуклеаров мышей на 97%, прочную адгезию на 63% и миграцию ПМН в очаг воспаления на 99%. Остальные клетки участвуют в процессе через посредство интегрина VLA-4 (Forlow & Ley, 2001).

Селектины в комплексе с PSGL-1 обеспечивают перекатывание ПМН и лимфоцитов на лейкоцитах, прикрепившихся к поверхностям, покрытым селектином (вторичный контакт) (Alon et al., 1996).

## Переход перекатывания в адгезию

Если селектины являются первичными молекулами, которые обеспечивают перекатывание и поддерживают его, то прочная адгезия зависит от интегринов, что не мешает им участвовать в перекатывании. Однако при инфекциях лейкоциты способны к адгезии (например, в венах, артериолах и капиллярах легких) без участия селектинов и интегринов (Mizgerd et al., 1996).

Перекатывание сопровождается усилением активности интегринов, селектинов и молекул семейства Ig-со стороны хемокинов, входящих в группу так называемых тормозящих хемокинов (arrest chemokines), которые описаны для лимфоцитов (хемокин CCL21) и моноцитов (CCL2, CCL5 и CXCL11), но не для воспалительных ПМН (Ley K, 2003). Стимуляция перекатывающихся ПМН (например, на P-селектине) приводит к перераспределению экспрессии адгезивной молекулы на поверхности ПМН, к разрыву их связи с субстратом и облегчает переход к миграции (Lorant et al., 1995).

После прикрепления к субстрату округлая клетка уплощается и расплывается (spread) на нем, что зависит от фокального комплекса, состоящего из кластеров интегринов, ассоциированных со скелетом клетки и расположенных в области филоподий и ламеллиподий. Распластывание предшествует миграции (Holly et al., 2000).

Распластанные лейкоциты плотно связываются с субстратом, что опосредуется связками CD11a/CD18-ICAM-1 и CD11a/CD18-ICAM-2 (все виды лейкоцитов), CD11b/CD18-ICAM-1 и CD11c/CD18-ICAM-1 (ПМН и моноциты) и VLA-4-VCAM-1 (лимфоциты, моноциты, эозинофилы и базофилы) (см. Panés & Granger, 1988). В отличие от адгезии к эндотелию, начальное прикрепление ПМН к эпителию зависит исключительно от CD11b/CD18 (CR3) (Springer, 1994).

В процессе адгезии перекатывающихся большинства видов лейкоцитов участвуют E- и P-селектины эндотелия, тогда как иммобилизация и миграция ПМН зависит от их CD18 (Bahra et al., 1998).

## Адгезия

Общим для адгезии многих видов лейкоцитов является участие фокальных адгезий (ФА) (см. главу 1), в которых интегрины выполняют главную роль. Утрата  $\alpha_5\beta_3$ -интегринов, заякоренных на фронтальном участке клетки, наряду с их ресинтезом на тыле клетки обеспечивает ее подвижность (Ballestrem et al., 2001). Другими составляющими ФА являются селектины, Ig-подобные молекулы, белки клеточного скелета (талин,  $\alpha$ -актинин, тенсин, паксиллин, филламин, винкулин), трансмембранные белки (тетраспанины), IAP (интегрин-ассоциированный белок), и кавеолин, а также цитоплазматические интегрин-связывающие белки (Aplin et al., 1998)

Полагают, что переход ПМН от перекатывания к иммобилизации на эндотелии исходит из быстрой положительной регуляции его интегринов CD11a- и CD11b/CD18, имеющих эндотелиальные Ig-рецепторы ICAM-1 и -2. Продолжающаяся стимуляция интегринов со стороны хемокинов останавливает перекатывание ПМН за считанные секунды, а вновь образованные интегрины стабилизируют адгезию, которая все еще является обратимой (Sheikh & Nash, 1996). Если конституциональный L-селектин ПМН вызывает перекатывание вне зависимости от стимуляции, то последующая стимуляция этих ПМН, например, провоспалительными хемоаттрактантами (LTB<sub>4</sub>) или цитокинами (IL-1) вызывает положительную регуляцию CD11/CD18, что завершается прочной адгезией (von Andrian et al., 1992), в которой, кроме комплекса CD11/CD18-ICAM, участвует комплекс PSGL-1-p-селектин (в случае адгезии к эозинофилам) (Edwards et al., 2000) и молекулы VLA-4 и -5 (в случае адгезии к фибронектину) (Nair & Zingle, 2001). Адгезия ПМН к цитокин-стимулированным клеткам (например, со стороны IFN- $\gamma$ ) включает CD11a/CD18 и ICAM-1 и зависит от хемокина CXCL8 (Nagendra et al., 1997), а адгезия к IL-1-стимулированному эндотелию опосредуется CD11/CD18, ICAM-1 и ELAM-1 (Luscinskas et al., 1989), что распространяется также на эозинофилы и базофилы (Schleimer & Bochner, 1991). Адгезия ПМН к ЛПС-стимулированным фибробластам также зависит от ICAM (Chakravorty & Kumar, 1999). Прочная адгезия ПМН в существенной степени определяется ICAM, но не VCAM, тогда как обе молекулы фактически одинаково управляют адгезией эозинофилов (Broide & Sriramarao, 2001).

Адгезию ПМН подавляют (особенно в случае активированного субстрата) антифламинины (Moreno, 2001) и аннексины (Perretti et al., 1996; Solito et al., 2000).

## Миграция

Миграция клетки есть сложный процесс, которые включает повторные циклы протрузии и адгезии мембраны, сокращение скелета клетки и деадгезию тыла клетки от субстрата (Worthylake & Burridge, 2001). Все эти процессы требуют сочетания адгезивных сигналов с хемотаксическими и хемокинетическими сигналами. Усиление адгезии создает условия для трансмиграции. Чем сильнее интегрин связывается со скелетом клетки через ФА, тем сильнее клетка побуждается к миграции посредством включения так называемого молекулярного сцепления (Smilenov et al., 1999; Holly et al., 2000). Клетки мигрируют сквозь барьеры, которые играют активную роль в этом процессе. Эти барьеры представлены межклеточными контактами субстрата, ФА и ВКМ.

Трансмиграция ПМН начинается с его протискивания между клетками эндотелия, которые соединены межклеточными контактами. Эти контакты образованы катенинами цитоплазмы, внеклеточными кадеридами, их связью с молекулой PECAM-1 и связью последней с  $\alpha_v\beta_3$  цитоплазмы (см. Johnson-Léger et al., 2000). В создании контактов участвуют также представители семейства Ig-(ICAM, VCAM-1, MAdCAM-1), фибронектин III, интегрины и белки ВКМ (см. Hynes, 1999). После миграции ПМН сквозь межклеточные контакты последние восстанавливаются и далее ПМН мигрируют к подлежащему ВКМ под действием CD11b/CD18.

Сам процесс миграции состоит из движения лейкоцитов сквозь эндотелий (транселлюлярная миграция) или через промежутки между клетками (парацеллюлярная миграция), которая, в отличие от миграции первого типа, требует участия сравнительно небольшого числа адгезивных молекул (Carlos & Harlan, 1994). В случае миграции ПМН через ЭКПВ в области трехклеточного контакта отсутствуют как нарушение монослоя, так и разрыв межклеточных его контактов (Burns et al., 1997; 2000). В целом спонтанная миграция ПМН и эозинофилов через нестимулированный эндотелий очень слабо выражена в отличие от миграции моноцитов, лимфоцитов и ЕК.

Миграция клеток обеспечивается комбинацией гаптотаксиса (направленная миграция в результате контакта клетки с клеткой или с недиффундирующим субстратом) с хемотаксисом (направленная миграция в результате контакта с растворимыми факторами хемотаксиса). Конечная точка трансмиграции может включать комплекс взаимодействия таких молекул, как кадерины эндотелия сосудов, Ig-молекулу PECAM-1, интегрин  $\alpha_v\beta_3$  (рецептор витронектина) и металлопротеиназы матрикса (МПМ). Клетки, мигрировавшие в ткани, пролиферируют, дифференцируются, стареют или подвергаются апоптозу (Buckley & Simmons, 1997).

В процессе миграции на клетку действует множество медиаторов воспаления: проадгезивные цитокины (IL-1, IL-3, IL-5, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) и хемокины (CXCL8 и CCL2), арахидонаты (LTB4, PAF), ЛПС, компоненты комплемента (C3b и C5a), гистамин, а также антиадгезивные факторы (IL-4, IL-10, IL-13, простагландин I<sub>2</sub>, окись азота), которые действуют на субстрат и(или) ПМН (Kitayama et al., 2000). Так, хемокины, хемоаттрактанты и арахидонаты активируют CCL1, CXCL8 и CCL5 на лейкоцитах, IL-1 и TNF- $\alpha$  усиливают экспрессию селектинов и их лигандов, ICAM-1 и VCAM; IFN- $\gamma$  стимулирует ICAM-1. В результате хемокины CXCL12, CCL19 и CCL21 способны вызвать почти мгновенную остановку Т-клеток на фибронектине и ВКМ, что исключительно важно для восприятия этими клетками адгезивного сигнала (Carr et al., 1996).

В заключение скажем, что микроорганизмы (например, *S. aureus*) способны вызывать продукцию участников процесса адгезии и миграции (например, CCL2) клетками эндотелия (Troelstra et al., 1999)

Перейдем к описанию собственно процесса миграции. В миграции через эндотелий участвуют следующие пары адгезивных молекул лейкоцитов и их контррецепторов на клетках эндотелия: PECAM-1-PECAM-1; CD99-CD99; CD11a/CD18-JAM-A; CD11b/CD18-JAM-C; VLA-4-JAM-B (Muller, 2003), тогда как взаимодействие лейкоцитов с эпителием контролируют интегрины CD18, молекулы ICAM-1 (в воспаленном эпителии) и CD47 (Zen & Parkos, 2003).

ПМН мигрируют через монослой эпителия путем первоначального прикрепления к апикальной поверхности, а затем они продвигаются между клетками эпителия (Dorovini-Zis et al., 1992). После пересечения собственной пластинки эндотелиальной клетки ПМН прикрепляются к базолатеральной поверхности эпителия и проходят через адгезивные контакты клеток эндотелия, а затем через плотные их контакты (Edens & Parkos, 2000). Адгезия позволяет ПМН двигаться далее под влиянием хемокинов, в процессе чего эти ПМН образуют новые адгезивные контакты в своем фронтальном отделе наряду с их ослаблением в хвостовом отделе, что, собственно, и обеспечивает продвижение клетки.

В нормальных условиях ПМН рекрутируются из кровотока посредством включения последовательного каскада адгезивных молекул. Повторим, что селектины обеспечивают начальный контакт и перекачивание. После этого интегрины  $\beta_2$  обеспечивают прочную адгезию. В случае хронического воспаления перекачивание и адгезия ПМН обеспечиваются интегрином  $\alpha_4$ , и этот процесс не зависит от селектинов и интегринов  $\beta_2$  (Johnston & Kubes, 1999).

Спонтанная миграция ПМН моноцитов человека через монослой фибробластов легких на фильтре имеет низкую эффективность (1–2% и 3–8% соответственно), но в присутствии градиента C5a достигает 48–53% и 17–24%). Оба типа клеток используют для этой миграции  $\beta_2$ -(CD11a/CD18) или  $\beta_1$ -интегрин. В случае CD11b/CD18-независимой миграции ПМН в дело вступают VLA-4, VLA-5, VLA-6 и дополнительные рецепторы, тогда как для моноцитов достаточно вовлечения VLA-4 и VLA-5 (Shang & Issekutz, 1997).

*Спонтанная миграция ПМН через IL-1-стимулированный ЭКПВ или миграция этих клеток через нестимулированный монослой под действием C5a или CXCL8 преимущественно зависит от ICAM-1 и ICAM-2, а также от CD11b/CD18 (Issekutz AC et al., 1999) и VLA-9. Роль этих молекул в C5a-индуцированной миграции через нестимулированный монослой фибробластов легких и синовиальной оболочки становится заметной после блокады альтернативного пути, использующего интегрины CD18,  $\alpha_4$ ,  $\alpha_5$ , и VLA-9 в отличие от миграции через IL-1-стимулированный эндотелий в градиенте C5a (Shang T et al., 1999). C5a, однако, может подавить хемотаксис ПМН на CXCL1 и CXCL8. Хемотаксис на CXCL8 также подвергается гетерологичной перекрестной десенсибилизации со стороны других хемоаттрактантов, проявляющих порядок активности fMLP > C5a > CXCL8 > CXCL1 (Kitayama J. et al., 1997b).*

Для привлечения ПМН нужна значительная концентрация хемокинов, но критической является их высокая локальная концентрация по сравнению с системной (Call et al., 2001).

К тому же цитокины и хемокины первичного очага воспаления способны вызывать экспрессию адгезивных неконституциональных (индуцируемых) молекул (VCAM-1, E- и P-селектины) или положительно регулировать конституциональные молекулы типа ICAM-1 (Kraal & Mebius, 1997).

CCL2 *in vivo* вызывает миграцию ПМН при воспалительных процессах, хотя *in vitro* он вызывает хемотаксис только моноцитов и лимфоцитов (см. Johnston et al., 1999). Специфичность для ПМН *in vivo* имеют также CXCL8 (Hirasawa et al., 1992) и CCL3. CCR1 вызывает, среди прочих видов лейкоцитов, также миграцию ПМН (см. Luster, 1998). Внутривенное введение CXCL8 или LTB4 вызывает заметную P-селектин-зависимую миграцию этих клеток (Ohnishi & Imanishi, 2000).

В случае острого неинфекционного воспаления большая часть общей популяции лейкоцитов мигрируют в перитонеальную полость под действием комбинации L-селектина и ICAM-1. Последняя играет также существенную роль в P-селектин-опосредованной миграции *in vivo*. Значение сочетания L-селектина и ICAM-1 для миграции ПМН подтверждено на различных моделях воспаления, стимулированного CXCL8 или ЛПС, тогда как одна ICAM-1 особенного влияния не имела (Steeber et al., 1999).

Миграция может зависеть как от стимулятора, так и от локализации процесса. Так, в случае иммунокомплексной патологии миграция ПМН зависит от CR1 и CD18, тогда как РМА-индуцированная миграция зависит от CD18 и E-селектина. Зависимость от CD18 обнаружена при заражении *E. coli*, но не *S. pneumoniae*. Вызванная *E. coli* миграция ПМН в брюшную полость опосредуется также L-селектином. Если миграция ПМН из общего кровотока зависит от CD18, то их миграция из сосудов легких может регулироваться также по CD18-независимому пути (Doerschuk et al., 1990; Mulligan & Ward, 1992; Sharar et al., 1996; Mulligan et al., 1998).

Миграция ПМН может быть усилена также эндотелинами (белками, которые секретируются различными стимулированными клетками) (Sampaio et al., 2000).

Ауторегуляция миграции ПМН зависит от способности их интегринов  $\alpha_v\beta_3$  «воспринимать» направление CD11b/CD18-опосредованного движения ПМН и влиять на него через взаимодействие с CD31 или фибронектином (Rainger et al., 1997, 1999).

В целом интегрин-зависимая трансэндотелиальная миграция определяется следующими связками интегрин-лиганд: VLA-2 — коллаген, — ламинин; VLA-3 — коллаген, — ламинин, — фибронектин, — тенасцин; VLA-4 — VCAM-1, — фибронектин; VLA-5 — фибронектин; VLA-6 — ламинин; VLA-9 — VCAM-1, — тенасцин; CD11a/CD18 — CAM-1, — ICAM-2; CD11 и CD18 — ICAM-1, — фибриноген, — фактор X, — C3bi; CD11c/CD18 — C3bi;  $\alpha_v\beta_3$  — витронектин (Lindbom & Werr, 2002).

Дефицит многих перечисленных компонентов ВКМ сочетается с иммуносупрессией (злокачественные новообразования, отсутствие способности к развитию реакций повышенной чувствительности), нарушениями организации соединительной ткани, а их гиперэкспрессия характерна для таких заболеваний, как ревматоидный артрит и атопия (см. Chiquet-Ehrismann & Tucker, 2004; Kuznetsova et al., 2004).

Следует подчеркнуть, что движение по адгезивной поверхности включает как адгезию, так и деадгезию и регулируется циклической сменой усиления и ослабления avidности адгезии, т.е. участием низкоавидной (легко обратимой) адгезии, элюции адгезивных рецепторов или протеолиза белков ВКМ. Деадгезия ПМН от витронектина регулируется

преходящим нарастанием концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  (Hendey et al., 1996). К тому же включение некоторых адгезивных молекул (в частности, интегрина  $\alpha_v\beta_3$ ) тормозит связывание лейкоцита (например, моноцита) с другими молекулами (ICAM-1) (Weerasinghe et al., 1998), процесс, который обозначают как взаимоперекрывание интегринов («integrin crosstalk»).

## Моноциты, макрофаги, дендритные клетки (ДК) и клетки Лангерганса (КЛ)

### Первичные адгезивные контакты и перекатывание

Наиболее изучен процесс мобилизации моноцитов. Первичные контакты этих клеток с эндотелием происходят под влиянием хемокинов CCL2, CXCL8 и CX3CL в условиях перекрывающегося действия представителей семейств селектинов, интегринов и Ig-подобных молекул (табл. 8). E-селектин вызывает слабую первичную адгезию к эндотелию, а также последующее их перекатывание по этой поверхности. Начальная адгезия к TNF- $\alpha$ -стимулированному эндотелию в условиях разделенного кровотока происходит посредством P-селектина. В ней может участвовать также L-селектин (Weber KSC et al., 1999).

### Остановка клеток

Далее моноциты немедленно останавливаются на иммобилизированной VCAM-1, причем в этих условиях подвижными остаются только немногие клетки (Kitayama J et al., 1997a). В процессе остановки принимает участие ряд хемокинов (CCL2, CCL5, CXCL1, CXCL11) и адгезивных молекул (табл. 8). Стойкая остановка моноцитов и аккумуляция уже прикрепившихся клеток происходит через L-селектин (Weber KSC et al., 1999).

### Адгезия

Моноциты способны прикрепляться к эндотелию и белкам ВКМ под воздействием хемокинов CC, CXС и  $\text{CX}_3\text{C}$  и множества адгезивных молекул (табл. 8). Если первый вид адгезии зависит от гемодинамики, то второй относительно стабилен (Yun et al., 1999).

Последствия адгезии моноцитов к разным субстратам или при помощи разных медиаторов имеет неодинаковые последствия. Адгезия линии моноцитов человека к VCAM-1 и E-селектину (они обильно представлены в очагах воспаления) или к фибронектину стимулирует образование эпидермального фактора роста, который играет ключевую роль в заживлении раны, тогда как адгезия через ICAM-1 или прикрепление к фибриногену не дает такого эффекта, а связывание моноцитов с ламинином через VLA-6 даже подавляет образование этого фактора роста (Mograbí et al., 1999).

Подобно другим лейкоцитам, моноциты, экспонированные с IFN- $\gamma$  и ЛПС, приобретают повышенную способность к связыванию с покоящимися или IL-1-стимулированными клетками эндотелия. Последние опосредуются CD18 и VLA-4. Адгезия моноцитов определяет их цитотоксичность для обоих видов эндотелия (Jonjic et al., 1992; табл. 8).

## Миграция

После начального контакта моноцитов с эндотелием, последний активируется через адгезивные молекулы для моноцитов — E-селектин, ICAM-1 и VCAM-1 (Ridley, 2001). Этот вид миграции зависит, главным образом, от CD11b/CD18 и CD47, но нуждается также в дополнительном привлечении интегринов CD29, которые в совокупности с другими молекулами семейства CD18 обеспечивают альтернативные механизмы миграции. В нормальных условиях спонтанная двунаправленная трансэндотелиальная миграция усиливается в присутствии CCL2. TNF- $\alpha$ -индуцированная стимуляция эпителия усиливает мобилизацию моноцитов к апикальной поверхности через поляризованную секрецию хемокинов и через повышение активности ICAM-1 и VCAM-1 (Rosseau et al., 2000; табл. 8).

Таблица 8

**Хемокины и адгезивные молекулы в мобилизации моноцитов (если специально не указано) и Мф в нормальные ткани, очаги воспаления, аллергии и формирования иммунного ответа**

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Начальные контакты и перекатывание	
Нестимулированный эндотелий и линии клеток	CCL2, CXCL8 (Gerszten et al., 1999); перекрывающиеся функции селектинов, интегринов и представителей семейства Ig- (Luscinskas et al., 1996)
Стимулированный эндотелий	Фракталкин CX <sub>3</sub> CL1-CX <sub>3</sub> CR1 (начальные контакты); CCL2 (хемотаксис) (Chapman et al., 2000); L- и P-селектины (начальные контакты), L-селектин, VLA-4 и CD11/CD18 (перекатывание) (Luscinskas et al., 1996)
Ламинин-8	Интегрины VLA-6 и CD18 (Pedraza et al., 2000)
Иммобилизированные CX <sub>3</sub> CL1 и VCAM-1	Kerfoot et al., 2003
Остановка	
Нестимулированный эндотелий	CCL2, CCL5 и CXCL11 (Gerszten et al., 2001; Ley, 2003); CD11b/CD18-ICAM-1; CD11c/CD18-ICAM-1; VLA-4-VCAM-1 (Panés & Granger, 1998)
Иммобилизированная VCAM-1	Kitayama et al., 1997a
Иммобилизированный P-селектин	Weyrich et al., 1995
Иммобилизированный E-селектин	CCL2, CXCL8 (Gerszten et al., 1999)
Стимулированный, воспаленный или травмированный эндотелий	CXCL1-CXCR2 (переход перекатывания в стойкую остановку, резистентную к кровотоку), L- или P-селектин, но не VLA-4 или CD18 (Luscinskas et al., 1996; Weber KSC et al., 1999); CX <sub>3</sub> CL1 (Umehara et al., 2001); CCL5-CCR1 (остановка), CCR5 (распластывание) (Weber C et al., 2001)
Адгезия	
Нестимулированный эндотелий	CCL2 и CXCL8 (Gerszten et al., 1999); CD11b/CD18 и CD47 (при участии VLA-4, -5, -6) (Rosseau et al., 2000); CX <sub>3</sub> CL1 (Goda et al., 2000); VCAM-1-VLA-4 (аннексин конкурирует с VCAM-1) (Solito et al., 2000)
Коллагены	Коллаген 1 (через CD11c/CD18) (Garnotel et al., 2000); КОЛ-8 (через VLA-6 и CD18) (Pedraza et al., 2000)
Стимулированный эндотелий	Растворимые CCL2 и CCL11, иммобилизованный CX <sub>3</sub> CL1 (Weber KSC et al., 1999; см. также Springer, 1994); L-селектин; CD18 and VCAM-1 (Spertini et al., 1992); L-селектин, P-селектин (в меньшей степени) (Luscinskas et al., 1996); CD18 и VLA-4 (Jonjic et al., 1992)
Заключение о регуляции начальных контактов, перекатывания, остановки и адгезии	Хемокины и рецепторы: CCL2, -5, -11, CXCL1, -8, -11, CX <sub>3</sub> CL1, CCR1, CXCR2, CX <sub>3</sub> CR1 Адгезивные молекулы: VLA-4, -5, -6; CD18; CD34, CD47, VCAM-1, GlyCAM, MAdCAM-1, E-, -L, P-селектины

Продолжение табл. 8

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Миграция	
Нестимулированный эндотелий и линии клеток	CCL2 (75% МОН) (Randolph & Furie, 1995); CCL2, CD11b/CD18, CD47 (дополнительное участие VLA-4, -5, -6) (Rosseau et al., 2000); интегрины CD29 и CD18- (альтернативный путь) (Rosseau et al., 2000); кооперация ICAM-1 и ICAM-2 с CD11a/CD18 (Shang & Issekutz, 1998); PECAM-1 (домен 1 и (или) 2) (Liao et al., 1995); CCL2, VCAM-1, VLA4 (ненаправленная латеральная миграция) (Weber & Springer, 1998)
Кожа	CCL3 (Didier et al., 1999; Lee SC et al., 2000)
ФБ человека	CD18, VLA-4 (спонтанная миграция); CD18, VLA-4, VLA5, CD11/CD18, VCAM-1 (C5a- или CCL2-индуцированная миграция) (Shang X-Z et al., 1998); VLA-4 и VLA-5 (CD11/CD18-независимая миграция) (Shang & Issekutz, 1997)
Нестимулированный монослой синовиальных ФБ	VLA-4, VLA-5, CD11a и CD11b/CD18, ICAM-1 (Shang & Issekutz, 1998)
ВКМ	PECAM-1 (домен 6) (Liao et al., 1995)
Стимулированный эндотелий и линии клеток	CCL2 (менее 50% МОН) (Randolph & Furie, 1995); CCR1, CCR5 (Weber C et al., 2001); VLA-4 или CD18, PECAM-1 (Luscinscas et al., 1996); (Weber KSC et al., 1999); CD11a/CD18 (Sandlg-et al., 1997); ECAM-1, CD11b (Eue et al., 2000); VCAM-1-VLA4 (альтернативный путь), CD11/CD18 (Shang X-Z et al., 1998)
Стимулированный эпителий	CCL2, CCL5; ICAM-1, VCAM-1, CD11a, CD11b, CD11c/CD18, VLA-4, -5, -6, CD47 (Rosseau et al., 2000)
Заключение о миграции в норме	Хемокины и рецепторы: CCL2, -3, -5, CCR1, -5. Адгезивные молекулы: VLA-4, -5, -6, CD18, CD47, ECAM-1; PECAM-1, VCAM-1, ICAM-1
Иммунный ответ, воспаление, травма	
Ранние атеросклеротические бляшки	VLA-4-VCAM-1 и ФИБ (подавление перекачивания и адгезия); CXCL1 (!) ,CXCL2, VLA-4, VCAM-1 (остановка) (Huo et al., 2000; 2001)
Травма эндотелия	CXC3CL1 (Umehara et al., 2001)
Миграция в очаг воспаления	VLA-4, CD18 (через ФИБ и VCAM-1 эндотелия) (Winn & Harlan, 1993); ICAM-1 и (или) L-селектин (Steeber et al., 1999); ICAM-1(Мф) (Pawankar et al., 1998); CXCL1-CXCR2 (остановка), CCL2 (миграция) (Zernecke et al., 2001)
Воспаленный эндотелий	PECAM-CD51/ CD61 (Weerasinghe et al., 1998); CCL2 (Palframan et al., 2001)
Инфекции	CD11a/CD18 VLA-4 (адгезия) (монослой КЭН, инфицированный <i>S. aureus</i> ) (Beekhuizen et al., 1997); CCL2, CCL3 и (или) CCL4 (инфекционное воспаление дыхательных путей) (Simecka, 1999)
Трансплантация	CXCL (ранняя стадия); CCL2 and CCL5 (хроническое повреждение) (см. DeVries et al., 2003); CXCR3-CXCL10 (Мф) (Agostini et al., 2001); CXCR3-CXCL10 (миграция Мф при пересадке легких человека) (Agostini et al., 2001)
Аллергия кожи	CCL2 (замедленная реакция) (Rand et al., 1996; Gordon, 2000); CCR2 (интраэпителиальные Мф) (de Boer et al., 2000); CCL2, CCL5, CCL22 (после аппликации аллергена) (Goebeler et al., 2001); ICAM-1 и CD11a (Ma J. et al., 1994); CCL13 (атопический дерматит) (Taha et al., 2000)
Ревматоидный артрит	Хемотаксический рецептор моноцита RP S19, C5a рецептор (Yamamoto T, 2000); ICAM-1 и VCAM-1 (IL-18-стимулированная адгезия к эндотелию) (Morel et al., 2001a)
Адьювантный артрит	VLA-4 или CD11a/CD18 (Birner et al., 2000)
ЭАЭ	VLA-4 (адгезия к воспаленным сосудам мозга) (Yednock et al., 1992); галектин-3, CD11b/CD18 (миграция Мф) (Reichert & Rotschenker, 1999); ICAM-1, VCAM-1, CCL2, CCL3 (Hofman et al., 2000)
Рана	E- и P-селектины (Мф) (Subramaniam et al., 1977); CR и FcR (хроническая рана) (Yager et al., 1977)
Травма и воспаление ЦНС	CCL2 (Glubinski et al., 1996); $\alpha_5\beta_2$ -интегрины (у крысы) (Mabon et al., 2000)
Заживление раны	CCL2 (Gillitzer & Goebeler, 2001); ICAM-1 (изолированно или в комбинации с L-селектином) (Мф) (Nagaoka et al., 2000)
Заключение о регуляции миграции клеток при патологии	Хемокины и рецепторы: CCL2, -3, -4, -5, CCL13, CXCL1, -2, -10, CXCL1, CXCR3. Адгезивные молекулы: VLA-4, CD18, CD51 CD61, ICAM-1, PECAM-1, VCAM-1, E- и P-селектины, CR, FcR

Трансмиграция моноцитов через монослой клеток эндотелия артерий, преактивированный IL-1, опосредуется CD11a/CD18-содержащими псевдоподиями, которые проникают между клетками монослоя. Края этого контакта содержат высокую концентрацию CD11a/CD18 и F-актина, что говорит о большой роли данных молекул в миграции. Контакт моноцитов и клеток эндотелия зависит также от VE-кадгерина и  $\alpha$ -катенина, которые сохраняют целостность эндотелия (Sandig et al., 1997; табл. 8).

Миграция моноцитов зависит от CCR1 (Lee SC et al., 2000). CCL3 действует в случае воспаления (Didier et al., 1999), а CCL2 важен для процесса миграции моноцитов в ткани при аллергии (табл. 8).

Интегрины обеспечивают также миграцию моноцитов через слой синовиальных фибробластов. К ним относятся VLA-4 и VLA-5, а также CD11a- и CD11b/CD18. При этом ICAM-1 выступает как основной лиганд CD11a/CD18, а ICAM-1- и ICAM-2-опосредуют миграцию через эндотелий. Однако обе эти молекулы не участвуют в CD11b-опосредованной миграции моноцитов через эндотелий (Shang & Issekutz, 1998; табл. 8). Эта картина резко отличается от миграции ПМН через синовиальные оболочки, которая зависит только от CD11b, а миграцию через эндотелий определяют как CD11a, так и CD11b (Smith et al., 1989; Gao & Issekutz, 1996). Указанные различия определяют специфичность миграции разных видов лейкоцитов.

Стимуляция эпителия и эндотелия со стороны различных факторов воспаления оказывает немалое влияние на процесс миграции. TNF- $\alpha$  вызывает в альвеолярном эпителии поляризованную апикальную секрецию хемокинов CCL2 и CCL5, а также усиление экспрессии ICAM-1 и VCAM-1, что сопровождается резким усилением трансэпителиальной миграции моноцитов в апикальном направлении. В этом участвуют множественные адгезивные молекулы: VLA-4,-5,-6, CD11a-, CD11b-, CD11c/CD18, интегрин-ассоциированный белок CD47 (IAP), а также ICAM-1, VCAM-1 и CD47 на моноцитах и матриксе эпителия. Напротив, спонтанная миграция через нестимулированный эндотелий преимущественно зависит от CD11b/CD18 и CD47 с некоторым дополнительным участием VLA-4,-5, и -6 (Rosseau et al., 2000). TNF- $\alpha$  стимулирует экспрессию хемокина CXCL1 (действуя через его рецептор CXCR2) и хемокина CCL2 на моноците. Если комплекс CXCL1-CXCR2 вызывает переход от перекаатывания к стойкой и резистентной к кровотоку остановке моноцитов на этом TNF- $\alpha$ -стимулированном монослое, то CCL2-CCR2 обеспечивает последующее распластывание и миграцию через эндотелий. Эта миграция характерна для кровотока, но редко также и для стаза и может нуждаться в диффузном градиенте CCL2. Правда, в статических условиях растворимые формы CCL2 и CCL11 способны усилить связывание моноцитов и эозинофилов, а растворимый хемокин CX3C вызывает миграцию моноцитов и лимфоцитов, в отличие от иммобилизированной его формы, участвующей в адгезии клеток. Следует заметить, что TNF- $\alpha$  может подавить CCL2-зависимую трансэндотелиальную миграцию моноцитов путем ингибции CCR2, который предстает критическим для миграции (Weber C et al., 1999).

Другими участниками миграции моноцитов являются белки ВКМ ламинин-1 и ламинин-8, которые поддерживают как спонтанный, так и стимулированный процесс, где другой ламинин — ламинин-10/11 выступает в качестве ингибитора (Pedraza et al., 2000). Как только моноциты пересекают эндотелиальный барьер, они дифференцируются в M $\phi$  и мигрируют в очаги воспаления (Ridley, 2001).

КЛ и ДК мигрируют из кожи при ослаблении экспрессии E-кадгерина и VLA-6 на фоне неизменной экспрессии CD11b and CD11c (Ban et al., 2000). После получения сигнала к созреванию ДК подвергаются переключению экспрессии рецепторов для провоспалительных цитокинов на экспрессию CCR7. Это позволяет им мигрировать в лимфоидные органы под действием агонистов CCR7 (Sozzani et al., 2000). Этот путь миграции ДК включает  $LTC_4$ -индуцированное усиление хемотаксиса на CCL19 (Robbani et al., 2000).

CCL3 привлекает предшественники ДК крови в очаги воспаления, а зрелые ДК мигрируют во вторичные лимфоидные органы под действием продукта Т-лимфоцитов (Yoneyama et al., 2001; табл. 8).

## Эозинофилы, базофилы и тучные клетки

### Начальные адгезивные контакты и перекатывание на субстрате

При использовании E-селектина в качестве субстрата, эозинофилы в меньшей степени, чем ПМН, вступают в начальный контакт с субстратом, но быстрее входят в стадию перекатывания, на фоне их слабой резистентности к деадгезии. Эти различия усиливаются в условиях разделенного кровотока, когда сравнительно немногие эозинофилы аккумуляруются на E-селектине (Kitayama et al., 1997a). В условиях кровотока эозинофилы вообще могут не перекатываться на клетках или поверхностях, покрытых E-селектином, но перекатывание возникает после снижения скорости кровотока (Sriramarao et al., 1996; табл. 9).

Перекатывание эозинофилов на TNF- $\alpha$ -стимулированном эндотелии в условиях кровотока в значительной степени определяется E-селектином, тогда как интегрины влияют на него не столь значительно (Ulfman et al., 1999).

Эозинофилы проявляют более высокую avidность по отношению к P-селектину. Для первичного контакта с субстратом они практически не нуждаются в L-селектине и только вторичный контакт протекает под его влиянием в совокупности с PSGL-1. Правда, эозинофилы быстро перемещаются по направлению к субстрату и тормозятся на нем через VCAM-1 (Kitayama et al., 1997a), хотя этот первичный контакт представляется кратковременным. P-селектин играет центральную роль в перекатывании эозинофилов, а VCAM-1 эндотелия способна обеспечить избирательную мобилизацию этих клеток. К наиболее активным эотоксинам относятся те, которые действуют через рецепторы, связанные с G белком, тогда как цитокины IL-3, IL-5 и GM-CSF участвуют преимущественно в пренесибиллизации эозинофилов (Collins et al., 1995).

Вообще в адгезии эозинофилов в стадии первичного контакта большую роль играет взаимодействие P-селектина с PSGL-1. Именно эта комбинация обеспечивает связывание эозинофилов с эндотелием, стимулированным Th2-цитокинами (IL-13- и IL-4), которые стимулируют экспрессию P-селектина, что в совокупности занимает большое место в патогенезе аллергических процессов (Woltmann et al., 2000; табл. 9).

Таблица 9

**Хемокины и адгезивные молекулы в мобилизации эозинофилов, базофилов (БАЗ) и тучных клеток (ТК) в нормальные ткани, очаги воспаления и формирования иммунного ответа**

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Первичные контакты и перекатывание	
Нестимулированный эндотелий и линии клеток	CCL11 (Collins et al., 1995), E-селектин (Sriramao et al., 1996; Kitayama et al., 1997a); P-селектин (I) (Collins et al., 1995; Giembycz & Lindsay, 1999); VCAM-1, интегрины VLA-4 и $\alpha_4\beta_1$ (Collins et al., 1995; Sriramarao et al., 2000)
Иммобилизированные ТЦ	P-селектин-PSGL-1 (McCarty et al., 2003)
ФИБ	Распластывание (VLA-4, CD11a/CD18, CD11b/CD18 (Laudanna et al., 1993))
Поверхности, покрытые VCAM-1	P-селектин (первичный контакт; деадгезия VCAM-1-опосредованного контакта предупреждается зотаксином CCL11); L-селектин (вторичный контакт) (Kitayama et al., 1997a).
Стимулированный эндотелий	P-селектин (первичный контакт; деадгезия VCAM-1-опосредованного контакта предупреждается зотаксином CCL11); L-селектин (вторичный контакт) (Kitayama et al., 1997a); P-селектин (перекатывание на венах мышцы мошонки) (Larbi et al., 2003)
Остановка	
Нестимулированный эндотелий	P- и E-селектины, VCAM-1 (Broide & Sriramarao, 2001); PSGL-1-P-селектин; VLA-4, VCAM-1 (Woltmann et al., 2000)
Стимулированный или воспаленный эндотелий	CCR3, VLA-4 (Kitayama et al., 1998); VCAM-1, VLA-4 (I) (немедленная остановка без предварительного перекатывания); CD18 (эффект замедленнее, чем вызванный VLA-4) (Kitayama et al., 1997a); L-селектин, интегрины CD29, PSGL (Broide & Sriramarao, 2001)
Адгезия	
Нестимулированный эндотелий	Эндотелиальные хемокины, CCR3, CCL11 и интегрины VLA-4 и CD18 (Kitayama et al., 1998); VLA-4-VCAM-1 (Yamamoto & Nagata, 1999); CD11b-ICAM-1; VLA-4-VCAM-1; CCR3 (через VLA-4 и CD18) (Giembycz & Lindsay, 1999); MAdCAM-1 и VCAM-1 (Sriramarao et al., 2000); VLA4-VCAM-1 (включая БАЗ) (Panés & Granger, 1988); C5a (Jagels et al., 2000); C3a и C5a (через VLA-4 и CD18) (DiScipio et al., 1999); ICAM-1, VCAM-1 (Broide & Sriramarao, 2001); CD11/CD18, ICAM-1, ELAM-1 (включая БАЗ) Kuan-Aung et al., 1991; Schleimer & Bochner, 1991)
Поверхности, покрытые VCAM-1	CCR3, CCL24 (деадгезия) (Tachimoto et al., 2000a)
Иммобилизированные ТЦ	CD18 (после CCL24-индуцированной стимуляции) (McCarty et al., 2003)
Иммобилизированный P-селектин	PSGL-1 (Edwards et al., 2000)
ЛАМ	VLA-6 (Tourkin et al., 1993)
Проточная камера	VCAM-1=VCAM-1 (Sriramao et al., 2000); CCL7 (БАЗ) (Hayashi et al., 1999)
ICAM-1	VLA-4 (Zhu XD et al., 1999)
Стимулированный эндотелий	Конституционально активные интегрины VLA-4 и $\alpha_4\beta_1$ , E-селектин (начальное прикрепление) (Ulfman et al., 1999); CD11/CD18, ICAM-1, ELAM-1 (Kuan-Aung et al., 1991; Schleimer & Bochner, 1991); GlyCAM-1, CD34, MAdCAM-1, L-, P- и E-селектины (включая БАЗ) (см. Springer, 1994); ELAM-1, ICAM-1 (Kyan-Aung et al., 1991); PSGL-1-P-селектин (Woltmann et al., 2000); P-селектин (адгезия к венам мошонки) (Larbi et al., 2003); P- и E-селектины (БАЗ периферической крови и крови пупочного канатика); VCAM-1 (Kepley et al., 2002)
CD4 Т-клетки	PSGL-1 и P-селектин (неактивированные ЭОЗ) (Woltmann et al., 2000); ICAM-3 и слабо-ICAM-1 (активированные клетки) (Douglas et al., 2000)
Заключение по обеспечению первичного контакта, перекатывания, остановки и адгезии в норме	Хемокины: CCL11, CCR3, CCL24 Адгезивные молекулы: интегрины CD18; $\alpha_4\beta_1$ ; VLA-4 и -6, P- и L-селектины; VCAM-1, ELAM-1, PSGL-1, GlyCAM-1, CD34, MAdCAM-1

Продолжение табл. 9

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Миграция	
Нестимулированный эндотелий и линии клеток	CXCR1, CXCL12 (TK) (Lin T-J et al., 2000;2001); CCL11 - CCL24 > CCL13 - CCL5 (Shahabuddin et al., 2000); CCR3 (Kitayama et al., 1998); CD18-ICAM-1 (Yamamoto & Nagata, 1999); CD29 и CD18 (Jagels et al., 1999); CD18 и CD49d (по направлению к C5a или PAF) (Kuijpers et al., 1993); CD11a/CD18-ICAM-1 и VLA-4-VCAM-1 (к зотаксину CCL11) (Jia et al., 1999)
Нестимулированный эпителий и линии клеток	CD11b (но не CD11a), VLA-4, ICAM-1 (Resnick et al., 1995)
Стимулированный эндотелий и линии клеток	CCL5 (Ebisawa et al., 1994); CCL26 (Cuvelier & Patel, 2001); интегрины CD18 (Yamamoto H et al., 1998; Jagels et al., 1999); C3a и C5a (через VLA-4 и CD11b) (DiScipio et al., 1999); CCL5, VLA-4 (Ebisawa et al., 1994); CCR3 (Shahabuddin et al., 2000); P-selectin (миграция в брюшную полость); P-селектин и VLA-4 (миграция в мышцу мошонки) (Larbi et al., 2003)
Кожа	C5a (ранняя миграция), CXCL8 (поздняя миграция) (Collins et al., 1993); CCL3, CCL11, LTb4 (через P-селектин) (Teixeira & Hellewell, 1998); CCL3 (Lee SC et al., 2000)
ФИБ	CCL11 (Fernvik et al., 2000); интегрины VLA-4 and -5 (Kuijpers et al., 1993); VLA-4 (по направлению к PAF) (Yoshikawa et al., 2002)
Витронектин и ламинин	CCL1 и CCL5 (нестимулированные МК); CCL1, -3, -5 и CXCL4 (IgE-стимулированные МК) (Taub et al., 1995); VLA-6 (через ламинин, миграция на PAF) (Yoshikawa et al., 2002)
Заключение о регуляции миграции в норме	Хемокины: CXCR1, CXCL12, CCL11, CCL24, CCL13, CCL5, CCR3, CCL5, CCL26, CXCL8, CCL1, CXCL4, CCL3. Адгезивные молекулы: интегрины CD29, CD18; ICAM-1, VCAM-1.
Иммунный ответ, воспаление, аллергия	
Перитонит	P- и L-селектины, ICAM-1 (Steeber et al., 1999; Giembycz & Lindsay, 1999)
Различные виды аллергии	CCL5, CCL11, CCL24, CCL3, CCL13 (кооперация с CD11b и VLA-4) (см. Giembycz & Lindsay, 1999); CCL11, CXCL8, CCL2, CCL3, CCL5, CCL13, CCL24 и C5a (см. Ponvert, 2000); E- и P-селектины, VLA-4 (немедленная чувствительность) (Teixeira & Hellewell, 1998); VLA-4 (замедленная чувствительность) (Teixeira & Hellewell, 1998); VLA-4, CD11b, ICAM-1 (пресенсибилизированные ЭОЗ) (Giembycz & Lindsay, 1999); P-селектин-PSGL (миграция БАЭ) (Taylor et al., 2000)
Повышенная реакция или инфекция кожи и дыхательных путей	CCR2 (МК) (de Boer et al., 2000; Gordon, 2000); CCR3 (включая БАЭ и МК) (Ma W et al., 2002; Zimmermann & Rothenberg, 2003; D'Ambrosio et al., 2003); CCR8 (D'Ambrosio et al., 2003); CCL11 (включая БАЭ и МК) (Giembycz & Lindsay, 1999; Zimmermann & Rothenberg, 2003; Gauvreau et al., 1999; Cheng G et al., 2001; D'Ambrosio et al., 2003); CCL5 (Gauvreau et al., 1999; Cheng G et al., 2001); CCL11 (Hanazawa et al., 2000; Teran, 2000; Wang et al., 2001); CCL12 (Teran, 2000); CXCL5, -7, -8, -10, -11; VCAM-1, (миграция) (Wang JM et al., 2000b; Wang SH et al., 2001; Webb et al., 2001; Wiley et al., 2001); взаимодействие CCR4/CCR10-CCL17/CCR10 и CCR3-CCL11 (Ying et al., 1995; Taha et al., 2000; D'Ambrosio et al., 2003); VLA-4 (см. Giembycz & Lindsay, 1999; Borchers et al., 2001); ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин (Braunstaahl et al., 2001); PSGL-1 (Borchers et al., 2001); VLA-4-CD11a/CD18 (мобилизация); VLA-4 только (TK) (Gascoigne et al., 2003); VLA-4 (I) (включая БАЭ и ЛИМ) (Sagara et al., 1997)
Хроническое воспаление, индуцированное эозинофилами	PSGL-P-селектин (перекатывание) (Wolfmann et al., 2000)
Эпителий	VLA-4, CD11b, ICAM-1 (пресенсибилизированные ЭОЗ) (Giembycz & Lindsay, 1999)
Немедленная чувствительность	CCL11, CXCL8, CCL2, CCL3, CCL5, CCL13, CCL24 и C5a (Ponvert, 2000); E- и P-селектины, VLA-4 (Teixeira & Hellewell, 1998)
ПЧЭТ	VLA-4 (Teixeira & Hellewell, 1998)
Атопический дерматит	Взаимодействие CCR4/CCR10-CCL17/CCR10 и CCR3-CCL11 (Ying et al., 1995; Taha et al., 2000; D'Ambrosio et al., 2003)
Ревматоидный артрит	Интегрин $\alpha_v\beta_3$ (TK) (Gibson et al., 2000)
Атопическая и неатопическая астма	CCL2, CCL4, CCL5, CCL7, CCL11, CCR2 (Ying et al., 1999); P-селектин-PSGL-1 и VLA-4-VCAM-1 (начальный контакт), CC хемокины (хемотаксис), VLA-4, PSGL-1, CCR3 (мобилизация) (Wardlaw, 2001)
Заживление раны	CCL2 (включая TK) (Trautmann et al., 2000; Gillitzer & Goebeler, 2001)

Окончание табл. 9

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Заключение о регуляции миграции клеток при патологии и формировании иммунного ответа	Хемокины и рецепторы: CCL2,-3,-4,-5,-7,-11,-12,-13,-17,-24, CXCL8,-10, CCR2,-3,-4-8,-10, Адгезивные молекулы: ICAM-1,-3; VCAM-2; E-, L-, P-селектины; интегрины VLA-4, $\alpha_4\beta_7$ , CD11a, CD11b

В то же время перекатывание эозинофилов на воспаленных посткапиллярных венулах почти в одинаковой степени зависит от L-селектина, PSGL-1 и интегрин VLA-4, хотя последний практически не участвует в перекатывании ПМН (Sriramarao et al., 1996; Kitayama et al., 1997a; Broide & Sriramarao, 2001). VLA-4 определяет также остановку этих клеток, а также их деадгезию и подавление аккумуляции (табл. 9).

Перекатывание и адгезия эозинофилов на VCAM-1 опосредуется VLA-4 и CD49/ $\beta_7$ -интегринами. При этом эозинофилы активно перекатываются, используя практически в одинаковой степени 2 и 7 домены VCAM-1. Активация CD29 интегрин эозинофилов не только сообщает им резистентность к деадгезии от VCAM-1 в условиях кровотока *in vitro*, но и приводит к стабильной остановке на IL- $\beta$ -стимулированных венулах *in vivo*. Перекатывание эозинофилов в условиях кровотока менее выражено на MAdCAM-1, чем на VCAM-1. Однако адгезия эозинофилов к обеим молекулам практически одинакова (Sriramarao et al., 2000).

Тучные клетки высоко чувствительны к внешним факторам, особенно вблизи микрососудов, где кровоток стимулирует базальное перекатывание этих клеток в посткапиллярных венулах путем стимуляции секреции гистамина (Kubes & Kanwar, 1994).

## Адгезия

Как было сказано, в норме VCAM-1 и MAdCAM-1 способны поддерживать прочную адгезию эозинофилов в условиях кровотока (Sriramarao et al., 2000). Покоящиеся эозинофилы преимущественно используют конституционально активные VLA-4 и CD49/ $\beta_7$ -интегрины для первоначального прикрепления к TNF- $\alpha$ -активированному эндотелию, где эти факторы действуют синергично с E-селектином (Ulfman et al., 1999). Адгезия эозинофилов к интактному эпителию верхних дыхательных путей человека опосредуется интегрин CD29 и CD18, тогда как в адгезии к активированному эпителию доминируют интегрин CD18 (Jagels et al., 1999) (табл. 9). Эозинофилы спонтанно прикрепляются к рекомбинантной VCAM-1 человека, тогда как адгезия к ICAM-1 нуждается в дополнительной стимуляции (например, со стороны GM-CSF). Взаимодействие интегрин VLA-4 с VCAM-1 играет критическую роль в прочной адгезии эозинофилов к эндотелию, однако последующая трансмиграция зависит от интегрин CD18 и ICAM-1 (Yamamoto & Nagata, 1999) (табл. 9).

Как и по отношению к ПМН, различные стимулы (PMA, IL-3, IL-5, GM-CSF и PAF) усиливают или ускоряют адгезию активированных ими эозинофилов. В случае GM-CSF этот эффект опосредуется CD18 без видимого участия CD11a, CD11c, VLA-4, ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 и LECAM. Адгезия всегда предшествует дегрануляции (Reimert et al., 1998).

IL-5-стимулированные эозинофилы прикрепляются к ICAM-1 посредством интегрин CD11b/CD18, который положительно регулируется этим цитокином. Интактные клетки

неспособны к данному виду адгезии, но обладают этой способностью в системе VCAM-1 — VLA (Zhu XD et al., 1999).

Адгезия эозинофилов к CD4<sup>+</sup> Т-клеткам минимальна при отсутствии активации, но повышается после стимуляции лимфоцитов со стороны РМА, что зависит от ICAM-3 и (в очень малой степени) от ICAM-1, хотя выработка эозинофилами лейкотриена LTC регулируется обеими молекулами (Douglas et al., 2000; табл. 9).

Влияние различных стимуляторов на адгезию эозинофилов реализуется через хемокины. Эндотелиальные хемокины способны активировать стабильную остановку эозинофилов, действуя через интегрины VLA-4 и CD18. ЭКПВ, стимулированные TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , секретируют хемоаттрактанты для эозинофилов, которые вызывают трансэндотелиальную миграцию, а также усиливают связывание эозинофилов с ICAM-1 и VCAM-1, что опосредуется рецептором CCR3. Этот рецептор и интегрин VLA-4 участвуют в остановке и аккумуляции эозинофилов в процессе их начального контакта с субстратом и предупреждают деадгезию этих клеток (Kitayama et al., 1998) (табл. 9). Хемокины и хемоаттрактанты (CCL5, CCL7, C5a), могут через рецепторы для хемокинов (CCR3) усиливать адгезию эозинофилов к таким молекулам, как VCAM-1, действуя через другие адгезивные факторы, в данном случае VLA-4 (Weber C., 2003).

Медиаторы повышенной чувствительности способны усиливать адгезию и миграцию эозинофилов по отношению к различным субстратам, включая ВКМ, в которой участвует активированный интегрин CD18 (Foster & Cunningham, 1998).

## Миграция

Миграция эозинофилов из костного мозга в кровь при воспалении регулируется преимущественно IL-5. Эти циркулирующие эозинофилы затем взаимодействуют с эндотелием в виде перекачивания, адгезии и трансмиграции. Адгезию вызывают IL-1, TNF и IL-4, которые поступают из очагов аллергического воспаления и вызывают экспрессию эндотелиальных адгезивных молекул. В желудочно-кишечном тракте лиганд CD49/ $\beta$ , эозинофилов взаимодействует с MAdCAM-1 эндотелия. Эозинофилы мобилизуются в ткани в направлении градиента хемотаксиса. Градиент образован преимущественно эотаксином CCL11, который выделяют мононуклеары крипт. Затем эозинофилы мигрируют в ворсинки, дегранулируются и повреждают ткани (Broide & Sriramarao, 2001; Rothenberg et al., 2001).

Миграция эозинофилов через нестимулированный эндотелий опосредуется несколькими факторами, имеющими неодинаковую активность: CCL24 > CCL13 ~ CCL5. Эффект обеспечивается участием CCR3, на долю которого приходится половина эозинофилов, мигрирующих в ткани. Активация эндотелия со стороны IL-1 $\beta$ , IL-5 или TNF- $\alpha$  усиливает миграцию и действует синергично с CCL11 и CCL5 (Shahabuddin et al., 2000) (табл. 9). CCL3 также является фактором хемотаксиса для эозинофилов (Lloyd CM et al., 1997).

Внутрикожное введение добровольцам CCL3, CXCL8 или CCL11 (в последнем случае также интраназальное введение больным аллергическим ринитом) вызывает локальную миграцию эозинофилов, которая может быть опосредована Р-селектином (Collins et al., 1993; Teixeira & Hellewell, 1998; Hanazawa et al., 2000).

Особая роль в аттракции и мобилизации эозинофилов принадлежит компонентам комплемента. С3а является избирательным селектином, который действует через

C3aR, положительно регулирует интегрины CD18, вызывает элюцию L-селектина, а также быструю и стойкую адгезию в посткапиллярных венулах (хотя и не приводит к последующей трансмиграции) и усиливает (наряду с C3a des arg) адгезию к цитокин-стимулированным линиям клеток (DiScipio et al., 1999; Giembycz & Lindsay, 1999; Jagels et al., 2000; табл. 9).

C5a активирует CD18b/CD18, CR3 и VLA-4, а также усиливает CD18-зависимую гомотипическую агрегацию эозинофилов и адгезию к фибронектину и бронхиальному эпителию, стимулирует продукцию CXCL8 и адгезию к цитокин-стимулированным клеткам и интактным клеткам эпителия и эндотелия, обеспечивает миграцию эозинофилов через эндотелий через CD18 и VLA-4, а также стимулирует миграцию в ответ на CCL5 и CCL7 (Kuijpers et al., 1993; Kitayama et al., 1997b; Giembycz & Lindsay, 1999; Jagels et al., 2000; табл. 9). Как C5a, так и C3a стимулируют CD18b/CD18- и VLA-4-зависимую миграцию эозинофилов через IL-1 $\beta$ -стимулированный эндотелий (DiScipio et al., 1999).

Интегрины VLA-4 и -5 опосредуют миграцию эозинофилов через фибронектин-содержащие субстраты, а VLA-2, -4, -5 и -6 вовлечены в миграцию этих клеток через эндотелий (Kuijpers et al., 1993) (табл. 9). Миграция пресенсибилизированных эозинофилов через эпителий кишечника в ответ на PAF зависит от VLA-4, CD11b и VCAM-1, тогда как та же миграция через IL-1-активированный эндотелий зависит от VLA-4 (Resnick et al., 1995; Ebisawa et al., 1994).

Некоторые цитокины, пресенсибилизирующие эозинофилы (IL-5, GM-CSF, IL-3) и обладающие хемокинетическими, но не хемотаксическими свойствами (Schröder & Mochizuki, 1999), способны усилить выработку CCL11. Такое же свойство имеет IL-5, который участвует в мобилизации и активации эозинофилов и усиливает их ответ на CCL11. Сочетание этого специфического хемокина с факторами, неспецифическими для эозинофилов (CCL3, CCL5 и CCL13), усиливает аккумуляцию этих клеток и их активацию в очагах аллергического воспаления (Lamkhioed et al., 1997). По эффекту в отношении трансэндотелиальной миграции эозинофилов активность CC хемокинов выглядят следующим образом: CCL11 > CCL13 ~ CCL5. Максимальный ответ на CCL11 и CCL24 превышает таковой на CCL5 или CCL13. Миграция эозинофилов через клетки эндотелия, стимулированные IL-1 $\beta$  или TNF- $\alpha$ , усиливается, особенно в присутствии CCL11, CCL5, CCL5, CCL11 и CCL13, что реализуется через CCR3 (Shahabuddin et al., 2000). CCL5-опосредованная миграция является CD18-зависимой (Ebisawa et al., 1994).

Миграция эозинофилов через цитокин-стимулированный эндотелий микрососудов легких изменяется в обратном соотношении с экспрессией VCAM-1 и с их VCAM-1-зависимой адгезией к эндотелию и протекает через интегрин VLA-4 ( $\alpha$ ). Наиболее интенсивную  $\beta_2$ -опосредованную миграцию эозинофилов наблюдали в случае IL-1 $\beta$ -стимулированного эндотелия (Yamamoto H et al., 1998).

Мобилизация эозинофилов в очаги аллергического воспаления кожи (табл. 9) состоит из нескольких стадий. Аллерген вызывает синтез и выделение цитокинов Т-клетками (Th2-цитокины IL-4, IL-5, IL-13) и тучными клетками (IL-4, IL-13, TNF- $\alpha$ ). IL-5 стимулирует миграцию эозинофилов из костного мозга, а IL-4 индуцирует синтез IgE, который активирует эозинофилы. Фибробласты кожи вырабатывают CCL11 только после стимуляции со стороны IL-4 и IL-13, что усиливается в присутствии TNF- $\alpha$ . Мигрирующие эозинофилы секретируют токсические продукты (катионный белок, нейротоксин и пероксидазу), которые вызывают повреждение тканей (Shröder & Mochizuki, 1999).

Кроме уже приведенных данных о стимулирующем эффекте цитокинов на миграцию эозинофилов, отметим способность IL-4-стимулированного монослоя ЭКПВ поддерживать трансмиграцию эозинофилов через положительную регуляцию CCL26, что имеет критическое значение (Cuvelier & Patel, 2001).

Медиаторы повышенной чувствительности, действуя через рецепторы гистамина H1-3, также вовлечены в начальное передвижение эозинофилов по направлению к стенкам эндотелия (Giembycz & Lindsay, 1999).

Базофилы, как и эозинофилы мигрируют в очаг воспаления в ответ на эотаксин CCL11 (Gutierrez-Ramos et al., 1999; табл. 9). Миграция тучных клеток через эндотелий опосредуется CXCL12 и сопровождается увеличением выработки CXCL8 (Lin T-J et al., 2000). Гаптотаксический ответ тучных клеток вызывают различные хемокины, фиксированные на белках ВКМ. При этом по отношению к нестимулированным тучным клеткам активны комплексы CCL1 и CCL5 с витронектином, фибронектином и, в меньшей степени, с ламинином. IgE-активированные тучные клетки мигрируют под действием CCL1, CCL5, CXCL4 и CCL3 на поверхности всех белков ВКМ, но не на коллагене-IV (Taub et al., 1995; табл. 9).

## Лимфоциты и естественные клетки-киллеры

### Первичные адгезивные контакты и перекатывание

В условиях кровотока лимфоциты перекатываются по капиллярам под влиянием P-селектина быстрее, чем гранулоциты (Abbitt & Nash, 2001) (табл. 10). VLA-4 поддерживает начальный контакт, перекатывание и спонтанную остановку нестимулированных T-клеток на иммобилизированной VCAM-1 в условиях кровотока. На этот процесс большое влияние оказывает выраженная изменчивость avidности VLA-4 под действием различных стимуляторов. Как низко-, так и высокоавидная молекула VLA-4 способна контролировать ранние контакты T-клеток с VCAM-1-несущим эндотелием еще до начала действия хемокинов и дополнительных интегринов. Низкоавидное взаимодействие VLA-4 и VCAM-1 приводит к ранним адгезивным контактам, тогда как высокоаффинное взаимодействие обеспечивает остановку перекатывающейся клетки, хотя не в состоянии обеспечить первичный контакт и перекатывание (Chen C et al., 1999). Таким образом, при наличии высокоаффинных рецепторов интегрина клетка может свободно циркулировать в кровотоке, будучи готовой к миграции в очаг воспаления после включения низкоаффинного взаимодействия, от которого зависят ранние адгезивные контакты (Carlos & Harlan, 1994). Примерно такую же роль играет низкая аффинность CD11a/CD18 (Sigal et al., 2000).

CD11a/CD18-опосредованное перекатывание лимфоцитов периферической крови нуждается в CXCL12 и ICAM-1 (Sigal et al., 2000). Перекатывание и стабильную остановку на активированном эндотелии способен инициировать интегрин VLA-4 ( $\alpha_4$ ) (Konstantopoulos et al., 1997; табл. 10). Кроме указанных молекул, перекатывание лимфоцитов зависит от взаимодействия MAdCAM-1 с интегрином CD49 $\beta_7$  (Kraal & Mebius, 1977).

Дестабилизацию перекатывания вызывают иммобилизованные хемокины, расположенные вблизи L-селектина (Grabovsky et al., 2002; табл. 10).

Таблица 10

**Хемокины и адгезивные молекулы в мобилизации лимфоцитов (если специально не указано), дендритных клеток (ДК) и естественных киллеров (ЕК) в нормальные ткани, очаги воспаления, аллергии и формирования иммунного ответа**

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Начальные контакты и перекатывание	
Нестимулированный эндотелий, клетки и линии клеток	CXCL8 (пре-В-ЛИМ мыши) (Haskell et al., 2000); VLA-4 (начальное перекатывание) (Konstantopoulos et al., 1997); L-селектин (начальные контакты и перекатывание) (Stein et al., 2000; van Zante et al., 2003); CD18-ICAM-1 (Kadono et al., 2002); L-селектин и VLA-4 (перекатывание в венах брыжейки и пейеровых бляшек) (Grayson et al., 2003); E- и P-селектины (ДК) (Robert et al., 1999); VLA-4, MAdCAM, VCAM-1 (Berlin et al., 1995), P-селектин тромбоцитов (начальные контакты и перекатывание ЕК (Sheikh et al., 2004); CXCL12 в условиях кровотока стимулирует перекатывание ЕК Т-клеток на VCAM-1 (Franitza et al., 2004)
P-селектин, фиксированный в капиллярах	Abbott & Nash, 2001
Поверхности, покрытые VCAM-1	VLA-4 (обратимые контакты и перекатывание) (Grabovsky et al., 2000)
Стимулированный эндотелий	VLA-4 (Thomsen et al., 2003); CD11a/CD18-ICAM-1 и VLA-4-VCAM-1 (Piccio et al., 2002); VLA-4 и VCAM-1 (контакты и перекатывание) (Alon et al., 1995)
Остановка	
Нестимулированный эндотелий	CXCL12, CCL19 и CCL21 (CD11a-опосредованная) (см. Weber C, 2003); CCL19 и CCL21 (Constantin et al., 2000; Ley K, 2003); CCL11-CCR3 (Tan JQ et al., 1999); VLA-4 (Konstantopoulos et al., 1997); CCR4, CCL17, CCL22-VCAM-1 (D'Ambrosio et al., 2002); CXCL12, CD11a/CD18 (Constantin et al., 2000); JAM-1-CD11a (Ostermann et al., 2002); CCL21 и CD11a/CD18 (Stein et al., 2000)
ICAM-1	CXCL12,-19, CCL21 (интактные Т-клетки); CCL20 (Т-клетки памяти) (Campbell JJ et al., 1998b)
Стимулированный или воспаленный эндотелий	CD47 (IAP) (конституциональная остановка через VLA-4-VCAM-1) (Ticchioni et al., 2001); CD11a/CD18-ICAM-1 и VLA-4-VCAM-1 (Piccio et al., 2002); CCL21 и CD18-ICAM-1 (в статических условиях), CCL21, ICAM-1 and CD18-L-selectin (в условиях перфузии) (Tangemann et al., 1998); CCR4, CCR6, CCL20 (Т-клетки памяти) (Fitzhugh et al., 2000); P-селектин тромбоцитов (на IL-12 и LT <sub>B4</sub> -продуцирующих атеросклеротических бляшках) (Sheikh et al., 2004)
Адгезия	
Нестимулированный эндотелий и линии клеток	CCL4 (Tanaka Y. et al., 1993); CD44 (первичная адгезия), VLA-4 (вторичная адгезия), VLA-4 и VCAM-1 (прочная адгезия) (Siegelman et al., 2000); CD11a/CD18-ICAM-1 (Ferrero et al., 1998); CD11a/CD18, ICAM-1-независимая (базальная адгезия, независимая от стимуляции) и CD11a/CD18- и ICAM-зависимая адгезия, которую усиливает стимуляция (Dustin & Springer, 1988); CH <sub>2</sub> CL1 (пре-В-клетки мыши; захват без перекатывания и деадгезии) (Haskell et al., 2000); CD11a/CD18 (ранняя TNF-α-индуцированная адгезия) (Thorlacius et al., 2000); CD11a/CD18, ICAM-1 (van Kooyk et al., 1994; van Kooyk & Figdor, 2000); CD103/β <sub>2</sub> (Strauch et al., 2001); CD49/β <sub>2</sub> (к ВЭВ) (Holzmann et al., 1989)
VAP-1	L-селектин и CD18 интегрины (преимущественно Т киллеры) (Salmi et al., 2000)
ICAM-1	CD11a/CD18 (Krauss & Altevogt, 1999; Sigal et al., 2000); CXCL12 стимулирует адгезию ЕК и ЕК Т-клеток к ICAM-1 (VLA-4-зависимую) и VCAM-1 (Franitza et al., 2004)
Нейроны гиппокампа	ICAM-1, CD11a/CD18 (Tian et al., 2000a)
Стимулированный эндотелий	GlyCAM-1, CD34, MAdCAM-1, L-, P- и E-селектины (см. Springer, 1994); CD18 и CD54 (Th1) (Kawai et al., 1999); P-селектин и VCAM-1 (первичная адгезия) (Konstantopoulos et al., 1997); VLA-4 (Miura et al., 1998); CD11a и CD49d (ЕК) (Zhang & Feng, 2000); CD11a/CD18, CCL6, CCL20 (Maki et al., 2002)
Иммобилизованный ФИБ и клетки CD34	VLA-5 (Wang LS et al., 2000)

Продолжение табл. 10

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Заключение по начальным контактам, перекачанию, остановке и адгезии клеток в норме	Хемокины и рецепторы: CCL4, -11, -17, -19, -20, -21; CXCL12; $CH_2CL_1$ , -8, -12; CCR3, -4, -6 Адгезивные молекулы: CD103/ $\beta_7$ , CD11a/CD18, VLA-4, VLA-5; VCAM-1, GlyCAM-1, MAdCAM-1, CD44, CD34, CD47 (IAP); CD49/ $\beta_7$ ; E-, L-, P-селектины; CD11a/CD18-ICAM-1 и VLA-4-VCAM-1; JAM-1
Миграция	
Нестимулированный эндотелий и линии клеток	PECAM-1 и, в меньшей степени, VCAM-1 (CD14 <sup>+</sup> CD34 <sup>+</sup> Т-клетки) (Ferrero et al., 1998); CD44, VLA-4, VCAM-1 (Т-клетки, стимулированные суперантигеном) (Siegelman et al., 2000); CD11a/CD18, ICAM-1 (миграция стимулированных Т-клеток через микрососуды сетчатки) (Xu H et al., 2003); JAM-1-CD11a (Ostermann et al., 2002); JAM-2 (!) (Johnson-Léger et al., 2002)
Стимулированный или воспаленный эндотелий	CXCL1, CXCL12 (Cinamon et al., 200b); комплексы CD49/ $\beta_7$ -MAdCAM-1 и $\alpha_5\beta_1$ -Е-КАД (специфичность обеспечивают CCL2, -7, -12, -20, -25 и CX3CL1) (см. Agace et al., 2000); Е-селектин, ICAM-1 и VCAM-1 (Т-клетки) (см. Pober et al., 2001); ICAM-1 (Steeber et al., 1999)
Кожа	Е-селектин и CCL3 (у человека) (Lee SC et al., 2000)
Расселение	CCL19, CCL21; CCR7 (рециркуляция) (интактные Т-клетки и Т-клетки памяти > В-клеток (Campbell et al., 1998a); CCR4 (Th кожи), CCR10 (Th эффорторы кожи) (Soler et al., 2003); CCR4-CCL17 (Т-клетки памяти кожи) (Reiss et al., 2001); CCR5-CCL5 (избирательная трансэндотелиальная миграция Th1) (Kawai et al., 1999); CXCL13 (клетки B1) (Ansel et al., 2002); CCL21 и CCL26 (поликлонально активированные ЕК периферической крови) (Finke & Acha-Orbea, 2001); CCL19, -21, -23 (активированные ЕК) (Robertson et al., 2000); активированные интегрины VLA-6 (В-плазмабласты) (Finke & Acha-Orbea, 2001); CD11a/CD18-ICAM-1 (специфическое взаимодействие) (Finke & Acha-Orbea, 2001); L-селектин-CD34, CD11a/CD18-ICAM-1, CCR7-CCL19/CCL21, а также CXCR4-CXCL12 (интактные Т- и В-клетки в ВЭВ) (Sallusto et al., 1998); CXCL8, CXCR8, CXCL1 (Babi et al., 1996); CXCL12, CXCR4, ICAM-1, VLA-4 (Peled et al., 2000); CD49/ $\beta_7$ гомофильное взаимодействие и взаимодействие с VCAM-1 и MAdCAM (мобилизация Т-клеток в слизистые оболочки через ВЭВ) (см. Kraal & Mebius, 1997); L-селектин, CCR7 (CD8 <sup>hi-15</sup> Т-клетки) (Weninger et al., 2001); Е-, Р- и L-селектины (расселение в кожу, но не висцеральные органы) (Erdmann et al., 2002); взаимодействие DARC с CXCL1, -5, CCL2, -5, -7 (Kashiwazaki et al., 2003); CXCL13 (остановка и миграция В-клеток) (Ebisuno et al., 2003); CCR7 (остановка) (Baekkevold et al., 2001); CD11a/CD18 (остановка) (Warnock et al., 1998); МПМ (Faveeuw et al., 2001); CD11a/CD18 and L-селектин (рециркуляция) (Li XP et al., 1996)
ВКМ	CCL5 и VLA-5 (ненаправленная миграция); VLA-5 (направленная миграция) (Franitz et al., 1999); CXCL12 (Pelletier et al., 2000)
Поверхности, покрытые VCAM-1	Интегрин $\alpha_5\beta_3$ (его связывание с PECAM-1 или с ВИТ регулирует скорость VLA-4-зависимого движения ЛИМ); (интегрин также ослабляет адгезию и побуждает Т-клетку к миграции (Imhof & Dunon, 1997)
Полиуглеводный фильтр	CD11b/CD18 (спонтанная миграция ЕК); CD11a/CD18 (IL-2-активированная миграция ЕК) ((Somersalo et al., 1992)
Заключение о миграции клеток в норме	Хемокины и рецепторы: CCL2, -3, -4, -5, -7, -10, -12, -19, -20, -21, -23, -25; CXCL1, -5, -12, -13; CX3CL1, -12; CCR4-7, CXCR4, CXCR8. Адгезивные молекулы: CD/ $\beta_7$ , CD103/ $\beta_7$ , CD51/CD61, VLA-4, -5, -6; CD11a/CD18; MAdCAM-1, PECAM-1, ICAM-1, VCAM-1, Е- и L-селектины, Е-КАД, МПМ; JAM-1 и -2
Иммунный ответ, аллергия, воспаление	
Взаимодействие Т- и В-клеток	MHC I and II, ICAM-1, ICAM-3, CD43, CD80, CD40L (MAST) ( см. Henz et al., 2001)
Контакт покоящихся ДК с Т-клетками	Взаимодействие ICAM-3 с CD11a/CD18, CD11c/CD18 и DC-SIGN (Geijtenbeek et al., 2000)
АПК	ICAM-1-CD11a/CD18 (Shibakagi et al., 1999); CCL22-CCR4 (контакт Т-клеток, престимулированных антигеном, с ДК) (Wu M et al., 2001)
HLA-C	CD11a/CD18 (начальная адгезия ЕК) (Burshtyn et al., 2000)
Миграция в дренирующие лимфатические узлы	CCL21 (Stein et al., 2000); CCR7, CCL21, CCL19 (миграция АПК/ДК) (Luster, 2002; Jung & Littman, 1999)

Продолжение табл. 10

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Миграция во вторичные лимфоидные органы	CCL19, CCL21 через CCR7 (T0 и В-клетки, миграция к ДК) (см. Dubois et al., 2001)
Формирование иммунного ответа (если специально не указано – миграция ЛИМ)	CCL11 (Gutierrez-Ramos et al., 1999); CCL18 (Kodelja et al., 1998); CXCL9 и -10 (IFN- $\alpha$ 2 $\alpha$ -стимулированные ДК); CXCR3 (аттракция CD8 Т-клеток) (Padovan et al., 2002); CXCL12-CXCR4; CCR7, CXCR4, CXCR5 (рециркуляция ЛИМ) (см. Campbell DJ et al., 2003); VCAM1 > ICAM-1 > MAdCAM-1 иммобилизованная молекула B7 (ко-стимуляция ДК) (Lehnert et al., 1998); CCL19 (сканирование ДК интактными Т-клетками) (Müller et al., 2002); CD11a/CD18 (LFA-1)-CD54 (ICAM-1) (начальный контакт); взаимодействие CCR4-CCL22; CCL4-CCL17, CD11a/CD18-CD102-ICAM-2; ICAM-3-CD11a/CD18; CCR7-CCL19; CD50-DC-SIGN; CD2-CD48, а также CD28CD80 (B7) (контакт TCR с APC, представляющими МНС-ассоциированный антиген) (Hubbard & Rothlein, 2000); CD11a/CD18-ICAM-1 (представление антигена В-клетками) (Moy & Brian, 1992); CXCL8, CCL2, ICAM-1, МНС-II (на клетках эндотелия, выступающих в качестве АПК) (Grevers & Sturm, 1997; Utreras et al., 2000); комплексы VLA-4-VCAM-1 and CD11a/CD18-ICAM-1 (ко-стимуляция Т-клеток) (van Seventer et al., 1991); CD11a/CD18-ICAM-1 (вовлечение TCR) (Miceli et al., 2001); CD11a/CD18-ICAM-1 (образование иммунологических синапсов) (Grakoui et al., 1999); ICAM-1; DC-SIGN-ICAM-3 (соединение Т-клеток с АПК перед распознаванием антигена) (Montoya et al., 2002; Geijtenbeek et al., 2000); CCL2-CCR2; CCL4-CCR5; CCL3-CCR1/5; CCL17-CCR3; CCL1-CCL2, CCL17, CXCL12 (миграция регуляторных Th <sup>1</sup> - <sup>10</sup> ) (Sebastiani et al., 2001); CCR3 через CCL5, -7, -8, -11, -13 и -24 (взаимодействие Th2 с ЭОЗ и БАЗ) (Sallusto et al., 1998); CXCR5, CXCL13, CCL13, -19-21 (мобилизация В-клеток и их серперация в В-зоны, аттракция и контакт с Т-клетками) (Dubois et al., 2001; Casamayor-Pallejà et al., 2002; Sallusto et al., 1998; Müller et al., 2002; Müller & Lipp, 2003); CCL19/CXCL12-CCR7 (серперация Т-клеток в Т-зоны) (Müller et al., 2002; Müller & Lipp, 2003); P- и E-селектины (Th1 cells) (Astrup et al., 1997); CCL2, -3, -5 (Т-клетки памяти); CXCL12 (интактные клетки и клетки памяти) (Ding ZQ et al., 2000); VLA-4 (обеспечивает протективный иммунитет кишечника) (Bell & Issekutz, 1993); CD11a/CD18-ICAM-3 (усиливает стабильный контакт CD11a/CD18-ICAM-1) (Bleijis et al., 2000); L-селектин и галектин-3 (Swarte et al., 1998); PECAM-1 (антиген-специфическая миграция Т-клеток в ЦНС) (Qing et al., 2001)
Трансплантация	CXCL11 (критическая роль в развитии ранних повреждений) CXCL9-11 (хроническая стадия) (см. DeVries et al., 2003); CXCL9, CXCL10 (Koga et al., 1999; Ming et al., 2003); CCL5, ICAM-1 и VCAM-1 (Park SY et al., 2000; Pattison et al., 1994); L-селектин (начало острого отторжения почки) (Kirveskari et al., 2000); CXCL9, CXCL1, CXCR3 (Watarai et al., 2000; Meyer et al., 2001; Morita et al., 2001), L- и P-селектины, ICAM-1 (Steeber et al., 1999; Tang ML et al., 1997); CCR5 and CD49/ $\beta_7$ -MAdCAM-1 (реакция трансплантата против хозяина у мыши) (Murai et al., 2003)
Мобилизация клеток в очаги воспаления или миграция через воспаленный эндотелий	CXCL14 (В-клетки) (Sleeman et al., 2000); CCL19 (мобилизация ДК из эпидермиса в лимфатические сосуды) (см. Randolph, 2001); CXCL12 и CCL19-21 (В-клетки) (Dubois et al., 2001); $\alpha_5\beta_3$ (захват апоптических клеток) (Albert et al., 1998); CCL3 (DC) (Yoneyama et al., 2001); CXCL14 (В-клетки) (Sleeman et al., 2000); CCL5, CCL2, CXCL10, CCR1, CCR2, CCR5, CXCR3, ICAM-1, CD11a/CD18, CD11b/CD18, VLA-4 (при вирусной инфекции) (Thomsen et al., 2003); CXCL1, CCL3, JE, ICAM-1 (индукция суперантигеном стафилококка) (Tessier et al., 1998); VLA-4 (перекатывание и адгезия) (Thatte et al., 2001); CCL2, CCL3 и (или) CCL4 (респираторная инфекция, вызванная микоплазмой) (Simecka, 1999); CD11a/CD18 (миграция при ЭАЭ) (Laschinger et al., 2002)
Воспаление эпидермиса	VCAM-1 (миграция КАД-связывающих CD49/ $\beta_7$ * Т-клеток (Pober et al., 2001); VLA-4 (Issekutz, 1991)
Аллергический дерматит	VCAM-1 и ELAM-1 (начало заболевания) (Brasch & Sterry, 1992); CXCL9, -10, -11, CCL5, -19 (через CXCR3 Т-клеток) (Klunker et al., 2003); CXCL9, -10, -11, CCL2, -4 (Т-клетки, субпопуляция 1); CCL1, -11, -17, -22 (субпопуляция 2); CCR8-CCL1 и CCL2, 04, -17 (регуляторные Т-клетки) (Sebastiani et al., 2002); ICAM-3-CD11a/CD18 (взаимодействие КЛ с ЛИМ и модификация антигена) (см. Kondo & Sauder, 1995); CD11a/CD18 и ICAM-1 (расселение активированных Т-клеток в ткани, контактировавшие с антигеном) (Kalish et al., 1991); CCL2, -5, -17, -18, -22 (у человека); CCL2, -3, CXCL10, CCR3 (у мыши) (после нанесения антигена) (Goebeler et al., 2001; Hapartzoumian et al., 1999); VCAM-1 ELAM-1 (вскоре после нанесения антигена) (Brasch & Sterry, 1992); ICAM-1 (Lewis et al., 1989)
Атопический дерматит	CCL27, CCL5 (начальная стадия) (Leung, 1995); ICAM-1 КЦ и эпидермоцитов (миграция Т-клеток) (Lewis et al., 1989); CCL20, CCR6 (Nakayama et al., 2001); CCL5-CCR3 (миграция Th2 на ранней стадии и Th1 в хронической стадии) (Homey & Zlotnik, 1999)

Окончание табл. 10

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Астма и сходные заболевания	CCR3-CCL11 (начальная миграция антиген-специфических Th2) и CCR4-CCL22 (миграция после полного курса введения антигена) (Gonzalo et al., 1998, 1999; Lloyd et al., 2000); VLA-4, PSGL-1 (включая миграцию ЭОЗ) (Borchers et al., 2001); CD11a- и CD11b/CD18 (Gascoigne et al., 2003)
Разные виды замедленной чувствительности	VLA-4 и CD11a/CD18 (Issekutz TB, 1993); $\alpha_v\beta_3$ (адгезия Th1 к ВКМ), CCL1, CCL2 (адгезия Th2) (см. D'Ambrosio et al., 2000); CD11a/CD18 и ICAM-1 (у мыши) (Scheynius et al., 1996); CCL2 (Rand et al., 1996); CCR4, CCL17, E-селектин (Reiss et al., 2001); E- и L-селектины, VCAM-1 (Silber et al., 1994); CCL4 (миграция Т-клеток при замедленной чувствительности у мыши) (Wang H-W et al., 1998)
Ревматоидный артрит	CXCL12-ICAM-1 (Т-клетки) (Szekanecz et al., 2003); CXCL12-CCR4 и VLA-4-VCAM-1 (CD4 и CD8 Т-клетки) (Bradfield et al., 2003)
Аутоиммунные процессы	CXCR3 (Th1) (болезнь Крона); CCR3 (CD4+ Т-клетки) (язвенный колит) (см. D'Ambrosio et al., 2003); CCL5 (миграция специфических аутореактивных клеток), CCL2 (миграция специфических CD4+ CD25+ Т-регуляторов при экспериментальном аутоиммунном тиреоидите) (Goulvestre et al., 2002)
Аноксия-реоксигенация ЭКПВ	CD11a/CD18, VLA-4, ICAM-1, или VCAM-1 (Kokura et al., 2000)
Хроническая венозная недостаточность	CD11a/CD18 и VLA-4 (Peschen et al., 1999)
Хронический гепатит	MAdCAM-1, VLA-4 (адгезия перекатывания) (Grant et al., 2001)
Заживление раны	CCL2 (начальное), CXCL10, CXCL9, CCL22, CCL2 (после 4 дня) (см. Gillitzer & Goebeler, 2001)
Заключение о регуляции миграции клеток при патологии и формировании иммунного ответа	Хемокины и рецепторы: CCL1-8, -11, -12, -13, -17-21, 24, 27, JE; CXCL1, 8-14; CCR1-8; CXCR3, -4, -5. Адгезивные молекулы: $\alpha_v\beta_3$ ; CD11a/CD18, CD11b/CD18, VLA-4; ICAM-1, ICAM-3, ELAM-1; PECAM-1; VCAM-1; MAdCAM; E- и L-селектины, PSGL-1; галектин-3.

## Адгезия

Лимфоциты прикрепляются преимущественно к специализированным клеткам эндотелия посткапиллярных вен лимфатических узлов. Изменения этого эндотелия под действием различных факторов могут вызвать миграцию лимфоцитов, но играют куда меньшую роль в миграции ПМН и моноцитов (Harlan, 1985).

Прочная адгезия Т-клеток после начального контакта и перекатывания на высоких клетках эндотелия, опосредованных L-селектином, нуждается в быстрой положительной регуляции интегрина CD11a/CD18, что осуществляет хемокин CCL21, обеспечивая, таким образом, мобилизацию лимфоцитов в дренирующие лимфатические узлы. Десенсибилизация этого хемокина блокирует адгезию (Stein et al., 2000). Сам L-селектин стимулирует CXCL12-CXCR4- и CD11a/CD18-опосредованную адгезию и трансэндотелиальную миграцию лимфоцитов (Ding et al., 2003). В адгезии Т-клеток участвует другой хемокин, зотаксин CCL11, который вызывает хемотаксис и адгезию этих клеток через CCR3, а в комбинации с IL-2 и IL-4 усиливает экспрессию ICAM-1 и интегринов CD29, CD49a и CD49b на Т-клетках. В результате адгезия и направленная миграция этих клеток в очаг воспаления происходят параллельно с мобилизацией эозинофилов и базофилов (Tan JQ et al., 1999; табл. 10).

Стимулированные Т-клетки несут «активационные антигены» МНС-II (HLA-DR), CD25, CD69, а также интегрины. Последние усиливают связывание Т-клеток с эндоте-

лием и другими клетками, что исключительно важно для стабилизации слабого (селектин-зависимого) взаимодействия с эндотелием (Schötteldreier et al., 2001). Антигены МНС участвуют в образовании иммунологических синапсов совместно с CD11a/CD18-VCAM-1 (Bromley & Dustin, 2002; см. главу 4).

Адгезия лимфоцитов к эндотелию зависит от экспрессии CD11a/CD18, которая может быть как конституциональной (то есть ICAM-1- и цитокин-независимой), так и цитокин-стимулированной и ICAM-1-зависимой (Dustin & Springer, 1988). Первичная адгезия Т-клеток к ЭКПВ может быть опосредована Р-селектином эндотелия и VCAM-1 или ICAM-1 (Konstantopoulos et al., 1997; табл.10)

Интегрин VLA-4 регулирует адгезию лимфоцитов в посткапиллярных венах, которая также зависит от интегринов (Miura et al., 1998). Молекула CD47 (IAP) участвует в конституциональной остановке Т-клеток на воспаленном эндотелии посредством положительной регуляции VLA-4 как компонента связки VLA-4-VCAM-1 (Ticchioni et al., 2001) (табл.10). Избирательная адгезия Т-клеток осуществляется через взаимодействие их интегрин CD103/ $\beta_7$ , с лигандом на эпителии (Е-кадерином). Клетки эпителия используют для адгезии лимфоцитов также лимфоцито-эндотелиальную адгезивную молекулу LEEP-CAM (Agace et al., 2000), а адгезия активированных Т-клеток дополнительно регулируется молекулами CD44, VCAM-1 и VAP-1 (Siegelman et al., 2000; Salmi et al., 2000; Blass et al., 2001) (табл.10). Интересно, что связывание VLA-4 инициирует CD11a-опосредованную адгезию Т-клеток, а сама молекула CD11a подавляет связывание VLA-4 с лигандом (см. Weber C, 2003).

*Цитокины усиливают экспрессию адгезивных молекул и адгезию лимфоцитов, а также естественных киллеров. Такими свойствами обладает TNF- $\alpha$  по отношению к CD11a/CD18, E-селектину и VCAM-1 (Thorlacijs et al., 2000) и IL-11 по отношению к VLA-5 (Wang LS et al., 2000; табл.10).*

## Миграция

В соответствии с правилом локального кодирования, органо-специфическая миграция лимфоцитов может быть представлена следующим образом (Springer, 1994) (табл. 10 и 11). Первый этап мобилизации — начальные контакты плавающих лимфоцитов со стенками сосудов и лабильная адгезия перекачивания — определяется селектинами. Начальный контакт сближает лимфоциты с хемоаттрактантами, которые выделяются эндотелием и прикрепляются к нему, тем самым стимулируя адгезивность интегринов. Последние связываются с представителями Ig-семейства адгезивных молекул на эндотелии и, усиливая адгезию, приводят к остановке лимфоцитов. Эти клетки получают сигнал от хемоаттрактантов. Затем под влиянием интегринов они пересекают эндотелий и проникают в ткани. Ключевой момент всей цепи событий состоит в том, что ее участники действуют на лимфоцит последовательно, но не параллельно.

Таблица 11

**Трехэтапное локальное кодирование в процессе  
взаимодействия лимфоцита с эндотелием**

Кровеносные сосуды	Экспрессия адгезивных молекул					
	Этап 1		Этап 2		Этап 3	
	лимфоциты	эндотелий	лимфоциты	эндотелий	лимфоциты	эндотелий
ВЭВ лимфатических узлов и пейеровых бляшек	L-селектин	CD34	G $\alpha_1$ -ассоциированный рецептор	Неидентифицированный хемоаттрактант	CD11a/CD18	ICAM-1 и -2
	L-селектин	MAdCAM-1, CD34?	G $\alpha_1$ -ассоциированный рецептор	Неидентифицированный хемоаттрактант	CD49/ $\beta_1$ , CD11a/CD18	MAdCAM-1 ICAM-1 и -2
Сосуды кожи	CLA-1	E-селектин	G $\alpha_1$ -ассоциированный рецептор	CCL2?	VLA-4 CD1a/CD18	VCAM-1, ICAM-1 и -2
Сосуды кишечника	L-селектин	MAdCAM-1, CD34?	G $\alpha_1$ -ассоциированный рецептор	CCL2	CD49/ $\beta_1$	MAdCAM-1

По данным Springer, 1994

Лимфоциты мигрируют через клетки эпителия под действием связок CD49/ $\beta_1$ -MAdCAM-1 и CD103/ $\beta_1$ -е-кадерин. Специфичность взаимодействия Т-клеток с эндотелием определяется конституциональной экспрессией хемоаттрактантов на эпителии: CCL2, -7 и -12 на толстом кишечнике; CCL25 в тимусе; CCL27 в коже и CCL12 в половых органах. Клетки эпителия несут все эти хемокины одновременно. После стимуляции эпителии способны дополнительно экспрессировать Т-специфические хемокины CCL5, CCL11, CCL13, CXCL9 и CXCL10 (см. Agace et al., 2000) (табл.10). При этом трансэндотелиальную миграцию определяют такие факторы, как физиологический стресс в условиях разделенного кровотока, интегрины, интактный скелет Т-клетки и хемокины, но совсем не градиент хемоаттрактанта (Cinamon et al., 2001b). После миграции лимфоциты контактируют с белками ВКМ через интегрины CD49 (Schötteldreier et al., 2001).

Лимфоциты периферической крови аккумулируются на монослой TNF- $\alpha$ -активированных ЭКПВ, причем CXCL12 на монослой не только запускает интегрин-опосредованную адгезию, но также и распластывание почти всех остановленных лимфоцитов, которые начинают медленно передвигаться по этой поверхности, причем ни распластывание, ни передвижение не соответствуют направлению перфузии. Через 2-3 мин. от начала передвижения лимфоциты необратимо перемещаются под монослой. При оптимальном воздействии хемокина около 60% первоначально аккумулированных лимфоцитов оказываются мигрировавшими под монослой через 20 мин. (Cinamon et al., 2001a).

Лимфоциты периферической крови должны быть активированы до начала миграции на воспалительные хемокины, лишённые способности действовать на покоящиеся клетки

(Moser & Loetscher, 2001). TNF- $\alpha$ , который сам по себе не обладает ни проадгезивными, ни промиграционными свойствами, может действовать как проадгезивный цитокин на Т-клетки после их контакта с CXCL12 и CCL5. Такой эффект со стороны IL-2 (в отношении остановки клеток, преинкубированных с CCL5) отсутствует, что говорит о специфичности действия цитокинов (Frantiza et al., 2000).

В миграции лимфоцитов активно участвуют и другие хемокины (табл.10). Усиление трансэндотелиальной миграции Th1 после CD18- и CD54-индуцированной адгезии обеспечивается взаимодействием CCR5 этих клеток с CCL5 эндотелия (Kawai et al., 1999). Миграция Th2 клеток регулируется эотаксином CCL11 и это представляется ключевым механизмом аллергических реакций в смысле усиления последующей Th2-зависимой мобилизации эффекторов аллергии (эозинофилов, базофилов и тучных клеток) (Gutierrez-Ramos et al., 1999). CCL2, CCL3 и CCL5 вызывают трансэндотелиальную миграцию Т-клеток памяти, что выглядит независимым от стимуляции экспрессии эндотелиальных адгезивных молекул под действием TNF- $\alpha$  и IL-1, тогда как CXCL12 вызывает миграцию также интактных Т-клеток (Ding et al., 2000; табл.10).

Хемокинез Т-клеток в ВКМ, стимулируемый IL-2 или CCL5, обычно предшествует направленной миграции по направлению градиента и предполагает участие интегринов CD49, VLA-4 (который также регулирует хемокинез) и VLA-5 и, в меньшей степени, VLA-2 и VLA-6 (Frantiza et al., 1999; табл. 10).

Предполагают наличие двух принципиальных уровней участия интегринов CD49 в экстравазации лимфоцитов (Bell & Issekutz, 1993): (1) обеспечение адгезии к эндотелию и физиологическое расселение покоящихся клеток в лимфоидные ткани кишечника, и (2) собственно адгезия лимфоцитов, которая делает их восприимчивыми к действию цитокинов (IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ), что обеспечивает развитие неконституциональных реакций. Комбинация VLA-4-VCAM-1 сама по себе способна обеспечить эффективный захват гемопоэтических клеток костного мозга. В случае нарушения этой функции в дело вступают синергетические пути (например, опосредованные селектинами или интегринными CD18) (Papaunopoulou et al., 2001).

В случае специфического иммунного ответа (см. табл. 10 и главу 4) или воспаления лимфоциты CD4 экспрессируют CD40L и OX40, что придает им способность распознавать антиген, представляемый ДК. Эти CD4 клетки экспрессируют IL-4 и CXCR5 и мигрируют в В-фолликулы, а при наличии воспалительных хемокинов поступают в кровь и оттуда в ткани, где стимуляция цитокинами (IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ) или ЛПС вызывает усиление экспрессии Е-селектина, VCAM-1 и ICAM-1. Это резко усиливает адгезию активированных лимфоцитов и их миграцию в очаг воспаления (Lane, 2000; Omari & Dorovini-Zis, 2003).

Взаимодействие лимфоцитов с эндотелием через интегрин  $\alpha_v\beta_3$  уменьшает адгезию и стимулирует VLA-4-опосредованное передвижение в направлении VCAM-1, высокое представительство которой типично для воспаленного эндотелия. Так кооперация  $\alpha_v\beta_3$  и VLA-4 обеспечивает миграцию лимфоцитов в очаг воспаления (Imhof et al., 1997; Imhof & Dunon, 1997; табл.10). Миграция лимфоцитов в очаги воспаления (в том числе вызванного ЛПС или введением цитокинов) также опосредуется VLA-4. То же имеет место в случае миграции антиген-стимулированных лимфобластов в лимфатические узлы и пейеровы бляшки (Issekutz B, 1991; табл. 10).

Адгезия и миграция естественных киллеров через фильтры регулируется преимущественно интегринром CD11b/CD18, но после стимуляции со стороны IL-2 в процесс включается CD11a/CD18 как главный участник миграции (Somersalo et al., 1992; табл.10).

Следует сказать, что эндотелиальные клетки, партнеры лейкоцитов по воспалению, служат не только каркасом, но играют активную роль, усиливая миграцию клеток. VCAM-1-опосредуемые сигналы активируют НАДФ оксидазу, которая требуется для миграции лимфоцитов. Ингибирующий эффект TGF- $\beta$ 1 и IFN- $\gamma$  в отношении миграции частично связан именно с этим путем, механизм которого заключается в том, что выделяющиеся НАДФ-зависимые РМК реструктурируют актин эндотелиальных клеток, которые сокращаются и образуют как бы ворота для миграции лимфоцитов, после чего целостность эндотелия немедленно восстанавливается (Matheny et al., 2000; см. также Cook-Mills, 2002).

Разберем отдельно роль цитокинов и адгезивных молекул в процессе расселения лимфоцитов — явления, чрезвычайно важного для развития воспаления и иммунного ответа (табл. 10). Расселение, как и классическая миграция, есть сложный процесс, обладающий тканевой специфичностью (Campbell & Butcher, 2000; табл. 12). В нем участвуют три независимые системы лимфоцито-эндотелиального распознавания, которые обеспечивают направленное движение лимфоцитов в периферические лимфатические узлы, мукозные лимфоидные органы и очаги воспаления. Ткане-специфические антигены, которые участвуют в расселении (сосудистые адрессины), представлены по органу- или тканеспецифическому типу клеточными или внеклеточными элементами и имеют широкое распространение. Именно эти элементы дают сигнал для расселения (Streeter et al., 1988), который определяется различными хемокинами.

CXCL8 избирательно участвует в миграции CLA<sup>+</sup> Т-клеток через активированный монослой эпителиальных клеток, а также в трансэндотелиальной миграции (Babi et al., 1996). Расселение Т- и В-клеток регулируется другим хемокином, CXCL13 (см. Sedgwick et al., 2000).

Рецепторами расселения центральных Т-клеток памяти в лимфатические узлы являются CCR7 и CD62L (Lanzavecchia & Sallusto, 2000), тогда как миграция хелперов Th1 преимущественно зависит от Р- и Е-селектинов (Austrup et al., 1997; табл.10).

Расселение проявляет известные предпочтения. Так, Т-клетки прикрепляются главным образом к высокому эндотелию венул периферических лимфатических узлов, а В-клетки — к венам пейеровых бляшек и, в меньшей степени, лимфатических узлов. Перекачивание регулируется селектинами, стойкая адгезия — хемокинами и интегринами, а диапедез — хемоаттрактантами и активированными интегринами. Перекачивание вообще предстает гетерогенным явлением: в периферических лимфатических узлах оно зависит от комбинаций L-селектин–Gly-CAM-1, L-селектин–CD34 и L-селектин–sgp200, в пейеровых бляшках — от CD49/ $\beta$ , –MAdCAM-1 и L-селектин–MAdCAM-1, а в очагах воспаления — от VLA-4–VCAM-1, CD44–гиалуронат, Е-селектин–ESL-1, Р-селектин–PSGL-1, L-селектин–sLex? и VAP-1–неизвестный партнер (Kraal & Mebius, 1997; табл. 10). В расселении В-плазмбластов интегрин VLA-6 играют центральную роль, тогда как в расселении

Таблица 12

**Взаимодействие адгезивных молекул и хемокинов и их рецепторами  
в ткане-специфическом расселении лимфоцитов через ВЭВ**

Локализация процесса	Тип клеток	Стадии процесса и его регуляторы (связки лиганд-рецептор)				
		Начальные контакты через рецепторы микроворсинок и перекатывание	Активация	Обратимая остановка	Диapedез	Передвижение в микроокружении внутри органа
Периферические лимфатические узлы	Интактные Т-клетки	L-селектин-PNAd	CCR7-CCL21	CD11a/CD18-ICAM-1	CCR7-CCL19?	CXCR5-CXCL13; CCR7-CCL4
	Интактные В-клетки	L-селектин-PNAd	?-?	CD11a/CD18-ICAM-1	CCR7-CCL19?	CXCR5-CXCL13
Воспаленная кожа	Т-клетки памяти кожи	CLA-E-селектин; VLA-4-VCAM-1?	CCR4-CCL17	CD11a/CD18-ICAM-1; VLA-4-VCAM-1	CCR7-CCL27	CCR7-CCL27
Собственная пластинка тонкого кишечника	Т-клетки памяти кишечника	CD49/ $\beta_7$ -MAdCAM-1	CCR9-CCL25?	CD11a/CD18-ICAM-1; CD49/ $\beta_7$ -MAdCAM-1	CCR8-CCL25?	CCR9-CCL25?

Т-клеток она принадлежит специфическому взаимодействию CD11a/CD18 с ICAM-1 (Finke & Acha-Orbea, 2001; табл. 10). Предшественники гемопоэтических клеток мигрируют посредством CD11a/CD18 и VLA-5 (Asaumi et al., 2001), а поликлонально активированные ЕК периферической крови — под действием CCL19 и CCL21 (Robertson et al., 2000; табл. 10).

## Тромбоциты

Активация тромбоцитов в процессе их мобилизации подобна тем двуфазным изменениям, которые характерны для взаимодействия лейкоцитов с эндотелием: (1) тромбоциты прикрепляются к эндотелию через их интегрин VLA-2 и контррецептор коллагена; (2) тромбоциты активируются через связь их Fc $\gamma$  цепи с Fc $\gamma$ R коллагена (Watson & Gibbins, 1998).

## Начальный контакт, перекачивание и остановка клеток

Эти начальные процессы взаимодействия тромбоцитов с субстратом контролируются фактором фон Виллебранда, интегрином CD51/CD61, P-селектином и PSGL-1 (табл. 13).

Процесс, важный для тромбоцитов — агрегация, которая участвует в тромбообразовании — зависит от взаимодействия их рецепторов CXCR4 или CCR4 с хемокинами CXCL12 (секретируемым эндотелием) и CCL17 и CCL22 (секретируемыми моноцитами/Мф) (Gear & Camerini, 2003; табл.13). Агрегация тромбоцитов усиливается взаимодействием PSGL-1 лейкоцитов с P-селектином тромбоцитов (Faraday et al., 2001), а эластаза ПМН стимулирует фибриноген-связывающую активность интегрин CD51/CD61 (Trumel et al., 2000).

Стойкая остановка определяется взаимодействием CCR1, CXCR3 и CXCR2 тромбоцита с CCL5, CCL1 и CXCL10 субстрата, а распластывание регулируется комбинациями CCR1-CCL5 и CXCR4-CXCL12 (Weber C., 2003).

## Адгезия и трансмиграция

Адгезия тромбоцитов опосредуется теми же хемокинами, что и их агрегация. Этот процесс сопровождается выделением цитокинов CCL3,-5,-7,-17, CXCL1,-5 и -8, которые принимают участие в привлечении лейкоцитов и далее активирует другие клоны тромбоцитов (Gear & Camerini, 2003).

Адгезия тромбоцитов к стенке поврежденных артерий и артериол в условиях интенсивного разделенного кровотока зависит от взаимодействия поверхностного гликопротеина Ib-IX-V с фактором фон Виллебранда, который связан с субэндотелиальными волокнами коллагена. Быстрая кооперация Ib-IX-V с этим фактором является критической для остановки тромбоцитов в условиях интенсивного кровотока. В то же время разрыв этой связи и взаимодействие Ib-IX-V с другими субэндотелиальными белками, коллагеном и фибриногеном, позволяет поддерживать адгезию в отсутствие фактора фон Виллебранда, что имеет место при замедленном кровотоке (Watson & Gibbins, 1998). Рецептором для фибриногена служит комплекс гликопротеина IIb и IIIa (GPIIb/IIIa, интегрин CD51/CD61), который присутствует на мембране покоящихся или активированных тромбоцитов. Связывание этого интегрин на покоящихся клетках с фибриногеном не нуждается в преактивации тромбоцита (Bonneyfoe et al., 2000).

Адгезия циркулирующих тромбоцитов на факторе фон Виллебранда опосредуется гликопротеином Ibc, не зависит от CD51/CD61 и продолжается до момента активации тромбоцита. Напротив, вторая, стойкая и необратимая, CD51/CD61-зависимая стадия приводит к остановке тромбоцитов и образованию тромба (Savage et al., 1996), тогда как адгезия тромбоцитов к эндотелию и белкам ВКМ контролируется P-селектином, молекулами VLA и PECAM-1 (табл. 13).

После распластывания тромбоцитов на субстрате происходит их трансмиграция, которая регулируется CCR2-CCL2- и CCR5-CCL5-опосредованными реакциями (Weber C. 2003).

Большинство указанных факторов обеспечивает участие тромбоцитов в развитии гемостаза и тромбоза в случае травмы или воспаления (табл. 13).

Таблица 13

### Хемокины и адгезивные молекулы в мобилизации тромбоцитов в нормальные ткани и очаги повреждения

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Начальные контакты и перекатывание	
Нестимулированный эндотелий и линии клеток	ФФВ или интегрин CD51/CD61 (начальные контакты и передвижение) (Kulkarni et al., 2000); GPIb $\alpha$ -ФФВ (начальные контакты) (McIntire LV et al., 1998); PSGL-1 (перекатывание) (Frenette et al., 2000)
Стимулированный эндотелий	P-селектин эндотелия (Frenette et al., 1995; Massberg et al., 1998); GPIb и PSGL-1 (перекатывание) (Gross et al., 2000)
Остановка	
Нестимулированный эпителий	Интегрин CD51/CD61 (Kulkarni et al., 2000)
ФГ	Интегрин CD51/CD61 (при низком разделенном кровотоке) (Savage et al., 1996)
Иммобилизованный ФФВ	GPIb $\alpha$ (Savage et al., 1996)
Агрегация	
	GPIb $\alpha$ (на свободных клетках) - ФФВ (на иммобилизованных клетках) (обратимое взаимодействие); интегрин CD51/CD61 (необратимое взаимодействие) (Kulkarni et al., 2000); CCR4, CCL17, CCL22 (Abi-Younes et al., 2001)
Адгезия	
Нестимулированный эндотелий	Интегрин CD51/CD61 (McIntire et al., 1998)
Стимулированный эндотелий	P-селектин (Massberg et al., 1998)
ЛАМ	VLA-6 (Geberhiwot et al., 1999)
ФГ	Интегрин CD51/CD61 через субъединицу $\beta_3$ (в условиях перфузии) (Litjens et al., 2003); CD51/CD61 и VLA-5 (Podolnikova et al., 2003; Wonerow et al., 2003)
ВКМ	PECAM-1 (адгезия и агрегация) (Varon et al., 1998)
КОЛ	PECAM-1 (подавление агрегации) (включая ФН) (Cicmil et al., 2002) VLA-2 через GPVI; CD51/CD61 (Lahav et al., 2003)
Заключение о ранних контактах, перекатывании, агрегации и адгезии в норме	GPIb $\alpha$ , PSGL-1, P-селектин, PECAM-1; ФФВ; интегрин CD51/CD61; VLA-, 2-, 5-, 6
Травма	
Повреждение стенки сосуда	ФФВ, КОЛ стенки и GPIb/V/IX тромбоцита, а также интегрин CD51/CD61 и VLA-2 (адгезия); P-селектин (включая тромбообразование) (Goto et al., 2000); ФФВ и GPIIb (начальный контакт) (Kulkarni et al., 2000); GPVI (остановка и агрегация) (Massberg et al., 2003); GPIb-ФФВ и GPVI-КОЛ (мобилизация) (Massberg et al., 2003)
Эндотелий при ишемии-реперфузии	P-селектин (перекатывание и стойкая адгезия) (Massberg et al., 1998)
Заключение о мобилизации клеток при ишемии и травме	ФФВ, GPIb/V/IX, GPVI, интегрин CD51/CD61 и VLA-2; P-селектин

## Фибробласты и кератиноциты

Фибробласты кожи человека используют для адгезии к фибронектину преимущественно интегрин CD49 VLA-4,-5,-6 и, возможно,  $\alpha_v$  (Gailit & Clark, 1996; Crzeszkiewicz et al., 2001). Интегрин  $\alpha_v\beta_3$  использует фибробласты как вторичные рецепторы для фибронектина, а в сочетании с VLA-5 — для связи с витронектином (Gailit & Clark, 1996;

табл. 14). Интегрин  $\alpha_v$  опосредует адгезию фибробластов к фибриногену с участием ICAM-1 (Farrell & Al-Mondhiry, 1997).  $Mg^{2+}$  усиливает адгезию этих клеток и кератиноцитов эпидермиса к коллагену-I, ламинину и фибронектину через VLA-1 и VLA-2 (Lange et al., 1994; табл. 14).

В целом адгезия кератиноцитов к ВКМ зависит от интегринов CD49 (Levy et al., 2000; табл. 14). В условиях физиологического кровотока фибриноген и фибрин подавляют  $\alpha_v\beta_3$ -опосредованную адгезию кератиноцитов к фибронектину (Kubo et al., 2001).

Закоривание кератиноцитов играет роль в формировании базальной мембраны. Эти клетки транспортируют  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ,  $\alpha_6$ ,  $\beta_1$  и  $\beta_4$  субъединицы интегринов, что сопровождается стратификацией эпидермиса (Fleischmajer et al., 1998).

## Миграция

Миграция фибробластов представляет собой непрерывный цикл, в котором сокращения тыла клетки влечет за собой быструю протрузию ее фронта. Фокальные контакты образуются во фронтальном отделе и число их снижается по направлению к тылу, обеспечивая подтягивание последнего. После фиксации на субстрате ФА становятся равномерно распределенными по всей клетке (Chen W-T, 1981; Palecek et al., 1996). На скорость движения фибробласта влияет концентрация лигандов субстрата (ВКМ), плотность экспрессии интегринов на клетке и интенсивность интегрин-лиганд связывающей активности. Скорость миграции, которая увеличивается по мере нарастания концентрации лиганда, начинает снижаться по мере усиления экспрессии интегрин (Palecek et al., 1997). Миграция фибробластов человека регулируется интегрином  $\alpha_v\beta_5$  (Crzeszkiewicz et al., 2001; табл. 14).

Гаптотаксическая миграция кератиноцитов на ламинине-5 регулируется сочетанным действием интегринов VLA-3 и  $\alpha_6\beta_4$  (Hintermann et al., 2001), а на коллагене-IV — через VLA-2. Витронектин через  $\alpha_v\beta_5$  усиливает распластывание и прикрепление кератиноцитов к субстрату и их подвижность (Kim JP et al., 1994b; табл. 14).

Миграция других клеток (например, клеток эндотелия) поддерживается интегриннами VLA-3 и  $\alpha_6\beta_4$ . Этот процесс важен для заживления раны. Активированный интегрин  $\alpha_6\beta_4$  в состоянии активировать другие интегринны, в особенности VLA-3, что усиливает миграцию клеток эпителия (Mercurio et al., 2001). Миграция клеток мезенхимы в ложе язвы регулируется интегрином  $\alpha_4\beta_1$  (Pender et al., 2000).

Таблица 14

### Хемокины и адгезивные молекулы в мобилизации фибробластов (ФБ) и кератиноцитов (КЦ) в нормальные ткани, очаги воспаления и травмы

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Остановка	
ФГ	Интегрин $\alpha_v$ , ICAM-1 (ФБ) (Farrell & Al-Mondhiry, 1997)
Адгезия	
Гомофильное взаимодействие	$\beta$ -катенин, кадерины и коннексин-43 (ФБ) (Ko et al., 2000)
ВКМ	Интегринны CD29 (КЦ) (Levy et al., 2000); C1q и VLA-6 (ФБ) (Tan X et al., 1998)

Продолжение табл. 14

Субстрат	Участники процесса и источник данных
Ангиогенный фактор CYR61	VLA-5 и -6 (ФБ) Grzeszkiewicz et al., 2001)
КОЛ	VLA-1, VLA-2 (ФБ, КОЛ-1); VLA-2 (КЦ, КОЛ-1) (Lange et al., 1994)
ФИБ	VLA-5 (ФБ и КЦ) (Lange et al., 1994); VLA-4 и -5, возможно – CD51/CD61 (ФБ) (Gailit & Clark, 1996); $\alpha_v\beta_3$ (КЦ) (Thomas et al., 2001)
ЛАМ	VLA-2 и -6 (ФБ и КЦ) (Lange et al., 1994); VLA-3 и -6 (ФБ, ЛАМ 10/11) (Kikkawa et al., 2000)
ВИТ	CD51/CD61 и $\alpha_v\beta_3$ (КЦ) (Kim JP et al., 1994b; Gailit & Clark, 1996)
Заключение по остановке и адгезии клеток	Интегрины VLA-1–6, CD51/CD61, $\alpha_v\beta_3$ ; $\beta$ -катенин, кадерины и коннексин-43
Миграция	
ВКМ	Интегрин $\alpha_v\beta_3$ (ФБ) (Crzeszkiewicz et al., 2001); КЦ на ФИБ) (через МПМ-9-независимый путь) (Thomas et al., 2001)
ВИТ	$\alpha_v\beta_3$ (КЦ) (Kim JP et al., 1994b)
КОЛ-IV	VLA-2 (КЦ) (Kim JP et al., 1994a)
Заключение по миграции клеток в нормальные ткани	Интегрины VLA-2, CD51/CD61, $\alpha_v\beta_3$
Раны	
Травма	CXCL8-CXCR2 (КЦ) (Gillitzer & Goebeler, 2001)
Полнослойная рана	E- и P-селектины (КЦ) (Subramaniam et al., 1977)
Заживление раны	КЦ: ICAM-1 (изолированно или в сочетании с L-селектином) (Nagaoka T et al., 2000); ЛАМ-5-VLA-3 (подвижность), ламинин 5- $\alpha_6\beta_4$ (адгезия) (Goldfinger et al., 1998; Nguyen et al., 2000a,b); ЛАМ- $\alpha_6\beta_4$ ; VLA-3 (адгезия и миграция) (Santoro et al., 2003); VLA-2 and-3 (релокализация в области контакта клетки с клеткой может вызвать деадгезию клеток в этой зоне и усилить их адгезию в супрабазальной области, что способствует стратификации кожи) (Carter WG et al., 1990)
Образование грануляций	PDGF (КЦ) (Crosby et al., 1999)
Заключение о регуляции участия клеток в раневом процессе	Хемокины и рецепторы: CXCL8-CXCR2 Адгезивные молекулы: E-, L- и P-селектины, ICAM-1, VLA-2,-3, $\alpha_6\beta_4$ ; PDGF

## Общая картина миграции и некоторые дополнительные данные, касающиеся миграции клеток: роль десенсibilизации клеток и стоп-эффекта в прекращении миграции

### Общая картина миграции клеток

Миграция предстает как многофазный процесс, зависящий от субстрата или поверхности, через которые она происходит. Миграцию регулируют физиологические (реологические) факторы, хемокины, адгезивные молекулы, цитокины, белки ВКМ и другие медиаторы воспаления (табл. 7–15). Хотя в понятиях классической иммунологии реакции многих участников воспаления лишены специфичности, это свойство придают им особенности экспрессии рецепторов (клеточная и тканевая специфичность), характер их взаимодействия с факторами воспаления и направленность регуляции этих факторов со стороны цитокинов и микроокружения. Это хорошо иллюстрируется содержанием вышеуказанных таблиц, которое характеризует поведение конкретных клеток на разных стадиях воспалительного ответа.

Таблица 15

**Общая картина регуляции перекатывания, адгезии и миграции лейкоцитов**

Феномен	Опосредование и стимуляция	Подавление
Начальные контакты клетки с эндотелием	L-селектин, LECAM-1, интегрин VLA-4, ЛАМ, ФИБ, ВИТ	IL-4, IL-13, аденозин, простаглицлин PGI <sub>2</sub> , NO, СОД, каталаза, селектины, Са и Mg
Перекатывание	РМК, лактоферин, гистамин, IL-1, IL-5, киназы (ERK, JNK, FAK), серин протеиназа GRB-2, L-селектин, комплекс Р-селектин-PSGL, муциновый лиганд, интегрин (CD18, CD49/β7, VLA-4), Ig-(VCAM-1, GlyCAM-1, MAdCAM-1, VAP-1), ЛЦ CD34 и NO (хемотаксис)	
Переход перекатывания в прочную адгезию	LTB <sub>4</sub> , Са, Mg, интегрин CD11a+CD11b, <i>de novo</i> синтезированная молекула CD11/CD18+Mg, селектины ELAM-1, ICAM-1, А-CAM, N-CAM, ВИТ и FcγRII	Активация интегрин CD11b/CD18
Адгезия	C5a, LTB <sub>4</sub> , РМК, ингибиторы NOS, ЛПС, агрегированный IgG, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, TNF-α, GM-CSF, IFN-γ, PAF, тромбин, гистамин, КОЛ, двухвалентные катионы (Zn, Ni, Mg, Ba, Ca), Ig-подобные молекулы PECAM-1, VCAM-1, ICAM-1, VCAM-2, MAdCAM-1; селектины, интегрин VLA-4, CD11a/CD18 и 11b/CD18); хемокины и их рецепторы CXCL8, -12, -19, CCL1, CCL21, CCR3; А, рецептор аденозина	Ингибирующие рецепторы (включая KIR-рецепторы ЕК), IL-10*
Миграция		
- трансэндо-телиальная	Хемоаттрактанты, хемокины и их рецепторы: LTB <sub>4</sub> , CCL2, -3, -5, -13, эотаксин, CCR5 (действие на Th2), CCR3 (действие на ЭОЗ); цитокины IFN-γ, TNF-α, IL-1; интегрин CD18, CD11a, CD11b, CD29/CD49 (VLA-4, -5, -6), CD49; Ig-ICAM-1 и PECAM-1; Р- и Е-селектины, CEACAM (CD67); GPCR, ММП, CR3, С3а, С5а, CD67, ЛАМ-1 и -8; миелоидные белки MRP-8 и -14 (действие на МОН), эластаза и NO (действие на КЭН)	Хемоаттрактанты, хемокины (например, CXCL8), ЛАМ 10/11, цитокины: TNF-α (связанный с ФИБ), IL-1, IL-6, нейропептиды, рецепторы для интегрин, ферменты: аденилат циклаза (для ПМН), Рук2, аннексин-А1 (для ПМН и МОН), гистамин (усиливает адгезию ПМН), фетулин, антитромбин III и антифламин
- субэндо-телиальная	Хемоаттрактанты и хемокины, интегрин, CD44 ВКМ, КАД, КАТ и эндотелины	

\* Для того, чтобы обеспечить трансмиграцию, адгезия клетки должна быть подавлена путем ингибции функции или экспрессии следующих адгезивных молекул: Е-КАД, VCAM-1 (путем интернализации), L-селектин (путем элюции, вызванной, например, хемокином CXCL8E), а также iNOS.

Особое место в регуляции воспаления занимают процессы смены его стадий (рис. 1). Скажем кратко, что переход от слабого контакта (в виде перекатывания) с поверхностью клеток-партнеров или выстилкой оболочек (эндотелия, эпителия) к прочной адгезии опосредуется LTB<sub>4</sub>, ионами Са и Mg, предсуществующими интегрин CD11a и CD11b, *de novo* синтезированными CD11/CD18 и ионами Mg, селектинами ELAM-1, ICAM-1, N-CAM, витронектином и FcγRII. Этот процесс подавляют ингибирующие рецепторы и цитокин IL-10.

На примере PECAM-1 можно проследить кинетику миграции ПМН, моноцитов/Мф, Т-лимфоцитов, ЕК и тромбоцитов, на поверхности которых представлена эта молекула. Вначале PECAM-1 гомотипически взаимодействует с PECAM-1, экспрессированной на границе межклеточных контактов эндотелия, и обеспечивает миграцию лейкоцитов через эти контакты. Следующая фаза — миграция через базальную пластинку — обеспечивается уже гетеротипическим взаимодействием мембрано-проксимального домена PECAM-1 с неизвестным лигандом, представленным на субэндотелиальной базальной пластинке, причем обе PECAM-1-опосредованные фазы миграции разделяются секундами и расстоянием в несколько мкм (Muller & Randolph, 1999).

Эффект адгезивных молекул зависит от их локализации. PECAM-1, расположенный на стыке соседних клеток эндотелия, вызывает остановку моноцитов на апикальной поверхности, тогда как CD99 задерживает моноциты в области самих межклеточных контактов, а диапедез регулируют обе молекулы (Schenkel et al., 2002). Далее PECAM-1 обеспечивает миграцию через базальную пластинку (Muller & Randolph, 1999).

Профиль молекул-участников миграции зависит от состояния субстрата. Так, перекатывание мононуклеаров под действием хемокинов (например, CXCL12) посредством взаимодействия VLA-4 с VCAM-1 сменяется при отсутствии стимуляции субстрата их остановкой, когда развивается воспаление (Grabovsky et al., 2000).

Для того, чтобы миграция стала возможной, определенные адгезивные молекулы (например, E-кадгерин и VCAM-1) должны интернализироваться, а и уступить место многочисленным хемокинам и другим адгезивным молекулам. Сам процесс миграции включает смену деадгезии от одного субстрата (эндотелия или эпителия) адгезией к следующему (подлежащему) субстрату (например, ВКМ). Деадгезия усиливается при повышении концентрации лиганда интегринов или при повышении их аффинности, что приводит к стимуляции движения клетки в направлении ВКМ. Максимальная миграция наблюдается при оптимальной оккупации рецепторов для VLA-5 на фибронектине или рецепторов для CD51/CD61 на фибриногене (Palecek et al., 1997).

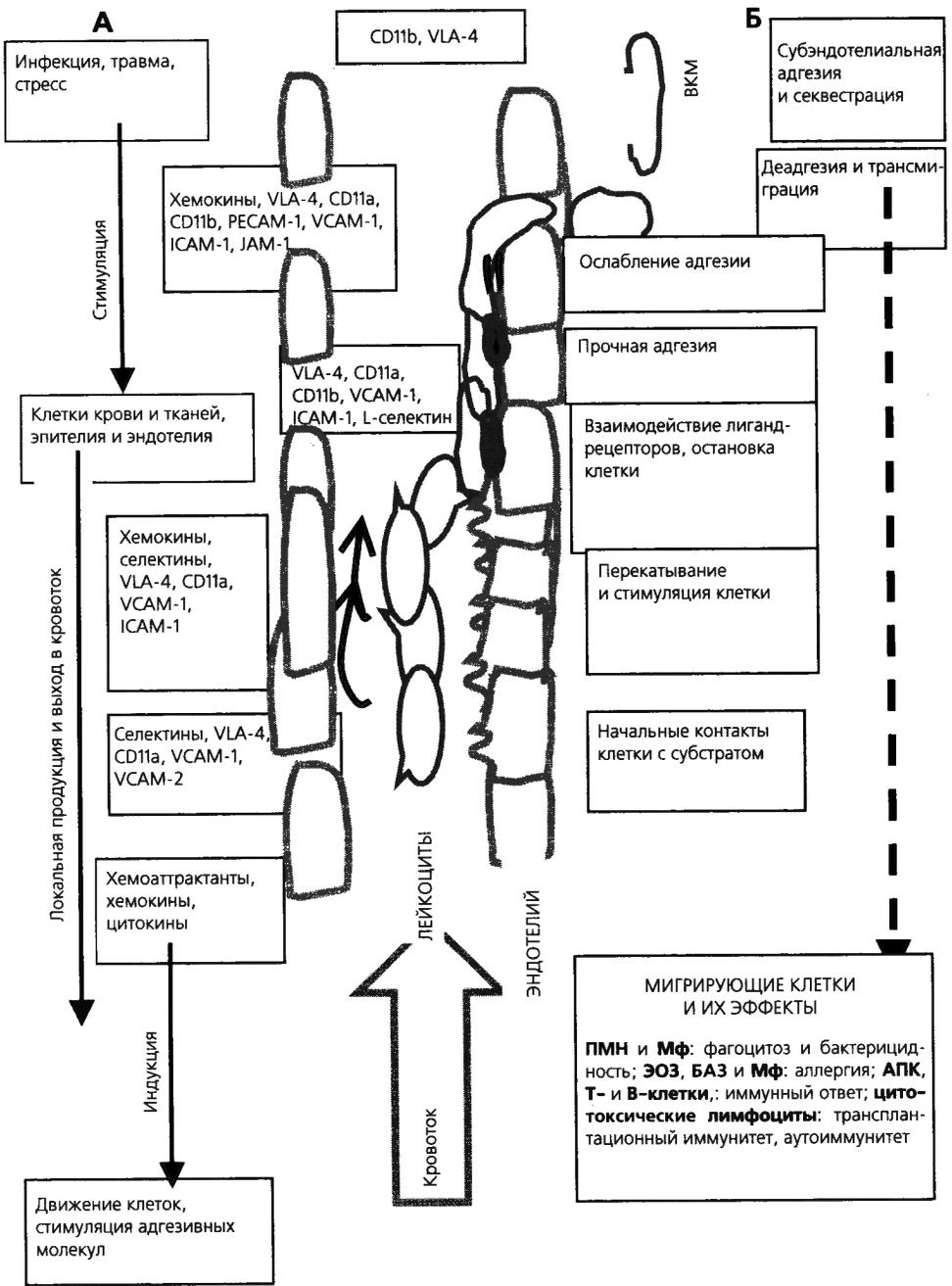
## Десенсibilизация клеток

Преинкубация ПМН с казеином или ЛПС снижает хемотаксис как в отношении этих хемоаттрактантов (гомологичная десенсibilизация), так и неспецифических факторов (гетерологичная десенсibilизация) (Sveen, 1979). Более того, очень высокая концентрация хемоаттрактантов способна вызвать негативный хемотаксис (фугетаксис) (Poznansky et al., 1999; 2000). Это явление выражено, например, в случае обратного движения антиген-специфических Т-клеток от вируса иммунодефицита 1 типа, связанного с CXCR4, что в существенной мере определяет вирулентность этого вируса (Brainard et al., 2004).

Десенсibilизация рецепторов занимает промежуточное положение между гомологичной и гетерологичной десенсibilизацией, будучи менее избирательной, чем первая и более эффективной и специфичной, чем вторая. Все виды десенсibilизации представлены в таблице 16. Они будут разобраны далее в зависимости от вида индуцирующего агента.

- Десенсibilизация в системе хемоаттрактант-рецептор

Этот вид десенсibilизации вызывают такие распространенные агенты, как компоненты комплемента. К ним примыкают и хемокины. Десенсibilизация их рецепторов на ПМН путем интернализации (например, CXCR2) может восстанавливаться после стимуляции со стороны CXCL7 (Ludwig et al., 2000). Сходным образом ведет себя и CCR3, который интернализуется на ПМН под действием CCL11 и CCL24, а через 2 часа экспрессируется вновь (Elsner et al., 2001), что может быть обусловлено его ресинтезом, как это показано по отношению к CCR3 (Zimmermann et al., 1999). Перекрестная (гетерологичная) десенсibilизация может возникнуть, например, через стимуляцию CXCR1 (Richardson et al., 1998). В результате десенсibilизации CCL11 может наступить деадгезия эозинофила от субстрата, что обеспечивает миграцию клетки в ВКМ (Zimmermann et al., 1999).



**Рис. 1.** Основные пусковые механизмы, участники воспаления и их эффекты (модификация из Maianskii & Belotsky, 2004). А — общая картина продукции цитокинов и адгезивных молекул; Б — организация миграции лейкоцитов.

Таблица 16

## Десенсibilизация рецепторов для хемокинов и стоп-сигнал для миграции лейкоцитов

Хемоаттрактант или рецептор, в отношении которых обнаружена десенсibilизация	Эффектор	Примечания	Источники
Гомологичная десенсibilизация			
Преимущественно комплемент и fMLP			Ward & Becker, 1968; Atkins et al., 1979; Donabedian & Gallin, 1981; English et al., 1981; Maderazo et al., 1986; Antrum & Solomkin, 1985
CXCL8		CXCL8R появляется на поверхности ПМН через 10 мин после удаления лигандов	Samanta et al., 1990
LTB4		Сочетается с утратой поверхностных высокоаффинных рецепторов ПМН	Boggs et al., 1991
fMLP, C5a			Didsbury et al., 1991; Tomhave et al., 1994
CXCL8		Подавление IL-8R A и B на ПМН в течение 5 мин.	Chuntharapai & Kim, 1995
Гетерологичная десенсibilизация			
CXCL7, CXCL1 и -2	CXCL8	На основании измерения свободного Ca в цитозоле, а также респираторного взрыва	Walz et al., 1991
fMLP, C5a, CXCL8	Действуют перекрестно	Восприимчивость к взаимной десенсibilизации имеет порядок CXCL8 > C5a > fMLP	Tomhave et al., 1994; Richardson et al., 1995
PAF, LTB4	fMLP, C5a, CXCL8		Richardson et al., 1996
PAFR	fMLP, C5a, CXCL8		Richardson et al., 1996
Гормон роста в сочетании с CCL5 и fMLP	CCL5, fMLP, гормон роста	Эффект зависит только от фиксированных, но не свободных хемоаттрактантов	Wiedermann et al., 1995
CXCL8	fMLP, C5a	Необратимое подавление CXCL8R B на ПМН	Sabroe et al., 1997
C5a	Рецепторы для fMLP и CXCL8		Binder et al., 1999
Рецептор для fMLP	CCR5, CXCR4		Le Y. et al., 1999
CCR3	CCL5, CCL11, CCL24		Elsner et al., 2001
CCR3	CCL18		Nibbs et al., 2000
CCR3	CXCL9, CXCL10, CXCL11	Сила антагонизма для CCR3 имеет порядок CXCL11 > CXCL9 > CXCL10. Эффект достигается без интернализации рецептора-мишени десенсibilизации	Loetscher et al., 2001
CXCR1, CXCR2	CXCL6, CXCL7, CXCL8	Сила хемокинов в интернализации обоих рецепторов составляет CXCL8 > CXCL6 > CXCL7	Feniger-Barish et al., 2000
CCR2	CCL11	Хемокин вызывает интернализацию CCR5, но не CCR2	Ogilvie et al., 2001
CCL22	CCR4	Хемокин CCL22, но не CCL17, вызывает обратимую интернализацию CCR4 на клетках Th2	Mariani et al., 2004
Десенсibilизация класса рецепторов			
fMLP, C5a	C5a, fMLP		Didsbury et al., 1991; Tomhave et al., 1994

Гетерологичная десенсибилизация проявляет клеточную специфичность. CCL7 десенсибилизирует базофилы ко всем CC хемокинам, тогда как десенсибилизация эозинофилов обнаружена для CCL5 и CCL7, но не CCL3 (Baggiolini & Dahinden, 1994).

Кроме того, десенсибилизация может быть вызвана различными стрессорными воздействиями (например, ожогом) (Bjornson & Somers, 1993).

- Десенсибилизация, вызванная ЛПС

Этот вид десенсибилизации представляет собой преимущественно гомологичный процесс, но может быть направлен и на неспецифические факторы (CC и CXС хемокины) (Kaufmann et al., 2000; Schultz et al., 2000), включая экспрессию адгезивных молекул (ICAM-1) и опосредованную ими адгезию (Lush et al., 2000).

- FcγR- и CR-опосредованная десенсибилизация

Данный процесс вызван либо интернализацией, либо элюцией рецепторов под действием компонентов комплемента, что сопровождается подавлением хемотаксиса (Binder et al., 1999b) и фагоцитоза (Loegering et al., 1996).

- Цитокин-индуцированная десенсибилизация

Ее вызывает преинкубация ПМН с провоспалительными цитокинами TNF-α and GM-CSF, и сопровождается подавлением C5a-индуцированного хемотаксиса клеток (Binder et al., 1999b). TNF-α способен подавить экспрессию CXCR2 и CXCL8, что имеет такой же эффект (Asagoe et al., 1998). IFN-γ, который, с одной стороны, является индуктором CCL2, подавляет экспрессию CXCR4 и CCR2 на моноцитах (Penton-Rol et al., 1998).

## **Комбинаторная модель многофазной направленной навигации клеток в конкретном микроокружении**

В непосредственной близости к клетке присутствуют многочисленные хемоаттрактанты. Лейкоцит имеет возможность реагировать на них посредством своих поверхностных рецепторов и для придания миграции направленного характера (см. ранее). Клетка выполняет свой маневр постепенно, перемещаясь от первичного хемоаттрактанта в области эндотелия по направлению ко вторичным и третичным хемоаттрактантам в области очага воспаления в тканях. Адгезивно-миграционный процесс регулируется кровотоком и зависит от свойств субстрата.

Наличие нескольких хемоаттрактантов в окружении клетки вовсе не приводит к ее дезориентации: два специфических аттрактанта могут сочетанно участвовать в организации мобилизации клетки. При этом они в совокупности могут усиливать миграцию. Вначале лейкоцит может двигаться под действием одного аттрактанта и после достижения участка с низким его содержанием способен продолжить движение по направлению к другому фактору (Foxman et al., 1997). Избирательность миграции обеспечивается антагонизмом хемоаттрактантов. Хемокины, которые вызывают аттракцию Th1 клеток через CXCR3, способны блокировать движение Th2 в ответ на лиганды CCR3, усиливая тем самым поляризацию Т-клеток. Этому способствует различное представительство рецепторов для хемокинов в Th1 клетках (CXCR3, рецептор для CXCL5; CXCL9 и

CXCL10), тогда как Th2 содержат CCR3, рецептор для CCL11 и некоторых других СС хемокинов. Агонисты CXCR3 выступают как антагонисты CCR3 (Loetscher et al., 2001). Антагонизм хемокинов протекает по типу гетерологичной интернализации (например, CXCR2 под действием CXCL6), в которой сила антагонистов неодинакова. В интернализации CXCR1 и CXCR2 эта активность имеет иерархию CXCL8 > CXCL6 > CXCL1 (Feniger-Barish et al., 2000).

## **Клеточная память и приоритизация сигналов с хемоаттрактантов**

ПМН обладают рудиментарной системой памяти, которая позволяет им «запоминать» концентрацию предыдущего хемоаттрактанта и корректировать направление движения. Его биологические часы включаются каждые 10–20 сек. движения в зависимости от характера взаимодействия лиганда с рецептором (Albrecht & Petty, 1998), как, например, в случае реакции интегрина CD11c/CD28 с CD87 (рецептор активации плазминогена), когда интегрин периодически то связывает, то элиминирует этот рецептор (Kindzelskii et al., 1997). Кажется, что ПМН способны сравнивать имеющуюся концентрацию хемоаттрактанта с той, которая уже на них действовала ранее, и изменять свою поляризацию в соответствии с этой информацией (Albrecht & Petty, 1998). В результате нейтрофил, который мигрирует в направлении от LTB<sub>4</sub>, проявляет к нему меньшую чувствительность, чем к новому хемоаттрактанту CXCL8 (Foxman et al., 1999).

Хемокины регулируют движение клетки, используя свои особенные свойства. Так, хемокины неодинаково влияют на адгезивные молекулы. В системе адгезии моноцитов к VCAM-1, хемокины CCL2, -3 и -5 вызывали раннюю активацию и деактивацию VLA-4, тогда как активация VLA-5 наступала позже и выглядела постоянной (Weber C et al., 1996). Далее, некоторые хемокины (CCL2, CCL4, CCL5, CXCL8 и CXCL10) могут быть как хемотаксическими, так и адгезивными агентами (Tanaka Y et al., 1993; Gerszten et al., 1999; Campbell JJ et al., 1996), а также задерживать движение клеток (лимфоцитов) на эндотелии («стоп-эффект»). Такими свойствами обладают CCL19, CCL21 и CXCL12, которые действуют через временное усиление интегрина CD11a/CD18, что и обеспечивает остановку клетки (Constantin et al., 2000). Сходным образом стоп-эффект может зависеть от способности некоторых хемоаттрактантов (fMLP, C5a, PAF) и CXCL12 вызывать быструю, хотя и преходящую, стимуляцию VCAM-1 моноцитов и, будучи ко-иммобилизованными с этой молекулой, обеспечивать остановку моноцитов (Chan JR et al., 2001). Имобилизованные хемокины способны также усилить начальные контакты и перекачывание лимфоцитов на воспаленном эндотелии, действуя через взаимодействие VCAM-1 с VLA-4 (Grabovsky et al., 2000).

В результате клетка (например, ПМН) выстраивает иерархию восприятия сигналов с различных хемоаттрактантов, тем самым избегая некоординированного ответа (Campbell JJ et al., 1997). В этом же ряду стоит и способность хемокинов (CXCL12, CCL19, CCL21 и, в меньшей степени, CCL7) подавлять перекачывание ПМН на ICAM-1 (Campbell JJ et al., 1998b).

Часть II

Эффекторные механизмы  
воспаления



## Глава 3

# ХЕМОКИНЫ И АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ В ФАГОЦИТАРНЫХ РЕАКЦИЯХ. ФАГОЦИТОЗ И РЕСПИРАТОРНЫЙ ВЗРЫВ. АПОПТОЗ

---

РЕЦЕПТОРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ФАГОЦИТОЗ	94
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЦЕСС ФАГОЦИТОЗА	95
СООТНОШЕНИЕ МИКРОБ: ФАГОЦИТ	95
ВИРУЛЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ И ВИРУСОВ	95
РЕАКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ КИСЛОРОДА И АЗОТА КАК ОСНОВНЫЕ	
ЭФФЕКТОРЫ ФАГОЦИТА	97
РЕАКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ КИСЛОРОДА	97
РЕГУЛЯЦИЯ ПРОДУКЦИИ РМК	97
ВЛИЯНИЕ РМК НА ПОВЕРХНОСТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ И МОБИЛИЗАЦИЮ КЛЕТОК	99
РМК-ОПОСРЕДОВАННАЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ	99
РЕАКТИВНЫЕ РАДИКАЛЫ АЗОТА	100
ОКИСЬ АЗОТА (NO)	100
НИТРИТ (NO <sub>2</sub> -)	100
ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ АЗОТА НА ВОСПАЛЕНИЕ	100
РОЛЬ ФАГОЦИТОЗА, РЕАКТИВНЫХ РАДИКАЛОВ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕДИАТОРОВ	
В АПОПТОЗЕ	101
FAS-ИНДУЦИРОВАННЫЙ АПОПТОЗ	101
РОЛЬ ФАГОЦИТОЗА В АПОПТОЗЕ	101
РОЛЬ ХЕМОКИНОВ И АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ В РАЗВИТИИ АПОПТОЗА	102
ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВ НА АПОПТОЗ	103

---

Представление о фагоцитозе как об одном из центральных механизмов защиты от инфекции исходит из работ И.И.Мечникова, который тем самым заложил основы клеточного иммунитета. До сих пор это явление привлекает к себе внимание исследователей, и ему посвящено огромное число работ. Интересующегося читателя мы отсылаем к монографиям А.Н. Маянского, где теоретические и практические стороны фагоцитарных реакций нашли достойное отражение. В данном разделе мы остановимся на достаточно специальном вопросе, а именно на участии медиаторов воспаления в функционировании фагоцитов.

Вначале сделаем несколько предварительных замечаний. Именно наличие рецепторов для медиаторов воспаления определяет активность фагоцита. Различают профессиональные и непрофессиональные фагоциты. К первым относятся ПМН и Мф, которые имеют рецепторы для комплемента (CR, т.е. интегрин CD11b/CD18, CD11c/CD18CD35) и иммуноглобулинов (FcR), а также несут другие адгезивные молекулы и рецепторы

для хемокинов (серпентины) (Gangur & Oppenheim, 2000; Bochner & Schleimer, 2001). Непрофессиональные фагоциты (например, клетки эндотелия и фибробласты) сравнительно бедны этими факторами. Приведем характеристику рецепторного аппарата фагоцитов.

## Рецепторы, обеспечивающие фагоцитоз

Классические рецепторы фагоцитов включают:

- Рецепторы для иммуноглобулинов (FcR): FcγRI (CD64), FcγRIIa (CD32a), FcγRIIb (CD32ab), FcγRIII — FcγRIIIb (CD16B), FcγRIII-1 (CD16-1), FcγRIII-2 (CD16-2), FcαR и FcεRII (CD23)
- Рецепторы для комплемента (CR): CR1 (CD35) для C1q, C4b и C3b; CR2 (CD21, рецептор для C3d), CR3 (интегрин CD11b/CD18) для iC3b, CR4 (интегрин CD11c/CD18) для iC3b и C1qR(P) для C1q, сывороточного амилоида P и маннозы
- Интегрины CD49d/CD29, CD49e/CD29 и CD51/CD61
- Рецепторы-«мусорщики» (scavenger receptors): SRA для бактерий, ЛПС и липотейхоевой кислоты; MARCO (рецептор Mφ) для бактерий
- Дектин-1 для β-1,3-глюкана, CD14 для ЛПС и пептидогликана
- Рецепторы CD206 для маннана

Эти рецепторы разделяются на опсонин-зависимые — [FcγRI (CD64), FcγRIIa (CD32a), FcγRIIb (CD32ab), FcαR, CR и CR3 (CD11b/CD18)], высокоаффинный FcεRI, низкоаффинный FcεRII (CD23), рецептор для витронектина α<sub>v</sub>β<sub>3</sub>) и на опсонин-независимые (рецептор Mφ для маннозы, интегрины CD29, рецептор для β-глюкана, рецепторы-«мусорщики» макрофага). Секреторные гранулы ПМН содержат ряд рецепторов для комплемента — C1qR, CR1 (CD35), CR3 (CD11b/CD18) и CR4 (CD11c/CD18). FcγRII, FcγRIII и C5aR представлены на поверхности клетки конституционально, тогда как экспрессия FcγR зависит от стимуляции. Покоящиеся ПМН несут низкоаффинный FcγRIIa (CD32a), который после активации клетки переходит в высокоаффинное состояние, обеспечивающее его способность к связыванию лигандов. FcγRIII-1 (CD16-1) представлен также преимущественно на покоящихся ПМН и закорен на мембране, в отличие от FcγRIII-2 (CD16-2), имеющего трансмембранную локализацию. Его изоформы экспрессированы на эозинофилах. FcγRI (CD64) представлен почти исключительно на моноцитах, но появляется и на эозинофилах после стимуляции со стороны IFN-γ.

Нелишне заметить, что в процессе фагоцитоза центральная роль принадлежит активации комплемента по классическому, альтернативному или лектиновому путям с неизменным участием интегринов. В каждом из них CR3 (интегрин CD11b/CD18) расщепляется на активные субкомпоненты C3a и C3b. Классический путь опосредуется связыванием антител с антигеном и затем соединением этого комплекса с C1 (и с последующим взаимодействием с C2) и интегринными CD11b/CD18 (CR3) и CD11c/CD18 (CR4). Другие пути активации не нуждаются в привлечении антител. Для альтернативного пути характерно непосредственное связывание антигена с C3b, который связывается с фактором В. Лектиновый путь начинается с взаимодействия маннозо-связываю-

щего лектина (MBL) с его лигандами. Дальнейшая цепь событий состоит из катализа и конверсии субкомпонентов комплемента, образования C5a и далее — мембрано-атакующего комплекса.

Интегрин CD11b/CD18- и FcR-опосредованный фагоцитоз приводят к образованию фагосом. При этом CR1 участвует преимущественно в прикреплении объекта, опсонизированного комплементом, а CR3 участвует в последующей интернализации (Fällman et al., 1993), как и интегрин CD49e/CD29, который локализован вблизи интегрина CD51/CD61. Взаимодействие последнего с CD47 (интегрин-ассоциированный белок IAP) может блокировать интернализацию.

## Факторы, влияющие на процесс фагоцитоза

Фагоцитарная реакция, как было установлена еще Мечниковым, состоит из следующих основных стадий: сближение клетки с объектом фагоцитоза; связывание с объектом; поглощение (интернализация) объекта и уничтожение объекта. Не вдаваясь в описание деталей этих явлений, которые приведены во многих руководствах (Маянский А.Н. и Пикуза О.И., 1993; Маянский А.Н., 2003), скажем, что на весь процесс в целом влияют следующие ключевые моменты.

### Соотношение микроб: фагоцит

Миграция ПМН человека через монослой эндотелия микрососудов легких развивается при концентрации различных убиквитарных (условно-патогенных) микробов  $\geq 10^4$  КОЕ/мл (Moreland et al., 2004). По отношению к *S. aureus* и *E. coli* соотношение 1:1 недостаточно для возбуждения фагоцитоза, а нарастание пропорции до 25:1 имеет стимулирующий эффект. При соотношении *S. aureus*:ПМН до 60:1 около 85% микробов оказывается интернализированным, а дальнейшее увеличение пропорции резко подавляет процесс. Это правило распространяется и на другие объекты фагоцитоза (Белоцкий С.М. и Карлов В.А., 1982; Белоцкий С.М. и соавт., 1993; Белоцкий С. и Брейтман Р., 1999). Хотя бактерицидный эффект одного ПМН в пересчете на число убитых микробов (например, по отношению к *Pseudomonas aeruginosa*) нарастает при увеличении числа бактерий в суспензии с 8 до 23, общая доля убитых микробов падает с 73–94% до 3% (Hammer et al., 1981; Baltch et al., 1985).

Здесь следует сказать, что ПМН, как правило, более активны как в смысле миграции в очаг воспаления, так и в смысле развития фагоцитарных реакций, чем Мф, что в немалой степени зависит от хемокинов (Al-Mokdad et al., 1998).

### Вирулентность бактерий и вирусов

Эти факторы будут описаны преимущественно в той мере, в которой они влияют на хемокины и адгезивные молекулы.

Вирулентность бактерий определяется наличием пяти секреторных систем, факторы которых действуют на соматические клетки хозяина и(или) на фагоциты (Wassenaar & Gaastra, 2001):

◇ факторы (например, токсины), которые оказывают прямое токсическое действие на соматические клетки хозяина, включая сами фагоциты;

◇ факторы колонизации (адгезины, инвазины и др.), которые обеспечивают прикрепление бактерий к любой клетке и проникновение в нее в обход естественных механизмов фагоцитоза, т.е. без адекватной стимуляции фагоцита. В этом смысле особую опасность имеет проникновение патогена в относительно беззащитные соматические клетки и непрофессиональные фагоциты. Адгезия патогена к клетке зависит, в частности, от его способности использовать классические адгезивные молекулы;

◇ факторы, которые позволяют обходить иммунную систему за счет способности к инактивации комплемента и к связыванию (т.е. блокаде) ряда адгезивных молекул, которые обеспечивают кооперацию клеток в защитных реакциях (интегрины и их рецепторы CD18, CD 29, Fc $\gamma$ RIII), а также способны стимулировать образование иммунодепрессивных цитокинов IL-6, IL-10 и TGF- $\beta$  (см. Kielian et al., 2001 и Harding et al., 2003). Антифагоцитарная активность бактерий во многом зависит от их способности деградировать такие интегрины, как CD11b/CD18, а также опсонины IgG, действуя одновременно на клеточную и гуморальную составляющие фагоцитоза (Schenkein et al., 1995). Некоторые продукты (например, антиоксиданты микробов) инактивируют защитные механизмы фагоцита.

Кроме упомянутого нарушения кооперации клеток, факторы патогенности способны вызвать избыточную миграцию ПМН, которая имеет негативные последствия для макроорганизма, за счет стимуляции хемокинов (например, CXCL1, CCL2, CXCL8), а также адгезивных молекул (VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина), от которых зависит не только миграция, но также усиленное прикрепление гиперстимулированного фагоцита к тканям и далее — развитие повреждения, что иллюстрируется на примере *H. pylori* (Innocenti et al., 2002). Напротив, подавление системы хемокинов и их рецепторов (например, CXCR1) факторами патогенности приводит к ослаблению миграции фагоцитов, что также неблагоприятно для макроорганизма. Двойной механизм подавления защиты обнаружен как в эксперименте, так и в клинике (Belotsky et al., 1998b; van Dalen et al., 1998; Hansen et al., 2001) при исследовании респираторного взрыва ПМН.

Вирулентность вирусов в принципе реализуется посредством тех же механизмов, среди которых отмечена способность стимулировать мобилизацию фагоцитов через селектины и интегрины (Li Y et al., 2002) и связывать хемокины CCL2–5 и CCL11 (Reading et al., 2003). Для проникновения в клетку HIV-1 использует CCR5 и CXCR4 (см. Yi YJ et al., 2004), а также CD4 (Meanwell & Kadow, 2004). С другой стороны, CCR5, CCL10, CXCR3 и CD11a/CD18, играют важную роль в миграции лимфоцитов в ЦНС при СПИДе (Shacklett et al., 2004).

Помимо отдельных антигенов микроорганизмов, инфекционный процесс в целом способен влиять как на экспрессию рецепторов фагоцитов и клеток эндотелия, так и на опосредованный ими фагоцитоз, что хорошо заметно при гнойной инфекции, которая может подавляться одни факторы (CR1, CR3) и стимулировать другие (C3b, CD14, ICAM-1, Fc $\gamma$ RI (CD54), Fc $\gamma$ RII (CDw32), Fc $\gamma$ RIII (CD16) (Berg et al., 1989; Hart et al., 1992). Прямое воздействие микробов и их продуктов также может вызвать как положительную регуляцию адгезивных молекул CD18 (Vandenbroucke-Grauls et al., 1989),

CD11b/c (Spitzer & Mayer, 1994), CD11b (Wang JH et al., 1996), ICAM-1 (Agace et al., 1995; Huang et al., 1996; Krüll et al., 1996), CD11b/CD18, VCAM-1 (Krüll et al., 1996), так и усилить адгезивность эндотелия после интернализации микроба (Beekhuizen et al., 1997).

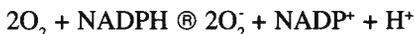
## Реактивные метаболиты кислорода и азота как основные эффекторы фагоцита

Эти радикалы продуцируются в результате воздействия на рецепторы для хемоаттрактантов (серпентины), адгезивные молекулы (интегрины, селектины, Ig-подобные молекулы, рецепторы для опсонинов (CR and FcR) и для цитокинов (см. ранее). Если кислородные радикалы вырабатывают преимущественно ПМН, то продуцентами радикалов азота являются макрофаги.

### Реактивные метаболиты кислорода

После распознавания, прикрепления и, особенно, интернализации объекта фагоциты потребляют внеклеточный кислород ( $O_2$ ) и затем генерируют супероксид анион ( $O_2^-$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксил радикал (ОН), гипохлорную (НОСl) и гипобромную (НОBr) кислоты, что и составляет сущность респираторного взрыва.

Сам процесс генерации осуществляется при помощи НАДФ оксидазы (Babior, 2002):



Ее активируют хемокины CCL2, CCL11, CCL24, CCL5, 13, CXCL8 и компоненты компонента С3а, С5а.

Супероксид анион конвертируется НАДФ оксидазой в другие виды РМК: гидроксил радикал и гидроксил анион (под действием супероксид дисмутазы) (реакция Хабера-Вейса). После дисмутации РМК в перекись водорода миелопероксидаза конвертирует ее в гипохлорную кислоту и хлорамины.

РМК проявляют выраженную токсичность для соматических и микробных клеток, а также иммунорегуляторную активность. Скорость продукции РМК в фагосоме после интернализации бактерий чрезвычайно высока.

### Регуляция продукции РМК

Респираторный взрыв фагоцита изменяется под действием кровотока, различных цитокинов, а также в процессе мобилизации клетки. Последнее представляется наиболее важным, так как отражает то состояние фагоцита, в котором он мигрирует в ткани. Как правило, сама адгезия фагоцита или его связывание с различными адгезивными молекулами стимулирует респираторный взрыв, что еще более заметно при стимуляции фагоцита *in vitro* или *in vivo* (табл.17).

Таблица 17

## Влияние адгезии и миграции на респираторный взрыв фагоцитов

Клетки	Адгезивные молекулы, субстрат или процесс	Эффект	Источник данных
Альвеолярные Мф	ФИБ	Усиление спонтанной и стимулированной продукции супероксида	Ryer-Powder & Forman, 1989
ПМН	Миграция в рану	Усиление стимулированной продукции супероксида	Paty et al., 1990; Bellavite et al., 1994
ПМН	CD18, адгезия к эндотелию	Усиление стимулированной продукции перекиси водорода	Shappell et al., 1990
ПМН	Адгезия к эндотелию	Усиление стимулированной продукции РМК	Jonas et al., 1991
ПМН	Лиганды для CD62 и ELAM-1	Стимуляция РМК	Lundjohansen et al., 1992
Мф	CD11a, CD11b, CD18, L-селектин	Блокада этих молекул антителами подавляет стимулированную продукцию супероксида	Mulligan et al., 1992, 1995
ПМН, МОН	P-селектин	Увеличение РМК	Nagata K. et al., 1993
Мф	Адгезия к КОЛ-1 или базальной мембране	Увеличение стимулированной продукции супероксида	Gudewicz et al., 1994
ПМН	CD11/CD18, распластывание на ФГ	Увеличение стимулированной продукции перекиси водорода	Suchard & Boxer, 1994
ПМН	Активированные ТЦ	Усиление РМК через ко-активацию FcR с интегрином CD41/CD61	Wu XB et al., 1994
ПМН	CD18	Усиление РМК (в том числе после адгезии ПМН к C1q)	Liles et al., 1995a; Goodman et al., 1995
ПМН	Адгезия преактивированных ПМН к эндотелию	Усиление стимулированной продукции перекиси водорода	Von Asmuth & Buurman, 1995
ПМН	L-селектин	Подготовка ПМН к стимулированному респираторному взрыву	Bengtsson et al., 1996a; Seekamp et al., 1997
ПМН	CD18	Усиление продукции перекиси водорода на фактор H после C5a- и TNF- $\alpha$ -индуцированной стимуляции	DiScipio et al., 1998
ПМН	Перекатывание и адгезия	Увеличение продукции супероксида через Fc $\gamma$ RIII и, частично, Fc $\gamma$ RII	Frohlich et al., 1998
ЭОЗ больших аллергий	VCAM-1	Усиление спонтанной и стимулированной продукции супероксида	Nagata M et al., 1998
ПМН	ФИБ	Усиление стимулированной продукции супероксида	Ottonello et al., 1998
ПМН кролика*	Эндотелин-1	Снижение респираторного взрыва без влияния на фагоцитоз	Heller et al., 2000
Перитонеальные Мф мыши**	Хемокин CCL22	Усиление респираторного взрыва и бактерицидности, снижение экспрессии CCL2, CXCL1 и KC, а также продукции TNF- $\alpha$	Matsukawa et al., 2000b

\* После внутривенного введения *E.coli*. \*\* После внутрибрюшинного заражения *E.coli*.

Многие цитокины реализуют свою активность при помощи адгезивных молекул. Это видно на примере стимуляции респираторного взрыва в результате кооперации TNF- $\alpha$  с молекулами CD29 и CD18 (Nathan et al., 1989; Laudanna et al., 1993).

Как противовес РМК существует система антиоксидантов, которые его регулируют. В нее входят ферменты (каталаза, супероксид дисмутаза, гем-оксидаза), а также неферментные факторы (глутатион, витамины Е и С,  $\beta$ -каротин и меланины).

## **Влияние РМК на поверхностные рецепторы, адгезивные молекулы и мобилизацию клеток**

РМК способны регулировать этапы мобилизации фагоцитов, усиливая перекачивание и ослабляя адгезию к эндотелию (см. Granger & Kubes, 1994) и миграцию в очаг воспаления (Belotsky et al, 1993; Steiling et al., 1999), хотя адгезия фагоцитов (например, ПМН) к миоцитам усиливается под действием РМК, что совпадает с усилением экспрессии. Однако для Т-клеток как адгезия, так и миграция могут быть стимулированы реактивными метаболитами через CD11a/CD18, VLA-4, ICAM-1 или VCAM-1 (Kokura et al., 2000; Cook-Mills, 2002). То же относится и к адгезии эозинофилов к IL-5-стимулированному респираторному эпителию (Sanmugalingham et al., 2000). Надо сказать, что действие РМК проявляет определенную клеточную специфичность и зависимость от других факторов (например, хемоаттрактантов). В противоположность ранее приведенным данным о подавлении со стороны РМК адгезии ПМН к эндотелию, эти радикалы показали стимулирующее действие, как, например, в случае кооперации ICAM-1 миоцита с такими интегринами нейтрофилов, как CD11a/CD18 (CXCL8-независимый эффект) и CD11b/CD18 (CXCL8-зависимый эффект) (Lu H et al., 2000). Различия в эффекте РМК на мобилизацию ПМН могут быть вызваны отчасти также уровнем этих РМК: полагают, что именно в низкой концентрации они способны инициировать продукцию CXCL8 и далее — мобилизацию ПМН в очаг воспаления (DeForge et al., 1993). При всех условиях несомненно, что РМК в принципе способны стимулировать экспрессию CD18 нейтрофилами и непосредственно усилить адгезию этих клеток к эндотелию сосудов (Fratelli et al., 1996). Правда, и в отношении медиаторов мобилизации эти радикалы проявляют некоторые особенности, вызывая продукцию CXCL8, но не ICAM-1 клетками эпителия, однако имеют обратный эффект на клетки эндотелия. Стимуляция со стороны TNF- $\alpha$  вызывает РМК-опосредованную экспрессию обеих молекул всеми использованными клетками (Roebuck, 1999). Неоднозначность действия РМК на воспаление может зависеть также от их способности подавлять экспрессию одних факторов, как, например, FcR и CR (CD11b/CD18) (Simms & D'Amico, 1997b) и стимулировать экспрессию других. К последним относятся ICAM-1 и MHC-I (Hubbard & Giardina, 2000), а также P-селектин (Akgur et al., 2000).

## **РМК-опосредованная цитотоксичность**

Прикрепившиеся РМК-продуцирующие ПМН (после стимуляции со стороны C5a, TNF и ЛПС) обладают цитотоксическим эффектом, что опосредуется CD11b/CD18 (Stahl et al., 1991; Chang H et al., 1993) и L-селектином (Mulligan et al., 1994).

PMK-опосредованная цитотоксичность хорошо иллюстрируется PMH-индуцированным повреждением клеток паренхимы печени, которое состоит из нескольких стадий: (1) PMH захватываются в капиллярах печени (синусоидах), где цитокины стимулируют экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 на эндотелии, вызывают экспрессию ICAM-1 на гепатоцитах и усиливают экспрессию CD11b/CD18 на PMH (в последней участвуют C5a, PAF и TNF- $\alpha$ ); (2) адгезия PMH к эндотелию и трансмиграция зависит от CD11a- и CD11b/CD18, CD49d/CD29 и VCAM-1; (3) PMH прикрепляются к гепатоцитам через CD11a/CD18-ICAM-1 и CD11b/CD18-неизвестный лиганд и повреждают их (Jaeschke & Smith, 1997).

## Реактивные радикалы азота

### Оксид азота (NO)

Генерируется НАДФ синтазами (нейрональной pNOS, эндотелиальной eNOS и индуцированной iNOS) в присутствии молекулярного кислорода. Ее продукция стимулируется вирусами, бактериальными эндотоксинами и хемокинами (CXCL8, CCL2) (Bruch-Gerharz et al., 1998; Biswas et al., 2002), цитокинами (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) (Bruch-Gerharz et al., 1998) и адгезивными молекулами (CD11b/CD18) (Matsuno et al., 1998). Эти факторы стимулируют генерацию NO лейкоцитами, тромбоцитами, астроцитами, нейронами и клетками эндотелия. NO является сильным клеточным ядом и потому обладает антибактериальной активностью, а также подавляет некоторые иммунные реакции (в частности, Th1-зависимые) (Bruch-Gerharz et al., 1998).

### Нитрит (NO<sub>2</sub>)

Нитрит генерируется M $\phi$  и клетками эндотелия под действием различных стимуляторов. Он способен подавить экспрессию некоторых адгезивных молекул (ICAM-1) (Zadeh et al., 2000).

### Влияние метаболитов азота на воспаление

Эти молекулы могут как подавлять, так и стимулировать воспалительные реакции. Стимулирующие эффекты относятся к миграции T-клеток (Cherla & Ganju, 2001), а ингибирующее действие может быть направлено на хемотаксис моноцитов (Magazine et al., 2000) и адгезию PMH (Kubes, 1993; Santambrogio et al., 1993), а также на перекатывание и адгезию лейкоцитов в целом (Hickey, 2001).

В то же время NO стимулирует экспрессию интегрин CD51/CD61 эндотелиальными клетками, тем самым способствуя их миграции и дифференцировке (т.е. ангиогенезу) (Lee PC et al., 2000). В случае воспаления NO способен стимулировать экспрессию E- и P-селектинов (Lush et al., 2001), а при аллергии усиливать экспрессию хемокинов в легких, что отягощает процесс (Trifilieff et al., 2000).

## Роль фагоцитоза, реактивных радикалов и воспалительных медиаторов в апоптозе

Апоптоз представляет собой процесс, который чрезвычайно важен для разрешения воспаления путем устранения поврежденных или гиперстимулированных клеток, особенно, при травме или ишемии/реперфузии (Zupanc et al., 1998) и при воспалительных процессах.

В противоположность некрозу, при апоптозе клетка уменьшается в объеме; в плазме появляются органеллы с высоким содержанием хроматина, но сама клетка остается интактной (Squier et al., 1995).

Типичным для такой клетки является утрата фосфолипидной асимметрии и потеря фосфатидилсерина, который распознается различными рецепторами. Изменения мембраны также позволяют распознавать такие клетки при помощи рецепторов-«мусорщиков» — лектинов и интегринов CD29, CD18, CD51/CD61 и  $\alpha_v\beta_5$ , посылающих сигнал для фагоцитоза этих клеток. Указанные рецепторы представлены на Мф, ДК, фибробластах, клетках эпителия и эндотелия, но не на циркулирующих лейкоцитах (см. Fadok & C. 2001). Кроме того, апоптотические клетки способны связывать комплемент, что способствует их фагоцитозу, а сам процесс апоптоза направляется цистеин протеиназами (каспазами), которые участвуют в апоптозе клеток, опосредованном комплементом и интегринами (Fishelson et al., 2001).

В целом фагоцитоз апоптотического материала может проходить по трем направлениям: клетки могут быть непосредственно поглощены фагоцитом; эти клетки могут предварительно опсонизированы сурфактантами или C1q и фагоцитированы через C1q-рецепторы, включая Fc $\gamma$ R. В противном случае эти клетки усиливают воспалительный процесс (Nauta et al., 2003). Сам апоптоз осуществляется посредством нескольких механизмов:

### Fas-индуцированный апоптоз

Fas лиганд (представитель семейства TNF) экспрессирован на цитотоксических Т-клетках и конституционально присутствует на клетках иммунологически привлекательных тканей (глаз, яички). Его рецептор CD95 (APO-1) представлен на большинстве типов клеток. Fas-индуцированный апоптоз подавляет воспаление. Ингибиторами являются TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , и GM-CSF, которые подавляют апоптоз при ПМН при разных типах воспаления, а IL-5 подавляет апоптоз эозинофилов при аллергии (Simon H-U, 2001). Также способен подавить или замедлить апоптоз Мф (Heidenreich, 1999).

### Роль фагоцитоза в апоптозе

Эффективный фагоцитоз апоптотических клеток до развития их лизиса предупреждает выделение этими клетками провоспалительных медиаторов и способствует разрешению воспаления. В случае распознавания апоптотических клеток макрофагами, последние подавляют воспаление путем продукции противовоспалительных медиаторов TGF- $\beta$ .

и IL-10. Процесс распознавания и фагоцитоза может регулироваться интегринами CD51/CD61 и  $\alpha_v\beta_5$ , а также рецептором фосфатидилсерина (Sexton et al., 2001). Сам по себе «иммунный» фагоцитоз, вызванный поглощением опсонизированных частиц при инфекционном процессе, способен вызвать выделение макрофагами растворимого лиганда, который приводит к апоптозу Fas-негативных ПМН и макрофагов-свидетелей в отличие от неиммунного фагоцитоза (Brown & Savill, 1999).

ПМН подвергаются PMK-индуцированному апоптозу после фагоцитоза *E. coli* (Watson RW et al., 1996) через повреждение митохондрий (Kinningham et al., 1999). Сходный механизм лежит в основе апоптоза, вызванного пероксинитритом, к которому особенно чувствительны нейроны (Heales et al., 1999). NO, действуя как ингибиторы каспаз, может быть антагонистом апоптоза, что имеет место по отношению к эозинофилам, лимфоцитам и Мф в очагах аллергического воспаления. Двойкий эффект этих радикалов зависит от дозы: высокие дозы NO стимулируют апоптоз (Bogdan et al., 2000).

PMK-опосредованный механизм лежит в основе апоптоза, вызванного иммунными комплексами, которые действуют на ПМН через фагоцитарные рецепторы Fc $\gamma$ RII и Fc $\gamma$ RIII (Ottonello et al., 2001).

## Роль хемокинов и адгезивных молекул в развитии апоптоза

Хемокины CXС (CXCL8 и CXCL1) подавляют апоптоз ПМН путем взаимодействия с их рецепторами (Duncan et al., 2000). Такой же эффект имеет взаимодействие другого хемокина — фракталкина CX3CL1 с его рецептором CX3CR1, которое способствует переживанию микроглии (Boehme et al., 2000).

Неактивный CD11b/CD18 CD11b/CD18 замедляет спонтанный апоптоз ПМН, тогда как при наличии проапоптотических факторов (TNF- $\alpha$ , облучения ультрафиолетом, связывания Fas), вовлечение того же, но активированного интегрин CD11b/CD18 приводит к резкому изменению митохондрий и далее — к апоптозу (Whitlock et al., 2000). Некоторые интегрины (VLA-2) способны негативно влиять на апоптоз путем подавления экспрессии Fas лиганда на Т-клетках (Aoudjit & Vuori, 2000).

Отсутствие молекулярных связей (как, например, связи VCAM-1 с VLA-4-несущими Т-клетками) может усиливать апоптоз (Rose DM et al., 2000). Создается впечатление, что нарушение клеточных коопераций способствует развитию апоптоза, как, например, в случае отсутствия связи интегринов с ВКМ, и к возникновению апоптозо-подобного феномена «бездомности» клеток эпителия (анойкис) (Frisch & Ruoslahti, 1997), тогда как восстановление этой связи имеет анти-апоптотический эффект (Aplin et al., 1998).

Разрешение воспаления требует клиренса клеток после их выхода из сосудов. При этом ПМН после апоптоза фагоцитируются макрофагами. Начало конституционального апоптоза стареющих ПМН сочетается со снижением экспрессии Fc $\gamma$ RIII (Dransfield et al., 1994). В отличие от ПМН, макрофаги не погибают в очаге воспаления, а после выполнения своей роли мусорщиков они мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, где участвуют в представлении антигенов очага воспаления (Bellingan et al., 1996).

Апоптоз эозинофилов при аллергических заболеваниях несколько замедлен по сравнению с ПМН, а цитокины эозинофилов IL-4 и IL-5 препятствуют апоптозу. На поздних

стадиях ответа апоптоз этих клеток и их фагоцитоз макрофагами развиваются быстрее (Kau et al., 1997). Как и в случае других лейкоцитов, адгезивные молекулы ICAM-1, CD11a/CD18 и CD11b/CD18 препятствуют апоптозу эозинофилов (Chihara et al., 2000). По отношению к клеткам эндотелия эту роль выполняет связка фибриноген-ICAM-1 (Pluskota & D'Souza, 2000).

## **Влияние цитокинов на апоптоз**

TNF- $\alpha$  и острофазные белки увеличивают резистентность моноцитов к апоптозу, индуцированному *S. aureus* без заметного влияния на их бактерицидность (Prujma et al., 1999). Такой же эффект имеет хронический контакт Мф в культуре клеток с ЛПС и IFN- $\gamma$ , т.е. агентами, провоцирующими апоптоз. Экспрессия интегрина CD49/CD29 этими клетками увеличена по сравнению с их чувствительными предшественниками (Judware et al., 1998). TNF-индуцированный апоптоз Т-клеток, ЕК, активированных моноцитов, ДК и интактных В-клеток реализуется через TNF апоптозо-индуцирующий лиганд (TRAIL) и свой рецептор TNFR1 (Benedict et al., 2003), что имеет значение для регуляции аутоиммунитета (Hoskin, 2000).

## Глава 4

# ХЕМОКИНЫ И АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

---

ОБЩАЯ КАРТИНА ИММУННОГО ОТВЕТА	104
МИКРООКРУЖЕНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ КАК ПУСКОВОЙ МЕХАНИЗМ ИММУННОГО ОТВЕТА	105
РОЛЬ ДОЗЫ АНТИГЕНА В ИНИЦИИРОВАНИИ ИММУННОГО ОТВЕТА	105
ВИДЫ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА	106
ПРЕДСТАВЛЕНИЕ И РАСПОЗНАВАНИЕ АНТИГЕНА	108
РАСПОЗНАВАНИЕ АНТИГЕНА В ЕСТЕСТВЕННОМ ИММУНИТЕТЕ	108
РАСПОЗНАВАНИЕ АНТИГЕНА В ПРИОБРЕТЕННОМ ИММУНИТЕТЕ	109
АНТИГЕН-ПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ КЛЕТКИ	112
ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ И КЛЕТКИ ЛАНГЕРГАНСА	114
КЛЕТКИ-ХЕЛПЕРЫ TH1/TH2/TH3	116
В-КЛЕТКИ	116
ПМН	116
КЕРАТИНОЦИТЫ	116
КЛЕТКИ ЭНДОТЕЛИЯ	117
ЭОЗИНОФИЛЫ	117
ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ	117
ВЛИЯНИЕ МИКРООКРУЖЕНИЯ НА ПОЛЯРИЗАЦИЮ КЛЕТОК	117
ОБЩАЯ КАРТИНА РАЗВИТИЯ ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА	118
АНТИГЕН-ПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ КЛЕТКИ	118
Т-КЛЕТКИ	119
КЛЕТКИ CD4 И CD8 КАК КЛЕТКИ ПАМЯТИ И КЛЕТКИ-ЭФФЕКТОРЫ	119
В-КЛЕТКИ	122
ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ	122
РОЛЬ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА	123
ХЕМОКИНЫ И АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ В ЛИМФОИДНОМ ОРГАНОГЕНЕЗЕ	123

---

## Общая картина иммунного ответа

Для понимания роли медиаторов воспаления в иммунном ответе необходимо представлять себе общие закономерности этого ответа, на чем придется вкратце остановиться.

Иммунитет предстает в виде врожденного (естественного) и приобретенного (адоптивного) ответа. Первый имеет место в организме, свободном от бремени или проникновения внешних факторов, которые он расценил бы как чуждые (non-self). Этот вид защиты состоит из анатомических барьеров, естественных антибактериальных факторов (комплемента, естественные антитела) и клеточных факторов (фагоцитов и ЕК). Для его функционирования не требуется организация или реорганизация рецепторов, которые

распознают чужеродные молекулы как инфекционной (микроорганизмы), так и неинфекционной (группы крови и тканевые антигены) природы. Специфичность этого ответа обеспечивают *предсуществующие* рецепторы. Их стимуляция на ПМН, Мф, ДК и ЕК под действием проникающего патогена стимулирует эти клетки к продукции цитокинов. На развитие иммунного ответа после проникновения антигена решающее влияние оказывает микроокружение (см. далее).

Для приобретенного иммунитета характерна иная цепь событий, которая будет описана в следующих разделах этой главы.

## **Микроокружение лейкоцитов как пусковой механизм иммунного ответа**

Соприкосновение про- и противовоспалительных медиаторов, которые находятся в месте проникновения антигена, с клетками иммунной системы является ключевым событием иммунного ответа. Если в случае врожденного (неспецифического) иммунитета они регулируют активность эффекторов ответа (преимущественно профессиональных фагоцитов), которые и без участия медиаторов способны инактивировать и элиминировать антиген, то приобретенный (специфический) первичный иммунный ответ при отсутствии этих медиаторов развиваться практически не в состоянии.

Начальные события заключаются опять-таки в неспецифической реакции — активации локальных клеток (преимущественно ПМН и Мф) к выработке хемокинов и цитокинов. Бактериальные антигены (ЛПС, пептидогликан, липотейхоевая кислота) активируют эти фагоциты через их рецепторы рекогносцировки (PRR, см. далее), CD14 и Толл-подобные трансмембранные рецепторы (в частности, для цитокинов) к продукции провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-12) и противовоспалительных (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ) цитокинов, а также хемокинов CCL2-4, CXCL1 и CXCL8 (Wang Z-M et al., 2000; Beloosesky et al., 2002; Hallwirth et al., 2002).

Эти же антигены вызывают продукцию нейтрофилами PMK, тромбосана и простагландинов, которые биологически активны и возбуждают генерацию дендритными клетками целого ряда хемокинов и цитокинов (см. Rocca & FitzGerald, 2002). То же действие на ДК имеют также белки теплового шока, что не зависит от антигенного контекста (см. Panjwani et al., 2002; Srivastava, 2002).

Именно микроокружение регулирует дифференцировку антиген-представляющих клеток в АПК1 или АПК2 и далее — в субпопуляции регулирующих Т-клеток (хелперы Th1 или Th2) и Т-клеток-эффекторов (цитотоксические Т-клетки Tc1 или Tc2) (рис. 2).

## **Роль дозы антигена в иницировании приобретенного иммунного ответа**

Способность лейкоцита к возникновению реакции на антиген и далее — к развитию сбалансированного иммунного ответа — в существенной мере зависит от дозы антигена. Это относится как к естественному, так и к приобретенному ответам. Ранее (глава 3)

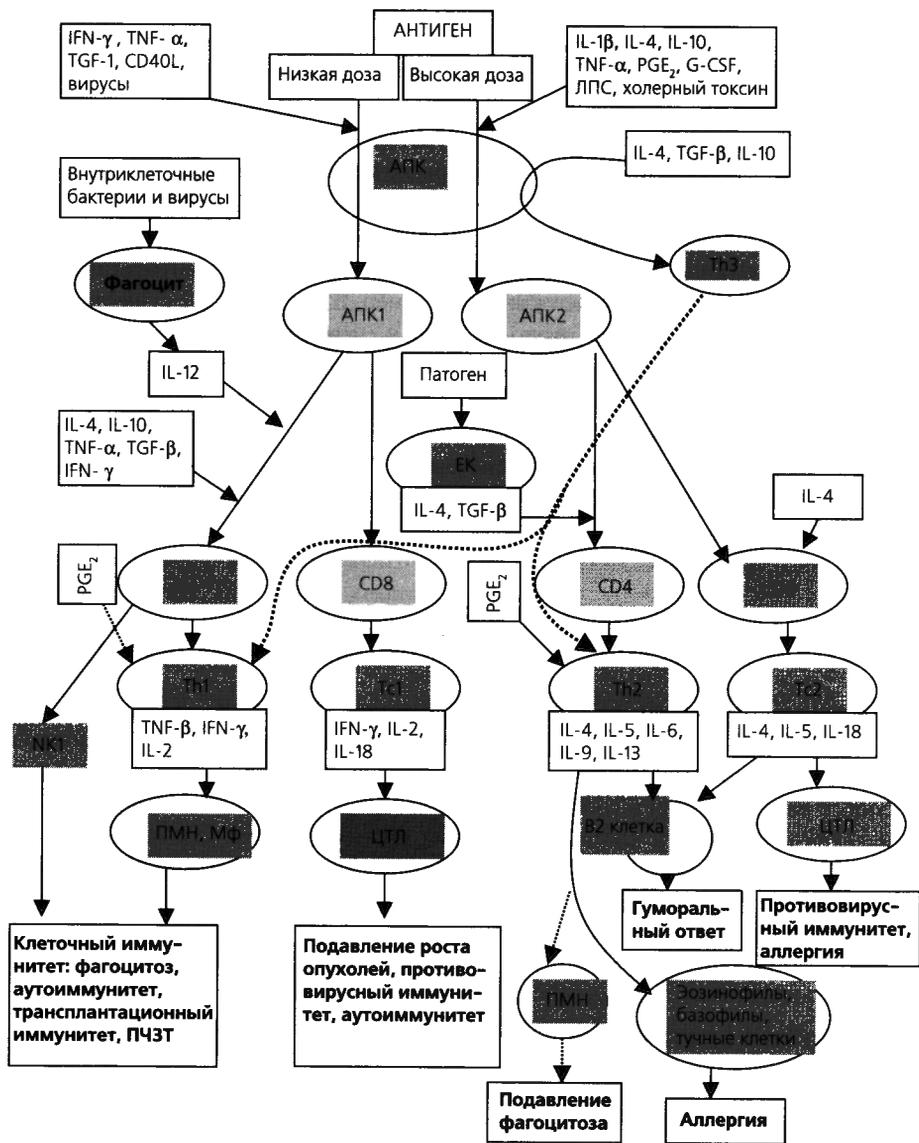
говорилось о том, что минимальная концентрация патогена не распознается фагоцитом, тогда как избыточная концентрация резко снижает эффективность бактерицидности. Примерно такая же закономерность имеет место и в случае приобретенного иммунитета. Для нормального его развития антиген должен проникнуть во вторичные лимфоидные органы и сохраняться там в течение достаточно протяженного периода времени. При этом, будучи в минимальной концентрации, он игнорируется клетками хозяина и не возбуждает иммунный ответ, а, напротив, способен привести к элиминации иммунокомпетентных клеток (например, Т-клеток) и далее — к неспособности хозяина к развитию ответа вообще (Zinkernagel, 2000). Правда, минимальные дозы вызывают пролиферацию Т-клеток, но без последующей их дифференцировки и развития эффекторной фазы ответа. С другой стороны, избыток антигена способен вызвать активационную гибель Т-клеток (Langelkamp et al., 2002). Когда антиген присутствует в концентрации, воспринимаемой макроорганизмом, то низкие дозы антигена приводят к развитию клеточного иммунитета (аутоиммунитет, трансплантационные реакции, замедленная чувствительность), а высокие дозы вызывают гуморальный ответ, противовирусный иммунитет, немедленную аллергию, а также иногда способность регуляторов (например, Th2) подавить некоторые виды клеточного иммунитета (фагоцитоз) (рис. 2).

## Виды приобретенного иммунного ответа

Приобретенный ответ разделяется на Т-независимый и Т-зависимый. В первом случае захват и перенос бактерий в селезенку осуществляется ПМН крови и незрелыми ДК, который экспрессируют низкий уровень интегрина CD11c (CD11c<sup>low</sup>) (Balázs et al., 2002). Этот вид ответа обеспечивается В1-клетками. Они отличаются от конвенциональных В2-клеток и несут CD5, высокий уровень поверхностных IgM и низкий уровень IgD, CD14, CD11b, CD23 и маркера В-клеток — B220 (Koide et al., 2001; Ansel et al., 2002). В отличие от циркулирующих В2-клеток, клетки В1 расселяются в полостях под действием представленного там CXCL13. Данный тропизм зависит от низкой чувствительности клеток В1 к CCL19 и CCL21 (Ansel et al., 2002). Пролиферация и дифференцировка В1 в Ig-секретирующие клетки стимулируется моноцитами/Мф и, отчасти, ДК, что делает этот ответ относительно Т-независимым (Balázs et al., 2002). Th2-цитокины (IL-2, IL-4, IL-5 и IL-10) проявляют такой же эффект в отличие от Th1-цитокинов (IFN-γ и IL-12), а также CD22, FcγRII и CD5, отрицательно регулирующих антиген-распознающий рецептор В-клеток (BCR) (Vogel et al., 1996; Fagarasan & Honjo, 2000).

Отличительной способностью В1-клеток является самостоятельное и независимое распознавание антигена, имеющего повторяющиеся идентичные детерминанты (Zinkernagel, 2000), например, ЛПС и полисахариды *Neisseria meningitidis* и *S. pneumoniae* (Buchanan et al., 1998; McLay et al., 2002), а также некоторых вирусов. Этот кратковременный гуморальный ответ у человека представлен IgM и IgG2 (McLay et al., 2002). В1-клетки являются источником естественных антител, но для приобретенного ответа эти клетки нуждаются в кооперации с АПК (Bondada et al., 2000).

Т-зависимый иммунный ответ состоит из распознавания антигена, его модификации (processing) антиген-представляющими клетками и опосредованного ими же представления



**Рис. 2.** Общая упрощенная схема развития Т-зависимого иммунного ответа (модификация из Kaliński et al., 1999; Romagnani, 1997; Zinkernagel, 2000; Chtanova & Mackay, 2001; Chtanova et al., 2001; Heath & Carbone, 2001; Kemp & Ronchese, 2001; Nakanishi et al., 2001; Weiner, 2001; Guernonprez et al., 2002; Langenkamp et al., 2002; Rocca & FitzGerald, 2002; Maianskii @ Belotsky, 2004).

Жирный шрифт — финальные эффекты; сплошные стрелки — стимуляция/дифференцировка; пунктирные стрелки — подавление.

Т хелперам (Th). После восприятия антигенной информации развивается эффекторная фаза ответа, которая для Т-зависимого ответа требует кооперации АПК, Th и В2-клеток. Этот вид иммунного ответа охватывает Т-клеточную реакцию на все антигены и гуморальную реакцию на те факторы, которые не подпадают под Т-независимый ответ (т.е. без участия Th).

Для развития полноценного Т-зависимого ответа Т- и В-клетки нуждаются в сигналах 1 и 2. Прямой контакт Т- и В-клеток с АПК обеспечивает поступление сигнала 1 в виде комплекса молекул МНС-I и -II на рецепторы Т- и В-клеток (TCR и BCR). Сигнал 2 возникает без прямого контакта с АПК. Он информирует Т-клетки о патогенном потенциале антигена, исходит из Th и передается через ко-стимулирующие рецепторы и молекулы (CD40, CD80, CD85 и т.д.) и(или) цитокины (например, IL-2). Сигнал 2 существует в виде сигнала 2.1 (его лиганд CD80, рецептор — CD28) и сигнала 2.2 (лиганд CD86, рецептор CD29) (Pawelec, 2000). Хемокины CC также могут выступать к качестве ко-стимуляторов. Антиген-независимая активация Т-клеток со стороны CCL5 может привести к развитию аутоиммунитета (Wong & Fish, 2003).

Этими факторами число сигналов не исчерпывается. Сигнал минус 2 (-2) обладает ингибирующими свойствами в противоположность добавочным активирующим сигналам 3, 4 и 5 (Pawelec, 2000).

## Представление и распознавание антигена

Предложены две модели распознавания антигена (Matzinger, 2000; Medzhitov & Janeway, 2002). Первая — это давняя классическая модель, основанная на распознавании своего и чужого. Вторая модель предполагает распознавание опасности со стороны антигена. Процесс распознавания в соответствии с классической моделью включает антиген-специфические рецепторы и ко-стимулирующие молекулы, тогда как модель опасности предполагает наличие рецепторов рекогносцировки, специфичных для консервированных молекул патогенов. Для обеих моделей общими является предсуществующие АПК, активность которых не конституциональна, а индуцируется ко-стимулирующими сигналами, что, собственно, и делает возможным развитие иммунного ответа.

## Распознавание антигена в естественном иммунитете

Компоненты и продукты микроорганизмов имеют уникальные патоген-ассоциированные лиганды (PAMP), которые отсутствуют в макроорганизме и распознаются неспецифическими распознающими рецепторами (PRR) гранулоцитов и моноцитов/Мф (см. Matzinger, 2002; Medzhitov & Janeway, 1997a,b). Например, для ЛПС такими рецепторами служат ЛПС-связывающий белок (LBP) и CD14. Связывание этих рецепторов с лигандами вызывает разрушение патогена комплементом или фагоцитами (рис. 3А). К числу рецепторов принадлежат также Толл-рецепторы (TLR). Рецепторы придают распознаванию некоторую специфичность: ЛПС грам-отрицательных микробов связывается с TLR4, TLR2/6, CD14 и LBP, а флагелин большинства микробов распознается TLR5 (Granucci & Ricciardi-Castagnoli, 2003).

АПК также несут также рецепторы с ингибирующей структурой (ITIM). Эти трансмембранные белки обозначаются как сиглексы (рис. 3Б), поскольку распознают сialовые кислоты, отсутствие которых у большинства микроорганизмов и инфицированных клеток хозяина отменяет ингибирующую активность сиглексов и побуждает АПК фагоцитировать и представлять эти объекты. Другим ингибирующим рецептором с похожим механизмом действия является SIRP-1 $\alpha$  на макрофагах. Его лигандом служит CD47, который экспрессирован на большинстве клеток макроорганизма и препятствует их фагоцитозу в отличие от CD47-негативных стареющих клеток (рис. 3Б).

После распознавания и представления антигена в соответствии с моделью опасности, развитие иммунного ответа протекает при участии ко-стимулирующих молекул (рис. 3).

## Распознавание антигена в приобретенном иммунитете

### *Роль рецепторов Т-клеток (TCR)*

Примерно через 20 мин. после связывания TCR с комплексом МНС-антиген образуется комплекс (иммунологический синапс), формирование которого проходит через несколько стадий (Grakoui et al., 1999):

1. Формирование адгезивных контактов (фиксация комплекса) происходит путем закоривания центрально расположенного интегрина CD11a/CD18 на мембране клетки, что обеспечивает контакт TCR с этим комплексом.

2. Транспорт комплекса МНС-антиген (через 5 мин.), который опосредуется активным транспортным механизмом.

3. Стабилизация кластера МНС-антиген путем образования при участии комплекса CD11a/CD18-ICAM-1.

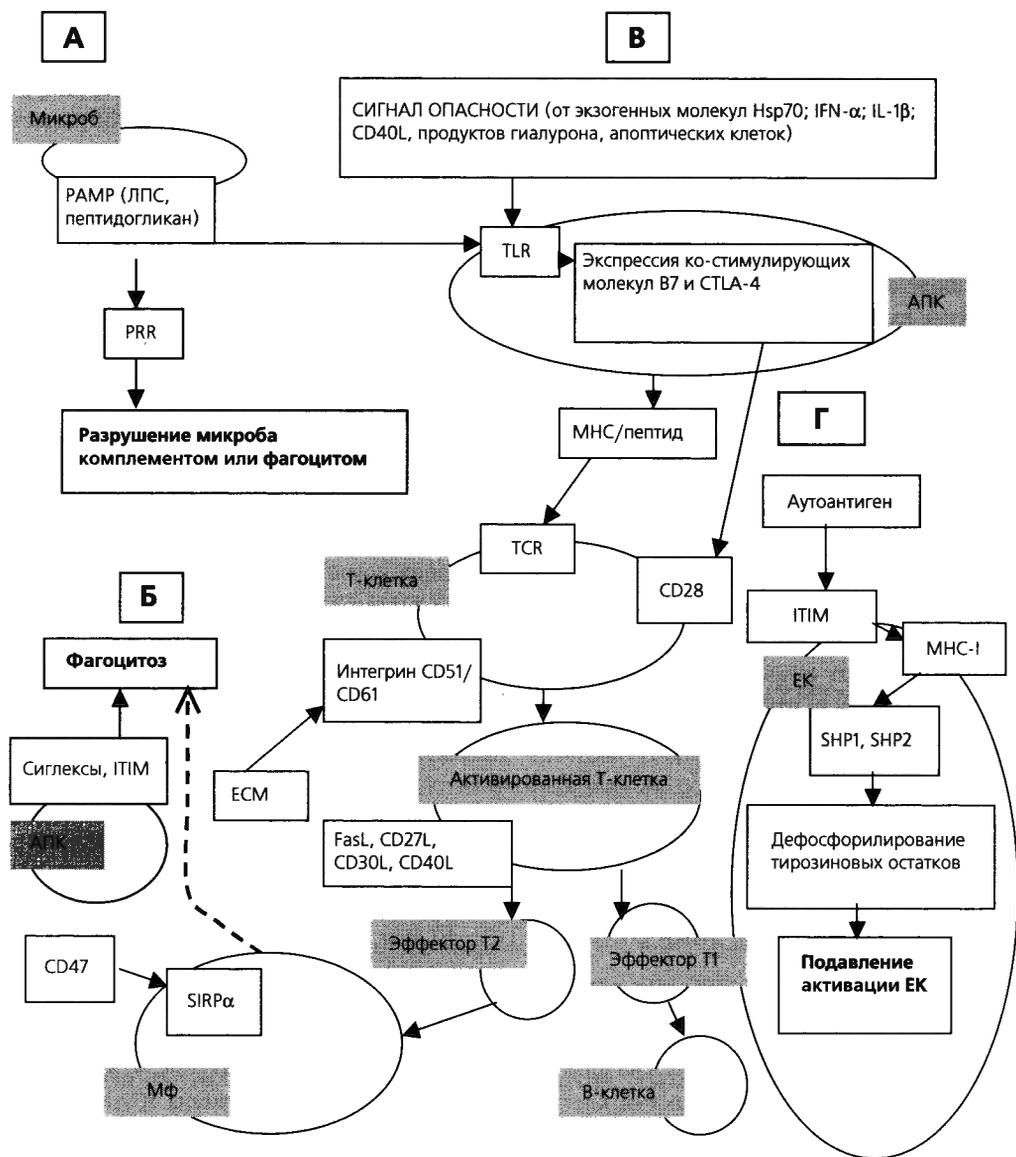
Мембранные плотники иммунологического синапса обеспечивают активацию многоцепочечной системы рекогносцировочных рецепторов (MIRR). Эти поверхностные рецепторы формируются путем ассоциации Ig-подобных рекогносцировочных единиц с передающими единицами. MIRR состоит из TCR, BCR и Fc $\epsilon$ RI (Langlet et al., 2000).

Оккупация TCR начинается с вовлечения вспомогательных молекул, преимущественно CD2, которые представляют собой мембранные гликопротеины Т-клетки, способные связывать МНС. Формирование синапса начинается с контакта CD43, CD45, CD11a/CD18 молекул Т-клетки с ICAM-1 на поверхности клетки. Перед распознаванием антигена ICAM-1 концентрируется в области образования конъюгата Т-АПК (Montoya et al., 2002). Для ДК адгезия обеспечивается ее молекулой DC-SIGN, которая является специфическим рецептором ICAM-3 (Geijtenbeek et al., 2000). В целом активация Т-клетки со стороны АПК ограничена местом их контакта. В этой области образуются супрамолекулярные кластеры активации (SMAC), центральный и периферический, которые включают ко-стимулирующие молекулы CD28 в центре и CD2 (вместе с CD11a/CD18) — на периферии (Bromley et al., 2001).

Общая картина представления антигена и последующих событий, в том числе поляризации АПК и развитии Th1 и Th2, представлены на рисунках 2 и 4.

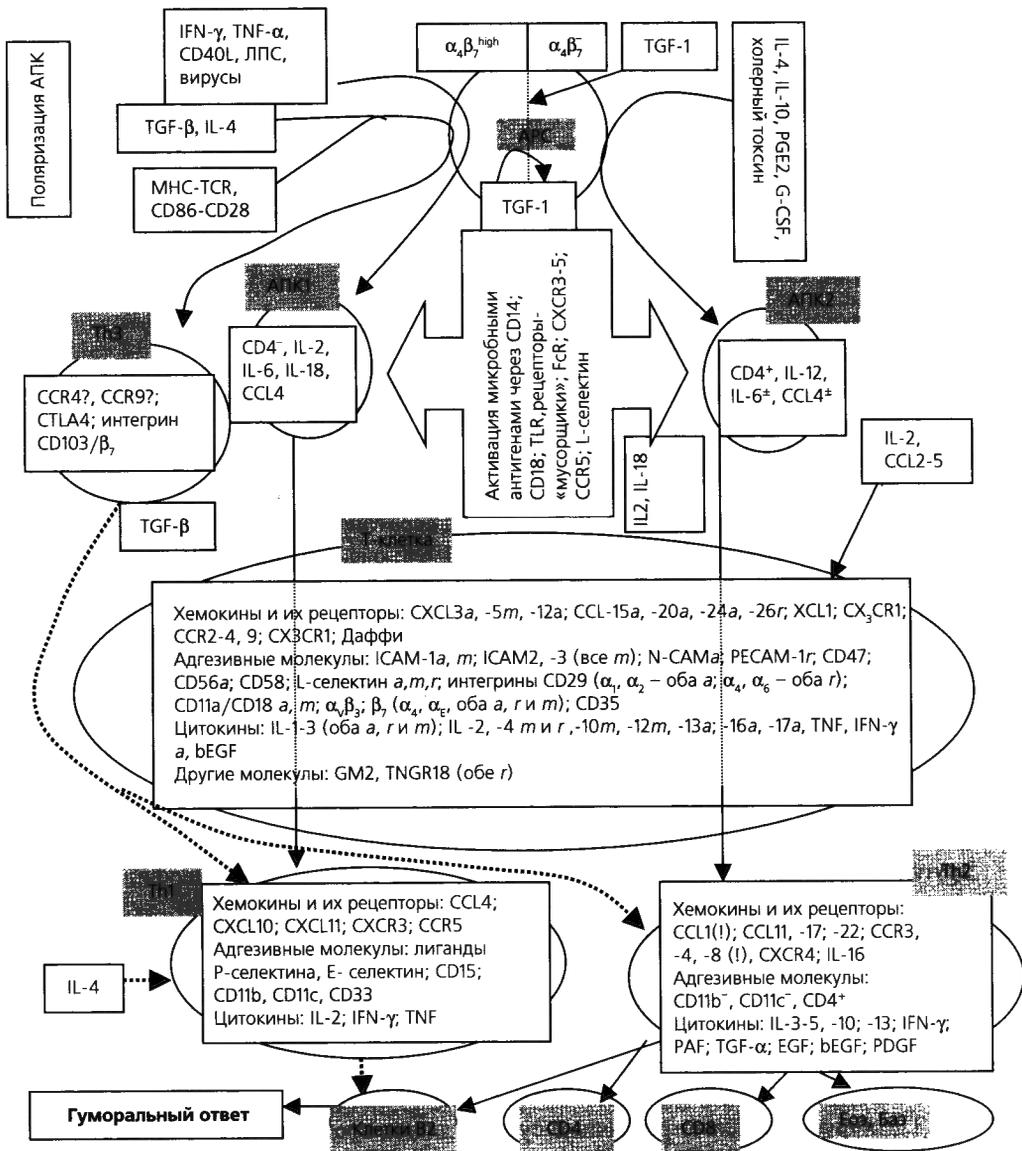
### *Роль рецепторов В-клеток (BCR)*

В-клетка активируется через BCR и ко-стимулирующие молекулы. АПК взаимодей-



**Рис. 3.** Врожденный иммунитет и модель опасности со стороны чужеродного агента (модификация из Matzinger et al., 2002; Medzhitov & Janeway, 1997b; 2002). [А] и [Б] — регуляция фагоцитоза; [В] — регуляция кооперации АПК с Т-клеткой; [Г] — регуляция функции ЕК.

Жирный шрифт — финальный эффект стимуляции; сплошные стрелки — стимуляция; пунктирные стрелки — подавление.



**Рис. 4.** Взаимодействие АПК, Т- и В-клеток (модификация из Prickett et al., 1992; Taub et al., 1996; Price et al., 1997; Jung & Littman, 1999; Strobl & Knapp, 1999; Abramson et al., 2001; Faries et al., 2001; Gratchev et al., 2001; Nakanishi et al., 2001; Weiner, 2001; Wu M et al., 2001; Zelenika et al., 2002; Maianskii & Belotsky, 2004).

(!) — главный фактор; Жирный шрифт — финальные эффекты; сплошные стрелки — трансформация, миграция или стимуляция; пунктирные стрелки — ингибция; курсив: а — активированные клетки; m — клетки памяти; r — покоящиеся клетки.

ствуют с В-клеткой посредством связки CD40L-CD40. При этом ДК непосредственно активирует В-клетку в рамках трехсторонней кооперации. В дальнейшем Th2 вызывают антителообразование через цитокины IL-4, IL-5 и IL-18, а Th1 подавляет этот ответ через IFN- $\gamma$  (Mosmann & Coffman, 1989; рис. 1 и 4).

Предваряя последующее изложение, вкратце заметим, что после представления и распознавания антигена, T0-клетки дифференцируются в хелперы CD4 (Th1 и Th2) CD8 и цитотоксические лимфоциты CD8 (Tc1 и Tc2) (см. рис. 2). В2 клетки, активированные после контакта с Th и АПК (тройственная кооперация), созревают в плазматические антителопродуцирующие клетки (Vanchereau et al., 2000).

## Антиген-представляющие клетки

Для нормального функционирования АПК должны фагоцитировать антиген, после чего он перемещается в цитозоль и соединяется с молекулами МНС-I и -II (Watts & Amigorena, 2001). Профессиональные АПК (ДК, КЛ, моноциты/Мф) несут конституционные антигены МНС. Эти клетки играют основную роль в иммунном ответе. Непрофессиональные АПК (ПМН, клетки эндотелия, кератиноциты) экспрессируют только индуцированные молекулы МНС (Grousson et al., 1998; рис. 5). МНС являются главными антиген-представляющими молекулами, с которым связываются ко-рецепторы CD4 и CD8 (Potter et al., 2001).

МНС-II связывают протеолитически модифицированный экзогенный антиген, представляющий собой пептиды, ассоциированные с мембраной клетки или компонентами вакуоли, тогда как МНС-I-связывающиеся пептиды исходят из эндогенных антигенов (опухолевых клеток, вирусов, аутоантигенов, инфекционных антигенов), локализованных в цитозоле (Harding et al., 2003).

Другие клетки также способны выступать в роли АПК. Так, эозинофилы, стимулированные GM-CSF, связывают респираторные вирусы через ICAM-1 и представляют вирусный антиген специфическим Т-клеткам (Message & Johnston, 2004).

Наличие ко-стимулирующей молекулы CD82 на АПК и Т-клетках важно особенно на ранних этапах активации Т-клетки. Эта молекула экспрессирована также на клетках памяти ( $T_{CM}$ ) и усиливает связывание АПК с Т-клетками посредством взаимодействия ICAM-1 с CD11a/CD18 (Shibagaki et al., 1999). CXCR5 участвует в дальнейшей дифференцировке  $T_{CM}$  в функционально различные субпопуляции, среди которых предшественник хелперов для В-клеток (CXCR5<sup>+</sup> CCR7<sup>+</sup>) и классический Т-хелпер антителообразования (CXCR5<sup>+</sup> CCR7<sup>-</sup>) (Müller et al., 2002).

Картина экспрессии хемокинов и адгезивных молекул на АПК, а также продукции ими цитокинов представлена на рисунке 5. Партнерами этих факторов выступают хемокины, которые вырабатываются в лимфоидной ткани (CXCL13, CCL19 и CCL21) (Sallusto et al., 2000).

### ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ/КЛЕТКИ ЛАНГЕРГАНСА

Хемокины и рецепторы: CCL3-5\*, CXCL8\*;  
CCL18; CCR1, -2, 4-7; CXCR1, CX<sub>3</sub>CR1.  
Адгезивные молекулы: DC-SIGN, ICAM-1,  
интегрины CD49d/CD29, CD11a/CD18 и CD51/CD61;  
DC-HIL; CEACAM1  
Цитокины: IL-1, -2-4, -6, -8, -18; IFN- $\alpha$  и - $\beta$ .  
TLR: TLR1-7  
Другие молекулы: ко-стимулирующие молекулы  
семейства B7, CD40, CD54, CD80 (7.1),  
CD86 (7.2), MHC-II; DigR1

### МОНОЦИТЫ

Хемокины и рецепторы:  
CCL3, -5, -12, -13, -15; CCR1, -2, -5-8;  
CXCR1, 2; CXCR1, -2; CX<sub>3</sub>CR1; PF-4  
Адгезивные молекулы: интегрины CD29,  
CD18; ICAM1-3, PECAM-1, CD14; L-селектин  
Цитокины: IL-1, -4, -10, -12, -16; TNF, IFN- $\gamma$ ;  
различные CSF.  
Другие молекулы: MHC-II, CD40L, DigR1

### МАКСОФАГИ

Хемокины и рецепторы: CXCL9, CCL3,  
Адгезивные молекулы: L-селектин; интегрины  
CD18 (CD11a, 11b, 11c), VLA-3 и VLA-6  
Цитокины: IL-1, -4, -6, -8, -16  
Рецепторы «мусорщики», включая MARCO  
Другие молекулы: MHC-II, ко-стимулирующие  
молекулы B7.2 (CD86); DigR1

### ДМ

Хемокины и рецепторы: CCL18, -19\*,  
-20\*, CX<sub>3</sub>CL1, CXCL1, -2, -6, -8-10, -19;  
CCR1; CXCR1, -2  
Адгезивные молекулы: интегрины CD29,  
CD18; CD35; CD51/61; ICAM-1-3,  
PECAM-1, CD14.  
Цитокины: IL-1, 4, 6; TNF,  
различные CSF, PDGF

### КЛЕТКИ ЭНДОТЕЛИЯ

Хемокины и рецепторы:  
CCL19 (на ВЭВ); CXCR2, -4; DARC  
Адгезивные молекулы: интегрины CD29,  
CD51/CD61; ICAM1, 2; PECAM-1; CD58;  
VE-JAM (на ВЭВ), L-VAP-2 (на ВЭВ);  
VAP-1.  
Цитокины: IL-1, 6; TNF, TGF- $\alpha$ , PAF,  
различные CSF, PDGF, KGF  
Другие молекулы: MHC-I и -II

### В-КЛЕТКИ

Хемокины и рецепторы:  
CCL22\*, CXCR5; BМАС.  
Адгезивные молекулы: L-селектин;  
интегрины CD18; CD25; CD29, CD61,  
CD49; L-VAP2.  
Цитокины: IL-4, 10, 12, 16; TNF.  
Другие молекулы: MHC-II, sIg,  
CD40, CD86; DigR1

**Рис. 5.** Хемокины, их рецепторы, адгезивные молекулы и продукция цитокинов классическими и альтернативными АПК. (\*) — активированные клетки.

## Дендритные клетки/клетки Лангерганса (ДК/КЛ)

ДК вторичных лимфоидных органов представлены несколькими субпопуляциями, которые отличаются по интенсивности экспрессии интегринов CD18 и других маркеров CD. КЛ представляют собой незрелые ДК и несут, в частности, E-кадгерин и CCR6. Их хемокином является CCL20 (Mohamadzadeh et al., 2001).

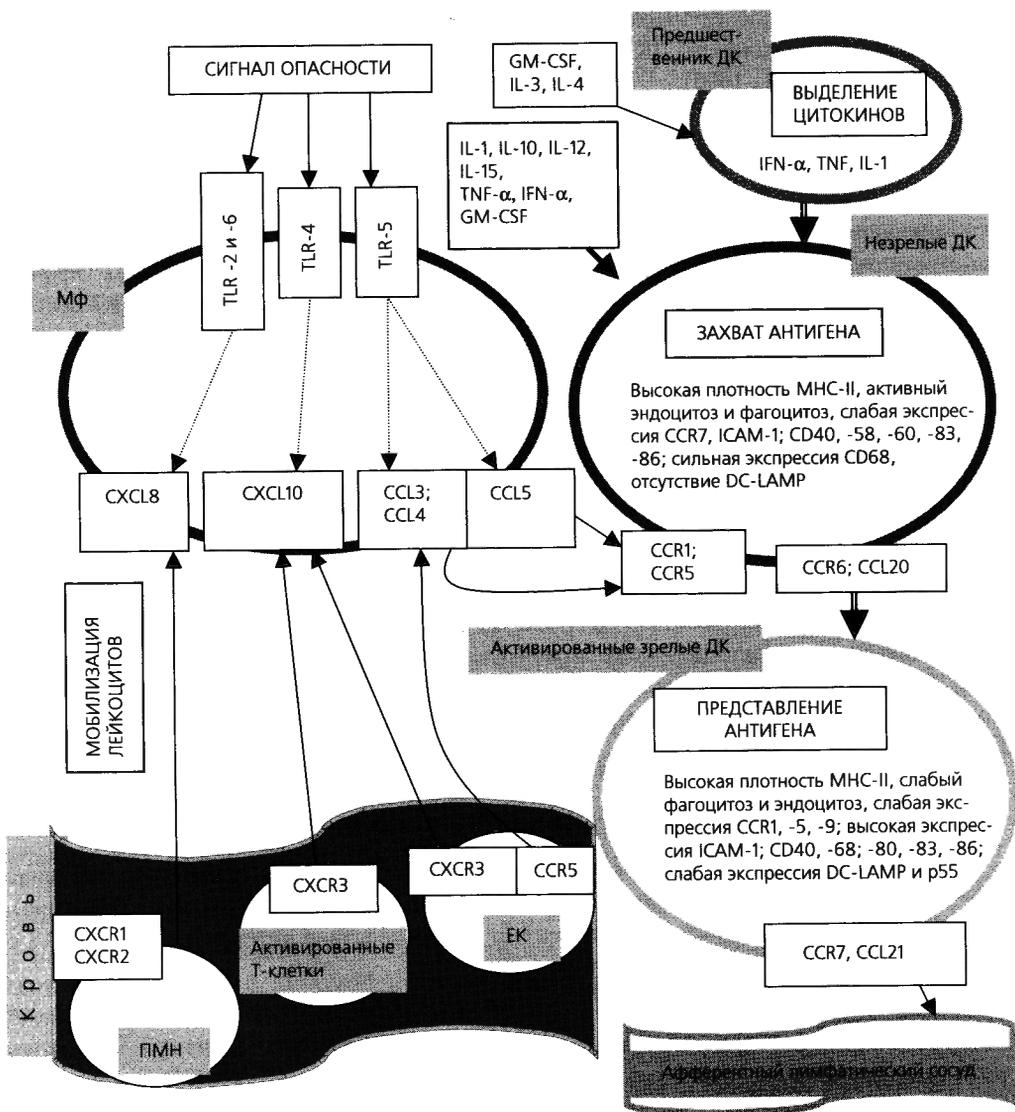
Как было сказано, интернализация антигена антиген-представляющими клетками есть необходимое условие для его представления. Интернализация корпускулярных антигенов осуществляется путем классического фагоцитоза (эндоцитоза), а растворимых антигенов — путем макропиноцитоза. Для первого моноцитарные АПК человека используют рецепторы FcγRII и FcαR (CD89), а ДК крови — FcγRII и FcγRI. КЛ используют рецепторы FcγRI и FcεRI (CD23), а также рецепторы-«мусорщики» для инфекционных агентов (CD36 и SRCL).

Ключевым свойством этих АПК является их способность к протеолитической деградации поглощенного антигена при помощи катепсинов, цистеина, серина и других ферментов (Baggera et al., 2001). Катепсины (особенно катепсин В) способны деградировать иммунные комплексы, интернализированные АПК через FcγR (Driessen et al., 2001).

В процессе созревания профиль хемокинов ДК меняется: экспрессия CCR1 и CCR5 ослабляется, а экспрессия CCR7 усиливается. После стимуляции, вызванной IFN-α2a, ДК моноцитарного происхождения вырабатывают значительные количества CXCL9 и 10, и интенсивно привлекают CD8 Т-клетки через CXCR3 (Padovan et al., 2002). Эти ДК стимулируются также через адгезивную молекулу SEACAM-1, что вызывает выделение ими CCL2, CCL3 и CXCL1, а также IL-6 и IL-12. Эти молекулы обеспечивают миграцию гранулоцитов, моноцитов, Т-клеток и незрелых ДК. Кроме этого, усиливается экспрессия ко-стимулирующих молекул CD40, CD54, CD80 и CD86 (B7.2) (Kammerer et al., 2001; рис. 6).

В соответствии со способностью вызвать образование Th1 или Th2, ДК человека разделяются на ДК1 (CD11b<sup>+</sup>11c<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>) и ДК2 (CD11b<sup>-</sup>11c<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>) (Faries et al., 2001; Penna et al., 2001). Зрелые дифференцированные ДК несут различные хемокины, их рецепторы и адгезивные молекулы (рис. 6). Последние выполняют роль ко-стимулирующих факторов и включают MAdCAM-1 (действует через CD49/β<sub>7</sub>); VCAM-1 и фибронектин (действует через CD49d/CD29), а также связку CD11a/CD18–1–ICAM-1 (van Seventer et al., 1991). Сила этих неклассических ко-стимулирующих молекул имеет порядок VCAM1 > ICAM-1 > MAdCAM-1 > классической молекулы B7 (Lehnert et al., 1998). Хемокины стимулируют экспрессию B7.1 в порядке CCL3 = CCL5 > CCL4 > CCL2 > ЛПС и IFN-γ (Taub et al., 1996).

Все главные участники иммунного ответа (Т- и В-клетки крови), а также ДК несут CCR7, который обеспечивает их миграцию во вторичные лимфоидные органы (рис. 6–8, табл. 10) в ответ на локально продуцируемые хемокины CCL19 и CCL21, хотя отдельные субпопуляции ДК экспрессируют и другие хемокины (CXCL10,-12, CCL5 и -19). Хемокины CXCL12 и CCL19–21, генерируемые активированными ДК, вызывают миграцию В-клеток, Т0 и ДК во вторичные лимфоидные органы, тем самым организуя их кооперацию (Dubois et al., 2001). Эта кооперация нуждается в активности комбинации молекул



**Рис. 6.** Начальный этап активации АПК/ДК (модификация из Banchereau et al., 2000; Belardelli & Ferrantini, 2002; Luster, 2002). Сплошные стрелки - взаимодействие/миграция; жирные стрелки — стимуляция; двойные стрелки — созревание/трансформация; пунктирные стрелки — продукция.

Т-клетки–АПК CD11a/CD18–ICAM-1 (начальный контакт); CCR4–CCL22; CCL4–CCL17, CD11a/CD18–ICAM-2; ICAM-3–CD11a/CD18; CCR7–CCL19; CD50–DC-SIGN; CD2–CD48 и CD28–CD80 (B7) (последующие события) (Hubbard & Rothlein, 2000b; рис. 7). Антиген-представляющую активность ДК усиливает повышение экспрессии интегринов CD11c и VLA-2 (De Graaf et al., 1995).

### Клетки-хелперы Th1/Th2/Th3

Костномозговые ДК способны вызвать как Th1, так и Th2 ответы. Как правило, первый ответ индуцируется размножающимися агентами (например, вирусами), тогда как второй тип ответа развивается в ответ на неразмножающиеся инфекционные антигены. Эффект последних также имеет определенную специфичность, природа которой неясна (Riedl et al., 2002). В некоторых условиях (например, в случае повышенной чувствительности) антиген (аллерген) может индуцировать оба вида ответа (Sung et al., 1999). Можно заключить, что решающую роль в Th1/Th2 поляризации играют цитокины (рис. 2).

Повторная стимуляция Т-клеток аллогенными незрелыми ДК может вызвать образование регуляторных CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Т-клеток (Th3, Treg, Tr1). TGF-β, IL-4, IL-10 и анти-IL-12 усиливают их дифференцировку из предшественников Th. Эта индукция антиген-специфична, а ингибирующая активность такой специфичности лишена (Weiner, 2001). Она направлена на Th1 или Th2, особенно по отношению к цитотоксическим эффектам, и реализуется посредством IL-10 и TGF-β (Hayday & Viney, 2000 and Vicari & Caux, 2002). Th3 усиливает продукцию IgA в случае подавления специфического Th1-ответа (Remoué et al., 2001). Субпопуляция Th3 (Tr1) подавляет ответ при трансплантации, аллергии, аутоиммунитете, а также против опухолей и вирусов, что может иметь практическое значение (Caramalho et al., 2003).

### В-клетки

Рецептор этих клеток (BCR) состоит из поверхностной молекулы иммуноглобулина (опосредует связывание антигена) и гетеродимера Ig-α/Ig-β (несет сигнальную функцию). Представление антигена В-клеткой зависит от взаимодействия интегрина CD11a/CD18 с молекулой ICAM-1 (Moy & Brian, 1992).

### ПМН

Приобретают способность выступать как профессиональные АПК в случае экспрессии антигенов МНС-II, что наблюдают при гранулематозе Вегенера (King-Konert et al., 2001). Действуя через продукцию IL-12, ПМН могут участвовать в ориентации иммунного ответа по Th1-типу (Bonocchi et al., 1999).

### Кератиноциты

Эти непрофессиональные АПК конституционально экспрессируют молекулы МНС-I, В7-1, ICAM-1 и (в низкой концентрации) CD40 и CDw137 (из группы TNFR), а также МНС-II, которые индуцируются IFN-γ.

## Клетки эндотелия

В процессе воспаления цитокины (например, TNF) стимулируют эти клетки, что усиливает экспрессию адгезивных молекул и секрецию хемокинов (CXCL8, CCL2) (Grevers & Sturm, 1997). Они, наряду с ICAM-1 и МНС-II, придают Т-клеткам эндотелия способность выполнять роль АПК (Utreras et al., 2000), хотя и с некоторыми ограничениями, которые включают неспособность вызвать тотальное расселение Т-клеток (Grevers & Sturm, 1997).

Основное поле деятельности клеток эндотелия микрососудов кожи — это участие в местном иммунном ответе на внутрикожное введение антигенов, когда они через E-селектин, ICAM-1 и VCAM-1 обеспечивают локальную мобилизацию Т-клеток (Pober et al., 2001).

## Эозинофилы

Приобретают способность к представлению антигена после стимуляции IL-5 и GM-CSF (которые индуцируют экспрессию МНС-II и CD80/B7.1) и IL-3 (индуцирует экспрессию HLA-DR и CD86/B7.2) (Celestin et al., 2001).

## Тучные клетки

Выполняют функцию АПК вследствие способности к фагоцитозу и экспрессии МНС-I и -II, ICAM-1, ICAM-3, CD43, CD80 и CD40L. Это характерно для клеток слизистых оболочек (Henz et al., 2001).

## Влияние микроокружения на поляризацию клеток

Как и в случае инициирования иммунного ответа, главными факторами являются инфекционные агенты. Патогенные вирусы индуцируют гены IFN- $\beta$ , CCL2, CCL5, CCL7 и CCL11, тогда как непатогенные штаммы вызывают только экспрессию генов CCL5 (Domachowske et al., 2002).

Другой инфекционный агент, ЛПС, связывается с CD14 и усиливает транскрипцию генов для IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12p35 и фактора, подавляющего миграцию Мф, тем самым обеспечивая дифференцировку интактных Th в Th1. В этом процессе участвуют также другие TCR-зависимые факторы — ICAM-1 (CD54a) и ICAM-2 (CD102) (Kaliński et al., 1999). Кроме ЛПС, другие антигены микроорганизмов усиливают продукцию цитокинов дендритными клетками человека. Таким образом, существует независимая регуляция способности ДК нести ко-стимулирующую функцию в отношении Т-клеток (сигнал 2) и способность вызывать дифференцировку Th в Th1 или Th2 (сигнал 3) (Morelli et al., 2001). Для Th1-поляризации самым важным является IL-12, который вырабатывается патоген-стимулированными ДК и фагоцитами, а также IL-18 и IFN- $\alpha$ . На дифференцировку в Th2 также влияет IL-12, его модуляторы (IFN- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PGE<sub>2</sub>), IL-4, а также OX40L, ICAM-1, CD80/86 и свойства самого антигена (концентрация и аффинность) (Kaliński et al., 1999; Lanzavecchia & Sallusto, 2000). Направление поляризации, индуцированной IL-12, зависит от экспрессии адгезивных молекул: CD11c<sup>+</sup>CD8 $\alpha$ <sup>+</sup> ДК направляют преимущественно

Th1-ответ, тогда как ДК CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> действуют преимущественно на Th2-ответ (Hayday & Viney, 2000). IFN- $\gamma$  и IL-18 могут быть сильными отрицательными регуляторами Th2-зависимого иммунитета (Lewkowich & HayGlass, 2002).

## Общая картина развития приобретенного иммунного ответа

Общую роли хемокинов и адгезивных молекул в мобилизации клеток в иммунном ответе, их специализации и организации лимфоидной ткани можно представить следующим образом.

### Антиген-представляющие клетки

Антигены (острофазные белки, ЛПС) и цитокины (IFN- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) активируют Толл-рецепторы М $\phi$  тканей и незрелых ДК, что приводит к стимуляции конституциональных рецепторов ДК CCR1, CCR5 и CCR6, а также к продукции CCL4. Антиген-стимулированные М $\phi$  выделяют хемокины CXCL8, CXCL10, CCL3 и CCL4. Распознавание антигена Толл-рецепторами приводит к дифференцировке ДК в зрелые АПК, что усиливается цитокинами IL-1, IL-10, IL-12, IL-15, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  и GM-CSF (Bellardelli & Ferrantini, 2002; Luster, 2002). В процессе созревания экспрессия CCR1, CCR5 и CCR6 дендритными клетками снижается, а экспрессия CCR7 повышается. Именно этот рецептор, взаимодействуя с лигандом CCL21 на эндотелии афферентных лимфатических сосудов, обеспечивает миграцию антиген-несущих АПК в лимфатические узлы (Luster, 2002). Толл-рецепторы, избирательно активированные антигенами, также избирательно стимулируют продукцию макрофагами хемокинов CCL3-5, CXCL8 и CXCL10 (Luster, 2002).

ДК, несущие антиген, мигрируют из лимфатических сосудов в лимфатические узлы в результате взаимодействия того же CCR7 с хемокинами CCL19 и CCL21, экспрессированными стромальными клетками Т-зоны узла (Jung S & Littman DR, 1999). Этот процесс регулируется хемокинами CCL16 и CCL21, а также интегрином VLA-6. В свою очередь, партнер АПК, Т-клетка, мигрирует в ВЭВ через связку CCR7-CCL21. После адгезии к ВЭВ посредством ICAM-1, ICAM-2 и CD11a/CD18 эти клетки мигрируют в лимфатические узлы через связки CCR7-CCL21 и CCR4-CCL22. В Т-зоне они контактируют с АПК. Начальный контакт обеспечивается CD11a/CD18 Т-клеток и CD54 антиген-представляющего партнера. Дальнейший контакт поддерживают другие адгезивные молекулы (рис. 7 и 8). Некоторые активированные Т-клетки отрицательно регулируют CCR7 и положительно — CXCR5, что позволяет им двигаться в фолликулы, где они стимулируют В-клетки. Т-клетки с усиленной экспрессией CXCR3 после стимуляции со стороны IFN- $\gamma$  и ЛПС мигрируют в очаги воспаления посредством взаимодействия с CXCL10 (Luster, 2002).

## Т-клетки

Мобилизация Т0 (как, впрочем, и В-клеток) в экстрафолликулярные области вторичных лимфоидных органов регулируется преимущественно хемокинами CCL19 и CCL21, которые действуют через CCR7, экспрессированный этими клетками (Dubois et al., 2001; рис. 7). Расселение интактных Т- и В-клеток в ВЭВ обеспечивается парами L-селектин-CD34, CD11a/CD18-ICAM-1, CCR7-CCL19 и -CCL21, а также CXCR4-CXCL12 (Sallusto et al., 1998; рис. 7, 8; табл. 10).

Th несут различные рецепторы для хемокинов: Th1 экспрессирует CCR5 и CXCR3, а Th2 — CCR3, -4 и -8 (экспрессия CXCR3 слабая или отсутствует вообще). Покоящиеся антиген-специфические Т-клетки кожи, которые регулируют расселение клеток и выделяют высокие концентрации IL-10 (Th<sup>IL-10</sup>), экспрессируют такие рецепторы, как функциональные Th1 молекулы (CXCR3 и CCR5) и Th2 (CCR3, CCR4 и CCR8). Миграция Th<sup>IL-10</sup> на различные хемокины имеет следующую картину предпочтения: CCL2 (лиганд CCR2), CCL4 (лиганд CCR5), CCL3 (лиганд CCR1/5), CCL17 (лиганд CCR4), CCL1 (лиганд CCR8), CXCL12 (лиганд CXCR4) и CCL11 (лиганд CCR3). После активации сывороткой анти-CD3, Th<sup>IL-10</sup> привлекается исключительно через CCL1, CCL2, (TARC) и CXCL12 (Sebastiani et al., 2001). ДК<sup>IL-4</sup> (после стимуляции со стороны IL-4) экспрессируют преимущественно CCL17 и CCL22, которые привлекают Th2 (Parlato et al., 2001).

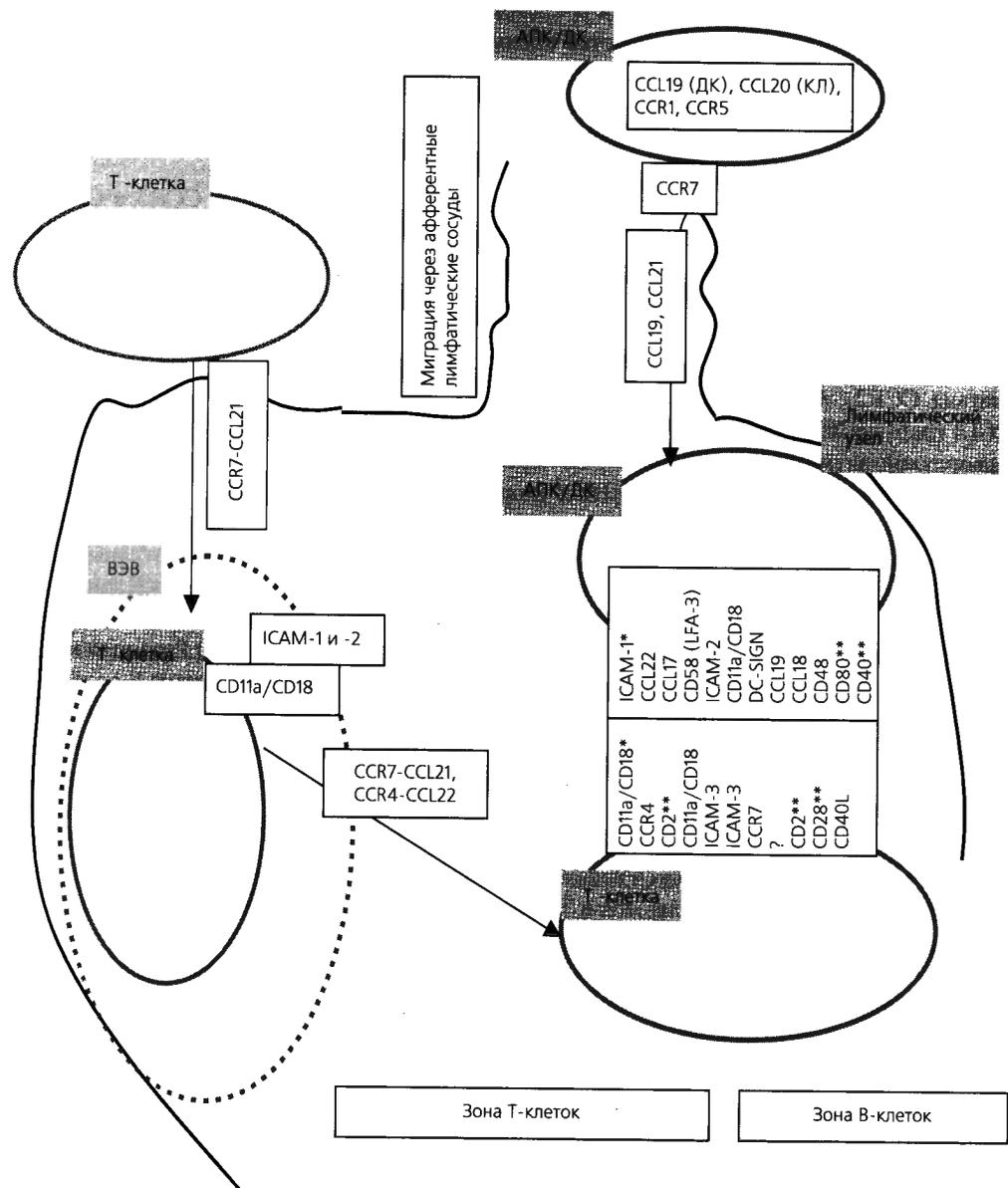
Хемокины обеспечивают и другие виды клеточных коопераций. Избирательная экспрессия CCR3 на Th2 придает им способность взаимодействовать с эозинофилами и базофилами через их лиганды CCL5,-7,-8,-11,-13 и -24 (Sallusto et al., 1998). Различия между Th1 и Th2 касаются также экспрессии селектинов. Th1 экспрессирует лиганд Р-селектина в большей концентрации, чем Th2, которые также неспособны связываться с лигандами Р- и Е-селектинов (Abramson et al., 2001).

## Клетки CD4 и CD8 как клетки памяти и клетки-эффекторы

Клетки памяти CD4 являются неполяризованными Т-клетками «центральной памяти», несут CCR7 и CD62L и расселяются в Т-зонах вторичных лимфоидных органов. Эта субпопуляция CCR7<sup>+</sup> CD4 клеток стимулирует АПК/ДК в лимфатических узлах для обеспечения новой волны иммунного ответа и, скорее всего, включает хелперы клеток памяти для реакции В-лимфоцитов и цитотоксических клеток.

Продукция цитокинов клетками CD4 зависит от их экспрессии рецептора расселения — интегрин CD49/β, (лиганд MAdCAM-1). После стимуляции экспрессия этого интегрин увеличивается, что сочетается с усилением продукции Th1-цитокина IFN-γ без изменения продукции Th2-цитокина IL-4 (Abramson et al., 2001). Для дифференцировки в эффекторные Th1, клетки CD4 нуждаются в повторных циклах стимуляции антигеном, представляемым АПК (Vajenoff et al., 2002).

Клетки памяти CD8 поляризованы, являются эффекторами, не несут CCR7 и мигрируют в нелимфоидные ткани (Geginat et al., 2001). Хемокин-индуцированные изменения фронтального отдела клетки памяти придают ей высокую чувствительность к антигену, которая может быть усилена интегринами (Bromley et al., 2001). Кроме отсутствия CCR7,



**Рис. 7.** Хемокины во взаимодействии АПК с Т-клеткой (модификация из Sallusto et al., 1998; Jung & Littman, 1999; Lanzavecchia & Sallusto, 2000; Casamayor-Pallejà et al., 2002; Luster et al., 2002; Sebastiani et al., 2002). (\*) — начальный контакт; (\*\*) — ко-стимулирующие молекулы.

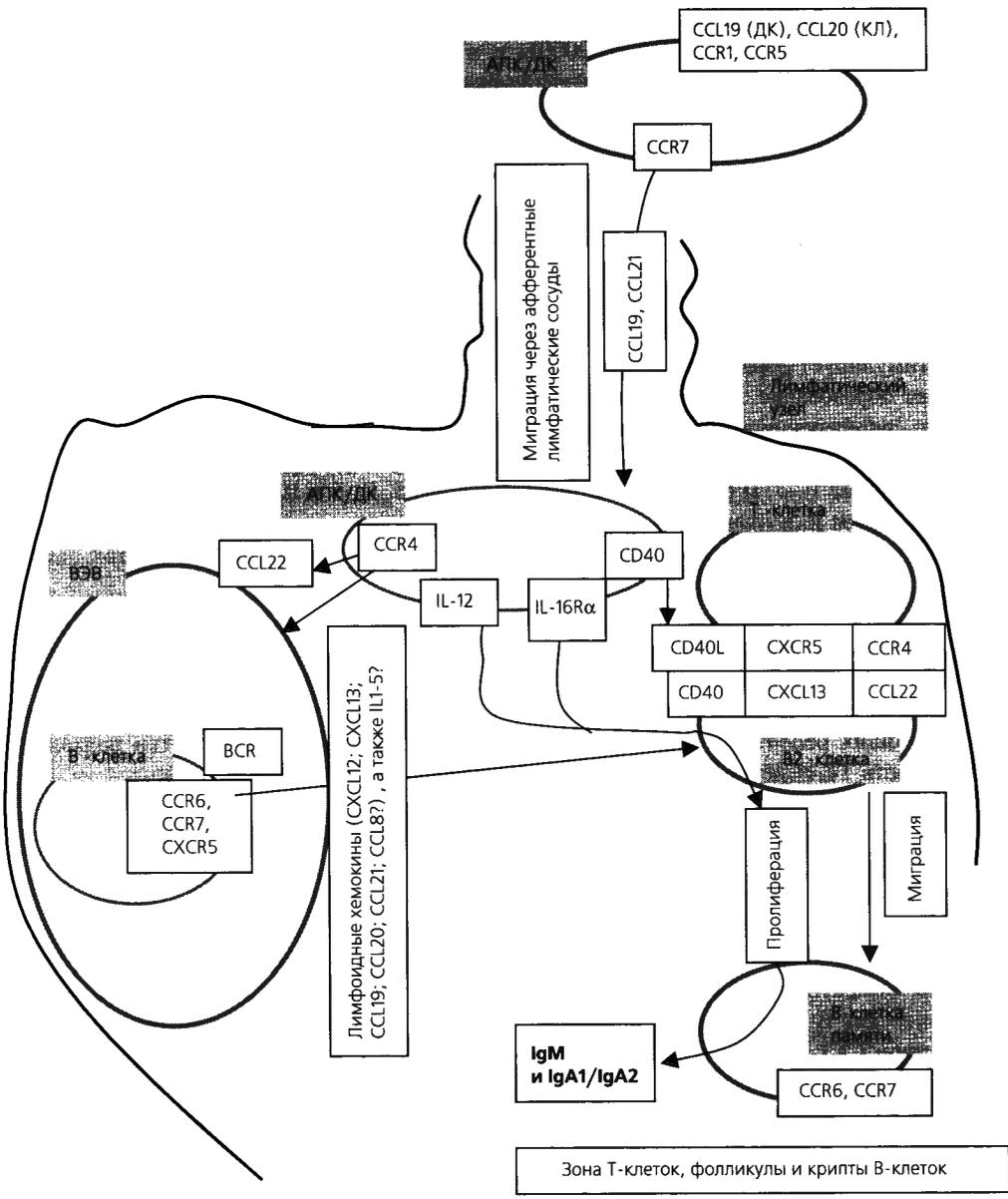


Рис. 8. Хемокины во взаимодействии АПК и В-клеток (модификация из Sallusto et al., 1998; Jung & Littman, 1999; Banchereau et al., 2000; Lanzavecchia & Sallusto, 2000; Dubois et al., 2001; Casamayor-Pallejà et al., 2002; Luster et al., 2002). Жирный шрифт — финальный эффект.

клетки CD8 имеют низкий уровень L-селектина, но высокий уровень интегринов, а также вырабатывают эффекторные цитокины IFN- $\gamma$  и IL-4. Эти клетки быстро мобилизуются в очаги воспаления и немедленно включаются в процессы замедленной чувствительности или цитотоксичности (Sallusto et al., 2000).

Иммунный ответ CD8-клеток, который зависит от Т-клеток CD4, опосредуется АПК, которые представляют антигены, рестриктивные по МНС-I- и МНС-II, соответственно Т-клеткам CD8 и CD4. В этом процессе участвует CD40 (den Haan & Bevan, 2000).

АПК представляют антиген этим клеткам при помощи такого же механизма, как и клеткам CD4. Для эффективной пролиферации и активации CD8 наличие CXCR3 имеет критическое значение. Он входит в систему, которая регулируется IFN- $\alpha/\beta$  и вовлечением лигандов этого рецептора — CXCL10 и CXCL11 (Ogasawara et al., 2002).

Дифференцировка CD8 в существенной степени зависит от микроокружения. Так, IL-15 стимулирует образование клеток, лишенных эффекторных функций, тогда как IL-2 вызывает образование эффекторов (см. Langenkamp et al., 2002). После антигенной стимуляции, дифференцировка в цитотоксические (CTL) Tc1 клетки происходит под контролем IFN- $\gamma$  и IL-12, а в Tc2 — под контролем IL-4, подобно дифференцировке в Th1 и Th2. Tc1 генерируют IL-2, IFN- $\gamma$  и TNF, а Tc2 — IL-4, IL-5, IL-6 и IL-10 (см. Sad et al., 1997; Xie et al., 1999) и, в отличие от Th, оба типа клеток не экспрессируют CD40L. Область расселения CD8 — это очаги воспаления, но, в отличие от центральных клеток памяти CD8, не лимфоидные органы (Weninger et al., 2001).

CD8 Т-клетки подавляют реакции лимфоцитов CD4 на конвенциональные антигены и аллоантигены, распознавая эти эффекторы по TCR-специфическому пути с МНС-рестрикцией. CD8 могут вызывать антиген-специфическую толерантность путем стимуляции ингибирующих рецепторов ILT3 и ILT4 на ДК. Th3 или Tr1 CD8 Т-клетки подавляют реактивность Th, действуя через TGF- $\beta$  и IL-10 (Feinberg & Silvestri, 2002).

## В-клетки

Мобилизация этих клеток (рис. 8) в фолликулы зависит от их CXCR5 (который несут также Т-клетки памяти) и специфического хемокина фолликул CXCL13. Другие хемокины для В-клеток (CCL13, -19, -20 и -21) вырабатываются активированными ДК и клетками эпителия лимфатических узлов (Dubois et al., 2001; Casamayor-Pallejà et al., 2002). Антиген-специфические В-клетки, стимулированные через BCR, мобилизуются преимущественно посредством CCL19 (Dubois et al., 2002). Их миграция в Т-зону, В-фолликулы и крипты, а также контакт с Т-клетками, регулируются взаимодействием связок CCR5–CXCL13 и CCR4–CCL22 (Sallusto et al., 1998; рис. 8). Эти клетки трансформируются в клетки памяти, несущие CCR6 и CCR7, что позволяет им, в свою очередь, мигрировать в Т-зону для инициирования гуморального иммунного ответа (Casamayor-Pallejà et al., 2002).

## Естественные киллеры

Представляют собой гетерогенную CD3<sup>-</sup> лимфоидную популяцию, экспрессируют N-CAM (CD56) и низкоаффинную молекулу Fc $\gamma$ RIIA (CD16). ЕК лишены антиген-специфических рецепторов, а распознают IgG-несущие мишени Fc $\gamma$ RIIA и убивают их путем

антитело-опосредованной клеточной цитотоксичности. Мишенями могут быть вирус-инфицированные или вирус-трансформированные клетки. ЕК экспрессируют также не-МНС и МНС-активирующие и ингибирующие рецепторы, иммуноглобулины, специфические рецепторы естественной цитотоксичности и киллерные Ig-подобные рецепторы (KIR), специфичные для МНС. Последние два вида рецепторов обеспечивают цитотоксичность ЕК (Vorrego et al., 2001). ЕК рецепторы KIR, Ig-подобный транскрипт и С-подобный лектин служат для предотвращения гибели нормальных клеток (Vorrego et al., 2001). ICAM-1 на поверхности ЕК существенно подавляет их IL-12-стимулированную цитотоксичность (Cho et al., 2000).

## **Роль иммуноглобулинов в регуляции иммунного ответа**

IgG-опосредованное подавление ответа может быть вызвано экранизацией эпитопов корпускулярного антигена (что лишает В-клетки распознающей способности) и ранним фагоцитоз-зависимым устранением комплекса антиген-IgG прежде, чем разовьется специфическая В-активация (которая также подавляется путем связывания BCR с ингибирующим рецептором FcγRIII). Напротив, по отношению к растворимому антигену IgG1, 2a и -2b способны стимулировать первичный ответ путем подготовки иммунологической памяти. IgM-опосредованная стимуляция связана с активацией системы комплемента. Способность к стимуляции иммунного ответа отмечена у IgE и IgA (Heyman, 2000).

## **Хемокины и адгезивные молекулы в лимфоидном органогенезе**

Организация лимфатических узлов и пейеровых бляшек происходит при участии указанных молекул. Особенное значение это имеет для создания клеточных коопераций, в которых участвуют CXCR5. Этот хемокин стимулирует адгезивную молекулу VLA-4, которая обеспечивает адгезию клеток-предшественников к VCAM-1<sup>+</sup> клеток мезенхимы. Далее, гомеостатические хемокины CCL19, CCL21 и CXCL13 индуцируют лимфоидный неогенез в других органах. Хемокины клеток мезенхимы привлекают зрелые Т- и В-клетки в развивающиеся лимфоидные органы на поздних стадиях органогенеза, причем Т-клетки мигрируют в ответ на CCL19 и CXCL12, а В-клетки — на CXCL5, CCL7 и CXCL5 (Müller & Lipp, 2003).



Часть **III**

---

*К*линические  
эквиваленты  
воспаления



## Глава 5

# АСЕПТИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

---

АСЕПТИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ	127
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	
И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ	128
ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	128
РИНИТ	128
БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА	128
АТОПИЯ	129
ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ	130
ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА	131
АРТРИТ	132
РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ (РА)	132
ВОСПАЛЕНИЕ, ВЫЗВАННОЕ ИММУННЫМИ КОМПЛЕКСАМИ (ИК)	133
АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ	133
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИ	
ПРИВИЛЕГИРОВАННЫХ ОРГАНОВ	134
ГЛАЗ	134
ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА	134
ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА	136
ОБЩАЯ КАРТИНА РЕГУЛЯЦИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ	136
РОЛЬ ХЕМОКИНОВ	136
РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И КЛЕТОК ИММУННОГО ОТВЕТА	137
РОЛЬ ИНФЕКЦИОННЫХ АНТИГЕНОВ	137

---

## Асептическое воспаление

На различных моделях асептического воспаления было показано, что миграция ПМН в очаг опосредуется такими адгезивными молекулами, как CD11b/CD18, ICAM-1 (Steeber et al., 1999), L-селектин (Louahed et al., 2001; табл. 7). В миграции мононуклеаров участвуют хемокины и их рецепторы CXCR2, CXCL1, CCR2, CCL3 (Carollo et al., 2001).

## Экспериментальная повышенная чувствительность и аллергические заболевания различной локализации

Наличие эозинофилов в тканях является критическим для развития немедленной чувствительности. Эозинофилы костного мозга мигрируют в очаг после стимуляции со стороны IL-5 и под действием адгезивных молекул и хемокинов, CXCL8, CCL2,-3,-5,-11,-13 и -24 (табл. 9), а также многочисленных цитокинов.

### Повышенная чувствительность дыхательных путей

#### Ринит

Разрешающее введение антигена при рините вызывает локальную эозинофилию и экспрессию Th2-цитокинов. Поздняя фаза сопровождается также миграцией ПМН, которые привлекаются хемокином CXCL8 (Jacobi et al., 1998). Естественный повторный контакт с аллергеном приводит к дополнительной миграции тучных клеток, а при круглогодичном аллергическом рините отмечена миграция CD3 Т-клеток, активированных эозинофилов и CD68 Мф (Varga et al, 1999).

#### Бронхиальная астма

Иммунопатогенез этого заболевания представляется следующим образом (Homey & Zlotnik, 1999):

(1) Мф и ДК слизистой оболочки, а также ПМН, несущие FcεR1α и -β и второй IgE рецептор (галектин-3), первыми встречаются с аллергеном непосредственно или в комплексе с IgE (Gounni et al., 2001).

(2) Активированные Мф продуцируют провоспалительные TNF-α и IL-1α/β, которые в сочетании с иммунными комплексами активируют Мф, ПМН и базофилы/тучные клетки к дополнительной выработке GM-CSF, PMK и лейкотриенов. Все эти факторы после введения разрешающей дозы антигена вызывают первую волну экспрессии хемокинов (CCL11, CCL5, CCL2,-5,-7,-11,-12).

(3) Далее активированные лимфоциты, эозинофилы и базофилы/тучные клетки, имеющие рецепторы для хемокинов, могут мигрировать из кровотока и продолжать секретировать медиаторы уже в тканях.

(4) Альвеолярные Мф и ДК слизистых оболочек мигрируют в местные лимфатические узлы.

(5) Эти мигрирующие клетки становятся способными к представлению антигена Т-клеткам и вызывают их специфическую активацию и пролиферацию. Активированные Т-клетки способны положительно регулировать определенные рецепторы хемокинов (например, CCR3,-4 и -8) на своей поверхности.

(6) Активированные Т-клетки могут рециркулировать под влиянием градиента хемокинов, который создается в воспалительных очагах легких. В таких очагах Т-клетки вновь контактируют со специфическим антигеном, дифференцируются и вырабатывают

Th2-цитокины, которые стимулируют продукцию хемокинов фибробластами, клетками гладких мышц и эпителия. Полагают, что Th2 вызывают астму путем секреции цитокинов IL-4,-5,-9,-10,-12 и -25, которые выступают как центральные регуляторы многих симптомов астмы (Zimmermann et al., 2003). Роль другого цитокина, TNF, заключается в стимуляции продукции хемокинов CCL2, CCL3 и CXCL1 (Sedgwick JD et al., 2000). В раннем периоде астмы участвуют анафилатоксины C3a, C3b и C5a. Первые два фактора отягощают процесс, тогда как C5a способствует выработке IL-12 моноцитами, что предупреждает переключение иммунного ответа на Th2-тип, тем самым облегчая течение заболевания (Köhl, 2001).

В развитии симптомов астмы чрезвычайно важную роль играет миграция эозинофилов, опосредованная связкой CCR3-cCL11, и моюилизация Т-клеток, в регуляции которой участвуют CCR4 и его лиганды CCL17 и CCL22 (см. D'Ambrosio et al., 2003).

Кроме хемокинов, в организации миграции и регуляции функции эозинофилов при астме играют роль адгезивные молекулы. Эозинофилы больных астмой отличаются высокой экспрессией интегринов и интенсивностью адгезии к ICAM-1, которую стимулируют хемокины CCL5 и CCL11 (Saito et al., 2002). В тканях легких повышено содержание CD18, VLA-4, ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина (Ohkawara et al., 1995). VCAM-1 клеток эндотелия обеспечивает избирательную миграцию эозинофилов, которая на поздних стадиях зависит от VCAM-1 и VLA-4 (Nakajima et al., 1994).

Другие участники патогенеза астмы, Th2 клетки, в эксперименте с использованием пассивного переноса вызвали воспаление ткани легких, будучи рекрутированными вначале посредством связки CCR3-CCL11, а затем (особенно при повторном введении аллергена) — через комплекс CCR4-CCL22. CCR4 обеспечивает длительную аккумуляцию этих антиген-специфических клеток, которые дают начало миграции эозинофилов и секреции цитокинов IL-4,-5,-6,-10 и -13. Напротив, перенос Th1 клеток приводил к секреции IFN- $\gamma$  (уровень остальных цитокинов оставался низким) и не сопровождался развитием повышенной чувствительности бронхов (Gonzalo et al., 1998, 1999; Lloyd CM et al., 2000). IL-11 избирательно подавлял антиген-индуцированную миграцию эозинофилов и воспаление, вызванное Th2, а также экспрессию гена VCAM-1 (Wang LS et al., 2000). Считают, что ранний ответ респираторного тракта, по крайней мере у животных, зависит от мигрировавших эозинофилов, тогда как поздняя реакция — также еще и от ПМН (Elwood et al., 1992).

## Атопия

Атопические (наследственные) заболевания обычно характеризуются инфильтрацией Мф, Т-клетками, эозинофилами и ДК. Fc $\epsilon$ RI последних регулирует иммунный ответ путем фокусировки антигена и изменяет направление ответа (например, переключение с Th1 на Th2) (Bieberg, 1999). В этом переключении участвуют моноциты, у которых снижено соотношение IL-2:PGE<sub>2</sub> (Kapsenberg et al., 1999). Атопическому Th2-ответу свойственны образование IgE (которые индуцируются IL-4, IL-10, IL-3) и клеточные реакции, вызванные GM-CSF и TNF. Напротив, неатопический ответ характеризуется продукцией IgM и IgG, а также клеточными реакциями и ПЧЗТ, которые контролируются цитокинами IL-2 и IFN- $\gamma$  (Ponvert, 2000).

Возникновение атопического дерматита связано с непосредственной активацией локальным ДК антигеном, аккумулировавшимся в коже, в том числе и комплексом антиген-IgE, через FcεR. Эти активированные ДК выделяют TNF-α, IL-1β и GM-CSF, которые стимулируют кератиноциты и фибробласты к продукции хемокинов CCL27 и CCL5, а также цитокинов. Указанные молекулы опосредуют первую волну миграции Т-клеток, после чего аллерген-специфические Th2 и активированные эозинофилы вновь контактируют с антигеном и продуцируют Th2-цитокины (IL-4, IL-13) и хемокин CCL11. Острая фаза заболевания отличается преобладанием Т-клеток и экспрессией гена IL-4, тогда как Мф и эозинофилы более характерны для хронического процесса (Leung, 1995). В поздней фазе процесса после введения аллергена нарастают уровни CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> Т-клеток, эозинофилов и ПМН и некоторое замедление миграции Мф (до 96 час.) (Tsicopoulos et al., 1994).

При атопических заболеваниях кожи ранние реакции на аллерген протекают при повышенном содержании мРНК хемокина CCL7, что сочетается с пиком миграции эозинофилов (Ying et al., 1995). Экспрессия CCL20 в очагах поражения также усилена (Nakayama et al., 2001).

Для атопического дерматита характерно избирательное расселение Т-клеток памяти в кожу. Этот процесс обеспечивается взаимодействием рецепторов хемокинов CCR4 и CCR10 на Т-клетках, несущих антиген лимфоцитов кожи (CLA), с их лигандами CCL17 и CCL27 на ДК, фибробластах кожи и эндотелии венул кожи в очагах поражения у больных атопическим дерматитом и псориазом (см. D'Ambrosio et al., 2003). Многие клетки инфильтрата экспрессируют CCR6, а кератиноциты эпидермиса вырабатывают CCL20 в ответ на IL-1α и TNF-α, чем и привлекают CCR6-несущие незрелые ДК и эффекторные Т-клетки, и клетки памяти в очаги поражения при атопическом дерматите (Nakayama et al., 2001).

Экспрессия адгезивных молекул у больных также имеет особенности. Прежде всего, это касается усиления экспрессии интегрина VLA-6 (слабо представленного в здоровой коже) в эпидермисе и клетках эндотелия (Jung K et al., 1997). Мигрирующие клетки несут молекулы CD1a, CD3 или HLA-DR (Nakayama et al., 2001), а такие адгезивные молекулы, как ELAM-1 и ICAM-1 экспрессируются эндотелием сосудов атопически измененной кожи после введения аллергена на фоне усиления миграции эозинофилов и начала миграции ПМН и мононуклеаров (Kuan-Aung et al., 1991).

В случае предрасположенности к атопии ответ по Th2-типу сочетается со стимуляцией В-клеток в первичном ответе. Так как при Th2-типе ответа имеется гиперпродукция IL-4 и IL-5, то вторичный ответ В-клеток характеризуется переключением антителообразования с IgG на IgE. Это вызывает сенсбилизацию тучных клеток и развитие немедленной реакции I типа при повторном контакте с аллергеном.

## Хроническое воспаление

Для хронического воспаления кожи свойственна аккумуляция активированных Т-клеток в очагах поражения. Цитокины, продуцируемые этими клетками, стимулируют резидентные клетки типа кератиноцитов, которые являются основным источником хемокинов CXCL1,-8,-9,-10,-11) и CC (CCL2,-5,-20,-27). Кератиноциты вообще более чувствительны к Th1-, чем к Th2-цитокинам, что поддерживает преимущественную аккумуляцию Th1 при хроническом воспалении кожи (Albanesi et al., 2001).

При хронической обструкции дыхательных путей у больных повышена экспрессия CCL2 и CXCL8 в эпителии бронхиол, а экспрессия CCR2 — на Мф. Последнее коррелирует с инфильтрацией очага макрофагами и тучными клетками (de Boer et al., 2000). CCR2 играет важную роль в адьювантном хроническом васкулите крыс. В комбинации с CCL2 интегрин VLA-4 опосредует прочную адгезию, а CD18a — миграцию (Johnston et al., 1999).

## Повышенная чувствительность замедленного типа

На модели повышенной чувствительности замедленного типа (ПЧЗТ) (сенсibilизация кожи оксазолоном у мыши) показано, что мобилизация лейкоцитов в кожу после введения разрешающей дозы антигена протекает в несколько этапов. Вначале критическую роль играет хемоаттрактант C5a. Он образуется после активации компонента гаптен-специфическими IgM (стадия 1), которые взаимодействуют с C5aR тучных клеток, в результате чего активируются адгезивные молекулы, выделяются различные медиаторы аллергии и развивается отек кожи (стадия 2). Пресенсибилизированные Т-клетки прикрепляются к активированному эндотелию и мигрируют в кожу (стадия 3). АПК, кератиноциты и местные Мф захватывают антиген, интернализируют и модифицируют его (стадия 4) и представляют гаптен-специфическим Т-клеткам (стадия 5), активируя их и побуждая к продукции Th1-цитокинов (IFN- $\gamma$ ) (стадия 6). Эти цитокины стимулируют локальные клетки к продукции хемокинов CCL2, CCL3 и CXCL10, которые вызывают миграцию неспецифических моноцитов и ПМН (стадия 7) (Köhl, 2001).

В случае ПЧЗТ у мышей миграция эозинофилов в кожу в существенной степени зависит также от селектинов эндотелия и интегрина VLA-4, тогда как при активной кожной анафилаксии аккумуляция эозинофилов в кожу после введения разрешающей дозы антигена полностью определяется сочетанным действием E- и P-селектинов, а также интегрина VLA-4 (Teixeira & Hellewell, 1998), который является медиатором только аллергического, но не иного вида воспаления (Teixeira et al., 2001).

У человека ранняя фаза повышенной чувствительности кожи к ДНФБ имеет несколько этапов. В пределах одного часа после нанесения аллергена наступает дегрануляция тучных клеток, а еще через 1 час индуцируется экспрессия ELAM-1 в посткапиллярных венах дермы. Экспрессия адгезивных молекул эндотелия достигает максимума через 24 часа и снижается к 48 часам. Конституциональная экспрессия ICAM-1 не меняется. Интрафолликулярная миграция Т-клеток проявляет ICAM-1-независимость и наступает через 4 часа после разрешения антигеном. В ранних поражениях преобладают активированные CD4<sup>+</sup> клетки (Waldorf et al., 1991).

При аллергическом контактном дерматите у человека миграция ДК из кожи в лимфатические узлы абсолютно необходима для развития сенсibilизации к гаптену и зависит как от экспрессии CCR7 этими ДК, так и от присутствия CCL21 в тканях лимфатических узлов. В период клинических проявлений дерматита миграция Т-клеток регулируется хемокинами, расположенными на поверхности клеток эндотелия или выделяемыми резидентными клетками (тучными клетками, фибробластами и кератиноцитами). На ранних стадиях эти хемокины представлены TNF- $\alpha$ -индуцированными CXCL8 и CCL5,

а на поздних — IFN- $\gamma$ -индуцированными CCL1,-2,-22; CXCL9 и CXCL10. Мигрировавшие моноциты, ДК и Т-клетки, являются источником новых хемокинов для обеспечения дальнейшего процесса миграции. Т-клетки I типа мигрируют на CXCL9,-10 и -11, CCL2 и CCL4, II типа — на CCL1,-11,-17 и -22, а обоих типов — на CCL2. Регуляторные Т-клетки (Tr), которые подавляют функцию ДК и, вероятнее всего, определяют окончание процесса, специфически привлекаются хемокином CCL1, но чувствительны также и к CCL2,-4 и -17 (Sebastiani et al., 2002). В процессе представления антигена Т-клетки взаимодействуют через молекулу CD28 с молекулой B7-2 макрофагов. Распознавание антигена обеспечивается взаимодействием ICAM-3 с CD11a/CD18, которое нуждается в дополнительном сигнале со стороны связок ICAM-1 — CD11a/CD18, CD11c/CD18-CD2 или B7-2 — CD28. Сопутствующее расселение активированных Т-клеток регулируется CD11a/CD18 и ICAM-1 (Kalish et al., 1991). В начале экстравазации лимфоцитов важную роль играют VCAM-1 и ELAM-1 (Brasch & Sterry, 1992).

## Артрит

### Ревматоидный артрит (РА)

При РА хемокины CXCL1, CXCL8, CXCL5, CCL1 и CCL3 конституционально экспрессированы моноцитами/Мф. В синовиальной жидкости пораженных суставов содержатся CCL2,-3,-5, CXCL8 и -10, которые продуцируются как резидентными клетками, так и мигрировавшими лейкоцитами. В процессе развития РА хемокины CXCL1,-4,-6,-8,-9,-10,-12, и CCL2 стимулируют воспаление и ангиогенез, а CCL3,-5 и -20 усиливают только воспаление. Обычно хемокины ELR<sup>+</sup> стимулируют неоваскуляризацию в отличие от ингибирующих ELR<sup>-</sup> молекул (CXCL4,-9 и -10). В патогенезе РА участвуют также CCR1 на ПМН, CCR1 и CCR2 на моноцитах и CXCR6 на Т-клетках (см. D'Ambrosio et al., 2003 и Szekanecz et al., 2003). ELR<sup>+</sup> хемокины CXCL7 и CXCL8 имеют хемотактический эффект по отношению к клеткам эндотелия, что и является причиной их ангиогенной активности (Koch et al., 2001). Помимо указанных типов лейкоцитов, в патогенез РА вовлечены тучные клетки, которые привлекаются в очаги поражения интегрином CD49/ $\beta_1$ , (Gibson et al., 2000).

Хемокины обладают регулируемыми свойствами по отношению к продукции цитокинов и других хемокинов. Так, CCL2, CCL5 и CXCL12 усиливают продукцию IL-6 и CXCL8 фибробластоподобными синовиоцитами больных РА (Nanki et al., 2001). Такие локальные хемокины при РА, как CXCL12, усиливают адгезию Т-клеток к ICAM-1 и мобилизацию CD4 Т-клеток в сустав (Szekanecz et al., 2003).

Адгезивные молекулы находятся под контролем цитокинов, главными из которых при РА являются провоспалительные TNF и IL-17 (Katz et al., 2000). Другой провоспалительный цитокин, IL-18, который присутствует в сыворотке и суставах больных РА, значительно усиливает экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 клетками эндотелия и синовиальными фибробластами, а также индуцирует экспрессию E-селектина (Onodera et al., 2000). У больных РА многие цитокины положительно регулируют такие хемокины, как CCL2 (Villiger et al., 1992), CCL20 (Chaubaud et al., 2001), CXCL8 (Morel et al., 2001b), тогда как цитокины IL-4 и IL13 действуют противоположным образом (Chaubaud et al., 2001).

## Воспаление, вызванное иммунными комплексами (ИК)

Иммунные комплексы вызывают воспаление при взаимодействии либо с компонентами системы комплемента, либо с рецепторами клетки для IgG (FcγR). Последующие события сопровождаются выделением хемоаттрактантов C3a and C5a и литического мембрано-атакующего комплекса C5–C9 (Clynes et al., 1999).

Острое воспаление легких, вызванное у крыс внутрилегочным введением IgG-ИК, сопровождается усилением экспрессии цитокинов CCL4 и CCL2. Первый опосредует повышение проницаемости сосудов, миграцию ПМН и продукцию TNF-α, что было подтверждено при помощи введения моноклональных антител к этому хемокину (Bless et al., 2000). Тот же прием помог обнаружить, что поражение легких зависит от CD11b, L-селектина или ICAM-1. В принципе было показано, что сосудистая фаза миграции ПМН определяется CD11a, L-селектином и ICAM-1, тогда как альвеолярная фаза зависит от CD11b и ICAM-1 (Mulligan et al., 1995). В случае внутрилегочного введения комплекса IgA-ИК мобилизация ПМН в легкие зависела от CR1 и CD18, а при интратрахеальной аппликации эта миграция не зависела от комплемента, а только от E-селектина и CD18 (Mulligan et al., 1998).

При нефротоксическом ИК-нефрите у крыс блокада рецепторов тромбоцитов для фибриногена CD41/CD61 ослабляла поражения, вызванные продукцией PMK нейтрофилами. Такой же эффект в сочетании с подавлением миграции тромбоцитов в клубочки имело дефибрирование (Wu XB et al., 1994).

## Аутоиммунные болезни

При экспериментальном ретините у крыс первыми в очаг мигрируют тучные клетки, а затем ПМН и лимфоциты. Миграция ПМН кратковременна (de Kozak et al., 1981). Миграция остальных клеток сочетается с их адгезией к эндотелию, развитием отека и повреждений ткани (Prendergast et al., 1998).

Спонтанный диабет у мышей линии NOD заключается в воспалении островков поджелудочной железы и гибели инсулин-продуцирующих клеток в результате миграции ДК, Мф и лимфоцитов (Jansen et al., 1994). Важно, что гипергликемия сама по себе (на модели инкубации ЭКПВ с глюкозой) вызывает экспрессию ICAM-1, VCAM-1 и ELAM-1 (Altanavch et al., 2004).

Роль хемокинов и адгезивных молекул подробно изучена при болезни Крона, которая ассоциируется с аутоиммунитетом по Th1-типу и при язвенном колите (Th2-тип ответа). На Th1 модели хронического воспаления кишечника у мышей обнаружено повышение уровней лимфотактинов XCL1 и -2, CCL2,-4,-5,-17,-19,-20, CXCL9, а также рецепторов CCR2,-4 и -6 у IL-10<sup>-/-</sup> животных по сравнению с нормальными животными. Экспрессия мРНК хемокинов и рецепторов CXCL9, CXCL10, CCL2, CCL5, CCL17 CCL22, CCR4 и CCR5 была усилена в индуктивной фазе колита до развития макроскопических повреждений, а экспрессия остальных молекул совпадала с развитием патологии. Антитела к IL-12 вызывали обратное развитие колита и подавляли

экспрессию CCL2,-4,-5,-19,-20 и CXCL9, но не остальных цитокинов или рецептора CCR6 (Scheerens et al., 2001). При болезни Крона инфильтрирующие Т-клетки несут CXCR3, а при язвенном колите мигрировавшие CD4<sup>+</sup> Т-клетки экспрессируют CCR3 (D'Ambrosio et al., 2003). При этом заболевании экспрессию ICAM-1, ELAM-1 и CD11a/CD18 обнаруживали на отдельных клетках внутри эпителия и собственной пластинки, но не в сосудистой эндотелии слизистой оболочки. Напротив, заметное присутствие ICAM-1 и ELAM-1 наблюдали в воспаленном тонком кишечнике. При язвенном колите отмечено наличие ICAM-1 и ELAM-1 в клетках слизистой оболочки и эндотелии, тогда как интегрин CD11a/CD18 отсутствовал в эндотелии, но был представлен на собственной пластинке слизистой оболочки и интраэпителиальных клетках. Все это говорит о присутствии мРНК цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-1 преимущественно в собственной пластинке, где концентрируются Мф и адгезивные молекулы (Woywodt et al., 1999). Поперечно-ободочная и тощая кишка больных с воспалением толстого кишечника имеют повышенную экспрессию связок «адгезивная молекула-рецептор» (CD49/ $\beta$ ,-MAdCAM-1 и OX40-OX40L) (Souza et al., 1999), а также адгезивной молекулы сосудов (VAP-1) (Salmi et al., 1993).

CD11b, CD118, и ICAM-2 важны для трансэпителиальной миграции ПМН при язвенном колите, тогда как CD11a, CD11c, ICAM-1 и ICAM-3 играют эту роль в миграции и агрегации лейкоцитов при болезни Крона (Vainer et al., 2000).

В патогенезе перечисленных заболеваний сосудистый компонент может быть вызван VCAM-1 и VLA-4, которые принимают участие в развитии аутоиммунного васкулита, обеспечивая миграцию моноцитов (Ferrario & Rastaldi, 1999).

## Воспалительные заболевания иммунологически привилегированных органов

### Глаз

В здоровой конъюнктиве поверхностные клетки эпителия слабо экспрессируют эотаксин CCL11, а клетки периваскулярной области несут CCL2,-5,-7 и -8. При весеннем конъюнктивите экспрессия этих хемокинов усиливается, обеспечивая миграцию лейкоцитов, в большинстве своем CD68 моноцитов/Мф (Abu El-Asrar et al., 2000).

### Центральная нервная система

Собственная иммунная система головного мозга организуется клетками микроглии, которые, в отличие от других клеток мозга, образуются в костном мозге и мигрируют в головной мозг в позднем эмбриональном периоде. Среди многих молекул, клетки микроглии вырабатывают хемоаттрактанты и их рецепторы (CCL2,-3,-4, CX3CL1 и CC3CR1) и несут адгезивные молекулы CD18, а также Fc $\gamma$ R и MHC (McGeer & McGeer, 1995; Bacon & Harrison, 2000). В воспалительных процессах ЦНС участвуют эти хемокины, а также адгезивные молекулы, как, например, TNF- $\alpha$ -индуцированная VCAM-1, которая обеспечивает адгезию моноцитов к церебральным клеткам эндотелия (Kallmann et al., 2000).

После внутрицеребрального заражения крыс *Corynebacterium parvum* и последующего внутривенного введения меченых изолированных мононуклеаров, эти клетки мигрировали в полушарии мозга (Cheng L et al., 1998).

Инфильтраты Т-клеток (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>) и их ассоциация с Мф обнаружены в микроглии при лейкоэнцефалопатии на фоне экспрессии CD11a/CD18 и ICAM-1 (Tomimoto et al., 1993).

Наиболее изучены воспалительные процессы при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите (ЭАЭ) и рассеянном склерозе. После распознавания антигена Т-клетками, хемокины привлекают в ЦНС различные клетки, включая ПМН, эозинофилы и Мф. При ЭАЭ и рассеянном склерозе действуют СС хемокины CCL1,-2,-3,-4,-5,-7,-8, и -20; СХС хемокины CXCL1,-9, и -10; и хемокин CX3CL1 (Zhang GX et al., 2000), а также рецепторы CCR1,-2,-3 и -5 (Rajan et al., 2000). Главным источником CCL3 и CXCL3 до миграции и во время миграции клеток являются активированные астроциты (Nygårdas et al., 2000). У здоровых животных отсутствует, по крайней мере, часть этих молекул (CCL2, CCL3 и CXCL1) (Nygårdas et al., 2000).

Прогрессирование ЭАЭ связано с положительной регуляцией CCL2,-3,-4,-5 и CXCL10. Инфильтрирующие Мф несут CCR2 и CCR5, а Т-клетки и астроциты в очагах поражения экспрессируют CXCR3 и CCR5. Среди всех этих хемокинов и их рецепторов CCL2,-3, CCR1, CCR2 и, особенно, CXCL10 оказываются самыми важными (D'Ambrosio et al., 2003; табл. 10). Экспрессия CXCL3 в ЦНС при ЭАЭ сочетается с локальной аккумуляцией ПМН (Nygårdas et al., 2000).

Лимфоциты и моноциты избирательно связываются с воспаленными сосудами мозга, что опосредуется интегринами VLA-4 и CD11a/CD18 энцефалитогенных Т-клеток. CD11a/CD18 регулирует трансэндотелиальную миграцию, а VLA-4 определяет захват Т-клеток и начальную адгезию (Laschinger et al., 2002). По мере миграции клеток из сосудов в ткани, экспрессия этих интегринов снижается, как и их способность связываться с VCAM-1 и ICAM-1, но адгезия к коллагенам-I и -IV, а также к фибронектину усиливается (Romanic et al., 1997). Посмертное исследование больных множественным склерозом показало усиление экспрессии CCR2, CCR3 и CCR5 на инфильтрирующих лимфоцитах, Мф и активированной микроглии (Simpson et al., 2000), которая экспрессирует также CD11b/CD18 (галектин-3) (Reichert & Rotshenker, 1999). На лимфоцитах обнаружена мРНК рецептора C5aR, что говорит в пользу участия C5a в захвате этих клеток (Nataf et al., 1999).

Взаимодействие OX40 с OX40L играет критическую роль в миграции патогенных Т-клеток в спинной мозг. OX40L наиболее отчетливо экспрессируется клетками эндотелия при воспалении этой ткани, а применение нейтрализующих антител к OX40L подавляет аккумуляцию OX40<sup>+</sup> CD4 Т-клеток, равно как и миграцию CD4 после их пассивного переноса (Nohara et al., 2001).

Экспериментальный неврит у крыс характеризуется усиленной экспрессией хемокинов для Мф (CCL3 и CXCL1) и моноцитов (CCL2). Максимум CCL3<sup>+</sup> клеток отмечен в периоде развития клинических проявлений, другие молекулы были обнаружены позже. При помощи блокады CCL2 и CCL3 антителами была показана важная роль этих молекул в патогенезе заболевания (Zou et al., 1999).

## Щитовидная железа

На модели экспериментального тиреоидита у мышей обнаружена экспрессия клетками железы CCL2 и CCL5, индуцируемая *in vitro* цитокинами IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-10. Иммунные лимфатические узлы через CCL5 привлекают тиреоглобулин-специфические аутореактивные клетки, а CCL2 мобилизует специфические CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T<sub>H</sub> клетки, которые секретируют IL-10 и подавляют аутоиммунный ответ (Goulvestre et al., 2002).

На участие адгезивных молекул в этом виде патологии указывает то, что антитела к CD11a/CD18 (но не к ICAM-1) снижают уровень антител к тиреоглобулину, а антитела к обеим молекулам существенно уменьшают интенсивность инфильтрации лимфоцитами и пролиферацию T-клеток селезенки и лимфатических узлов на тиреоглобулин. Однако только антитела к CD11a/CD18 снижали цитотоксическое действие лимфоцитов селезенки на клетки железы (Metcalf et al., 1993).

## Общая картина регуляции аллергических реакций

В этом разделе будут приведены данные, которые могут иметь практическое значение для патогенетической диагностики и выработки стратегии воздействия на реакции повышенной чувствительности.

### Роль хемокинов

Положительная обратная связь может возникнуть после выделения Th2-цитокинов в очаге воспаления. Фибробласты кожи через секретируемый ими CCL5 рекрутируют Th2 и эозинофилы, несущие CCR3. С другой стороны, CCL5-опосредованная мобилизация Th1 через CCR5 обеспечивает выделение ими Th1-цитокинов (например, IFN- $\gamma$ ) в очаг поражения, что обеспечивает этим клеткам участие в развитии хронического процесса совместно с кератиноцитами и КЛ. Все эти явления протекают одновременно с хеоматтракцией ДК, экспрессией рецепторов для хемокинов и сопровождаются продукцией хемокинов CXCL8, CCL3 и CCL7) (Homey & Zlotnik, 1999).

СС хемокины CCL3,-5,-11, -13 и -24 играют ключевую роль в развитии аллергических реакций, активируя НАДФ оксидазу и стимулируя такие процессы, как транзиторную CR3- и VLA-4-опосредованную адгезию лейкоцитов к фибронектину и VCAM-1, экспрессию CD11b и выделение других хемокинов (в частности, CXCL8) цитокин-стимулированными эозинофилами (Giembycz & Lindsay, 1999).

В эксперименте ингаляция CCL11 вызывает раннюю миграцию эозинофилов. Этот хемокин экспрессируется тканями бронхов больных астмой после введения разрешающей дозы аллергена, а также в коже больных в поздней фазе реакции. Именно он вызывает локальную эозинофилию легких (Teran, 2000).

Ряд СС хемокинов, которые действуют, в частности, через CCR3, участвуют в развитии бронхиальной астмы. В биопсиях бронхов больных атопической и неатопической бронхиальной астмой обнаружены повышенные уровни мРНК хемокинов CCL2,-4,-5,-7,-11 и CCR2. Главными источниками большинства их них являются цитокератин<sup>+</sup> клетки эпителия, CD31<sup>+</sup> клетки эндотелия и CD69<sup>+</sup> макрофаги (Ying et al., 1999).

## Роль цитокинов и клеток иммунного ответа

Различные цитокины стимулируют воспаление дыхательных путей, усиливая мобилизацию лейкоцитов. Так, IL-17 (через стимуляцию хемотактического IL-6 и хемокина CXCL8) участвует в мобилизации ПМН (Laan et al., 2001), IL-5 усиливает адгезию эозинофилов к белкам ВКМ, в частности, через интегрин VLA-6 (Tourkin et al., 1993). Инактивация IL-4 и IL-13, регулируя уровни CCL11 и IL-5, приводит к ослаблению как эозинофилии легких, так и к повышенной реакции дыхательных путей (Webb et al., 2001). Миграция и последующее участие эозинофилов в патогенезе бронхиальной астмы стимулируется эотаксином CCL11, хемокином CCL5 и IL-5, и может отрицательно регулироваться IL-10 (Lamkhioued et al., 1997; Gauvreau et al., 1999). Другой цитокин, IL-18, усиливал в эксперименте перибронхиальную аккумуляцию эозинофилов при аллергии и в норме, вызывая стимуляцию локальной продукции CCL11 эпителиальными клетками бронхов и макрофагами (Campbell E et al., 2000). В аккумуляции Mφ в легких важное значение имеет CD4 (Camussi et al., 1983).

Некоторые цитокины ослабляют реакции повышенной чувствительности: IFN- $\gamma$  способен предупредить антиген-индуцированную инфильтрацию нейтрофилами трахеи сенсibilизированных мышей и снизить антиген-индуцированную миграцию CD4 (но не CD8) T-клеток (Iwamoto et al., 1993).

Можно заключить, что кооперация действия цитокинов, имеющих тропность к эозинофилам, с хемокинами имеет большой вес в патологии астмы. Экспериментально показано, что IL-5 играет ведущую роль в начальной мобилизации эозинофилов, тогда как IL-4 and IL-13 обеспечивают их трансмиграцию в легкие, действуя через стимуляцию локальной продукции эотаксина CCL11 и цитокина IL-5, что укладывается в рамки Th2-зависимой регуляции (Foster PS et al., 2001).

В патогенезе таких аллергических процессов, как бронхиальная астма, существенное значение имеют T-клетки иммунного ответа. Например, пассивный перенос аллерген-специфических Th1 отягощает течение воспалительного процесса дыхательных путей у мышей, сенсibilизированных овальбумином (Randolph DA et al., 1999), а дегрануляция эозинофилов и повышенная реакция дыхательных путей зависят от T-клеток CD4 (Mould et al., 2000).

Однако CD8, сенсibilизированные аллергеном, способны в эксперименте подавить позднюю реакцию дыхательных путей, отрицательно регулируя экспрессию CCL11 и положительно — экспрессию mPHK IFN- $\gamma$  (Allakhverdi et al., 2000).

## Роль инфекционных антигенов

Повышенная реакция дыхательных путей может быть вызвана у мыши суперантигеном (стафилококковым энтеротоксином), который стимулирует аккумуляцию как антиген-реагирующих, так и нереагирующих лимфоцитов, TNF- $\alpha$ -позитивных Mφ, эозинофилов и ПМН. Ответ не связан со способностью животных к продукции IgE и зависит от T-клеток CD4<sup>+</sup> T (Herz et al., 1999). У больных атопией эти вирусы могут вызвать усиление экспрессии VCAM-1 (адгезивной молекулы для риновирусов человека) клетками эпителия носа (Grunberg et al., 2000).

## Глава 6

### ВОСПАЛЕНИЕ В ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ

---

ДЕТЕРМИНАНТЫ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА	139
ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ. РЕШАЮЩИЙ ПЕРИОД	139
НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ МИГРАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ В ОЧАГ. ВЛИЯНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ	140
ПАТОГЕН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ЭКСПРЕССИЯ И ПРОДУКЦИЯ ХЕМОКИНОВ И ЦИТОКИНОВ	142
ЦИТОКИН-ОПОСРЕДОВАННЫЕ ФЕНОМЕНЫ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА	143
РОЛЬ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА	149
МИГРАЦИЯ КЛЕТОК И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА	149
ИНФЕКЦИЯ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ	149
ПЕРИТОНИТ И ЭНТЕРИТ	150
ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	150
ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ	151
ВОСПАЛЕНИЕ, ВЫЗВАННОЕ СИСТЕМНЫМ ВВЕДЕНИЕМ БАКТЕРИАЛЬНЫХ АНТИГЕНОВ	152
ДРУГИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ИНФЕКЦИИ	153
АНТИГЕННАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ МИГРАЦИИ КЛЕТОК	155

---

Инфекционные агенты являются, пожалуй, самыми сильными стимуляторами защитных реакций организма. Достаточно напомнить, что именно они возбуждают фагоцитарную систему и инициируют развитие иммунного ответа (см. главы 3 и 4) благодаря своей способности вызывать или повышать продукцию/экспрессию хемокинов, цитокинов и других медиаторов воспаления и иммунного ответа (Henderson et al., 1996). В этом контексте критическая роль принадлежит хемокинам и адгезивным молекулам. Они обеспечивают миграцию в очаг проникновения возбудителя защитных клеток, которые способны реализовать там свой противоинфекционный потенциал.

Поводом для развития защитного ответа является сам возбудитель, свойства которого во многом определяют особенности этого ответа, а то и его исход. Для иллюстрации роли инфекционных агентов в воспалении остановимся вначале на характеристике самого инфекционного процесса. Многие основополагающие данные по этой проблеме были получены в середине прошлого века после оживления интереса к взаимодействию микроба с фагоцитом.

## Детерминанты инфекционного процесса

### Течение инфекции. Решающий период

После проникновения в организм, бактерии прикрепятся к тканям за счет адгезинов, которые имеют соответствующие лиганды на компонентах ВКМ (Mohamed et al., 1999; Rhem et al., 2000). В этот период бактерии находятся в лаг-фазе, которая длится первые 2–4 часа до начала периода размножения (Kapral, 1965; Kelly et al., 1987). Уже в этой фазе бактерии могут элиминироваться из первичного очага через лимфатические и кровеносные сосуды. Элиминация прекращается примерно через 5 часов по причине того, что бактерии нарушают лимфо- и кровообращение в микрососудах (DeLong & Simmons, 1982; Skau et al., 1986). Параллельно усиливается проницаемость микрососудов, что приводит к начальной экстравазации лейкоцитов уже через 1 час (Burke & Miles, 1958; рис. 9).

Внутрикожное введение грам-отрицательных микробов или их токсинов добровольцам вызывало периваскулярную инфильтрацию мононуклеарами через 3–6 часов. При увеличении дозы миграция усиливалась и включала значительное число ПМН. Напротив, введение антигенов грам-положительных микроорганизмов или неинфекционных раздражителей сразу же приводило к преимущественной миграции ПМН. В обоих случаях через 24 часа инфильтрат состоял главным образом из мононуклеаров (Greisman & Hornick, 1972).

Следующий период инфекционного процесса зависит от дозы бактерий, скорости их размножения и вирулентности и назван решающим периодом (Burke & Miles, 1958) (рис. 9). Если размножение бактерий превышает интенсивность их элиминации из очага и скорости миграции ПМН, то соотношение микроб:фагоцит, которое определяет исход

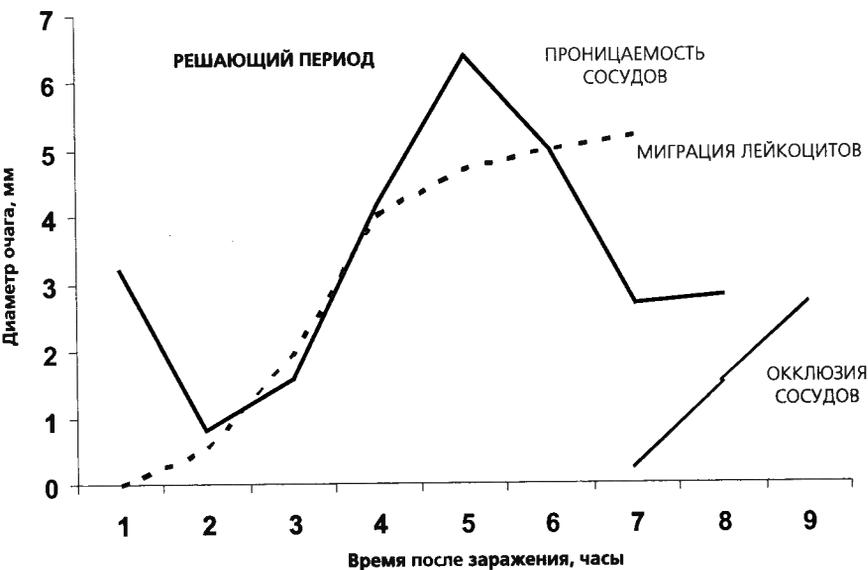


Рис. 9. Острое воспаление кожи морских свинок после введения различных микробов (модификация из Burke & Mills, 1958).

взаимодействия патогена с фагоцитом, приобретает величину, находящуюся за пределами бактерицидной потенции ПМН (см. главу 3), что выглядит особенно угрожающим в случае высокой вирулентности возбудителя. В таких случаях скорость элиминации микроба резко снижается через 4 часа (Burke & Miles, 1958). Это явление обусловлено также замедлением миграции ПМН и Мф, которое заметно при введении высокой дозы ЛПС (Cohn ZA, 1962b). Совокупность указанных процессов приводит к развитию фатальной инфекции.

При низкой заражающей дозе предсуществующие факторы местной защиты вполне в состоянии реализовать свой бактерицидный потенциал, что приводит к гибели до 80% микробов в первые 24 часа без развития клинических симптомов генерализации процесса. В противном случае размножающиеся микробы могут подавить активность фагоцитов за счет истощения опсонинов (Bamberger & Herndon, 1990), даже не затрагивая при этом экспрессию рецепторов CR3 и FcγR (Finlay-Jones et al., 1991). Более того, при малой заражающей дозе выход микробов и их токсинов в кровь может вызвать престоимуляцию ПМН и моноцитов, которые при последующей миграции в очаг уже подготовлены к немедленной реакции на возбудитель.

Эффект дозы особенно заметен на фоне интенсивной миграции ПМН, которые при высокой дозе возбудителя не в состоянии предупредить его катастрофическое размножение (Cohn ZA, 1962a; Agarwal, 1967). Существует понятие «критической концентрации» (Duran-Reynals, 1942), за высшим пределом которой процесс становится необратимым. Так, при локальной концентрации микробов выше  $1 \times 10^5$  колониеобразующих единиц/г вероятность развития сепсиса резко увеличивается (Krizek & Robson, 1975). Это происходит на фоне гиперстимуляции вначале клеток первичного очага, а затем и лейкоцитов периферической крови (Белоцкий С.М. и соавт., 1987; 1988, Belotsky et al., 1990).

При малой дозе возбудителя потенциала резидентных Мф вполне достаточно для элиминации возбудителя, но при высокой дозе для этого требуется миграция ПМН, которую вызывают макрофагальные цитокины TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 и лейкотриены, PAF и C5a. Мф секретируют также противовоспалительные молекулы PGE<sub>2</sub> и IL-4. Отрицательный эффект цитокинов уравновешивается интерлейкином-10.

Формирование первичного очага сопряжено с продукцией пирогенных цитокинов IL-1, IL-6, TNF и IFN. Грам-отрицательные бактерии в большей степени вызывают выработку IL-10, а грам-положительные — IL-12, а также IFN-γ и TNF-α, которые синергично усиливают способность Мф и ПМН лизировать интернализированные бактерии (Hessle et al., 2000).

## Некоторые общие закономерности миграции лейкоцитов в очаг. Влияние предварительной сенсibilизации

Если убиквитарные (условно-патогенные, оппортунистические) микробы вызывают миграцию ПМН и Мф, то такие возбудители, как *Treponema pallida*, индуцируют мобилизацию лимфоцитов (преимущественно Т-клеток) и (в меньшей степени) Мф. Пик миграции Т-клеток совпадает с элиминацией возбудителя (Lukehart et al., 1980). Миграция различных субпопуляций фагоцитов может зависеть от восприимчивости животных к микробу: у мышей C57Bl6, восприимчивых к *P. aeruginosa*; этот микроб вызывает

преимущественно миграцию ПМН, тогда как резистентные животные линии BALB/c характеризуются миграцией Мф и интенсивной продукцией TNF- $\alpha$  (Sapru et al., 1999). Кроме ПМН, в случае паразитарной инфекции в очаг мигрируют также эозинофилы и тучные клетки (Bentley et al., 1981). Миграция основных убиквитарных микроорганизмов (*E. coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*) зависит преимущественно от интегринов CD18. При этом интактная бактериальная клетка является более сильным аттрактантом, чем ее продукты (Mogeland et al., 2004). Здесь уместно отметить, что CD18 важен для организации врожденного (особенно ПМН-зависимого) иммунитета, но не Th1-опосредованного приобретенного иммунитета. Более того, Th2-клетки, которые связаны с аллергическими заболеваниями и препятствуют элиминации Th1-зависимых патогенов, нуждаются в участии CD18 для своего расселения в очагах воспаления (Lee & Corry, 2004).

Повышенная чувствительность и вакцинация могут кардинально изменить картину миграции клеток. У морских свинок с ПЧЗТ введение дифтерийного анатоксина приводит к нормальной ранней миграции ПМН, тогда как последующая миграция Мф через 24 часа снижается и сменяется миграцией лимфоцитов (Turk, 1975). Обычно предварительное введение возбудителя в ткани вызывает усиление инфильтрации на повторное введение того же или другого микроба, причем этот эффект может зависеть от антител (Kinnaert et al., 1993).

Для легочного вирус-индуцированного процесса характерна также аккумуляция лимфоцитов CD54 и CD102, которые интенсивно продуцируют IL-2, IL-4, IL-5 и IFN- $\gamma$  (Tripp et al., 2000). В случае присоединения бактериальной инфекции, уровень ПМН, Мф и лимфоцитов увеличивается, хемотаксис ПМН снижается, а Мф-опосредованный фагоцитоз стимулируется (Voronina et al., 1991).

Миграция и адгезия лейкоцитов при различных вирусных инфекциях могут регулировать продукцию РМК этими клетками и клетками очага. В результате последующая фагоцитарная реакция может регулироваться как положительно (Mogensen et al., 1989; Sułowska et al., 1996), так и отрицательно (Ertürk et al., 1989; Franke et al., 1994).

Предварительное введение некоторых вирусов способно вызвать развитие ответа по типу немедленной реакции Артюса с заметным усилением миграции ПМН и лимфоцитов (Prince et al., 1986), а также усиление клиренса очага в результате повышенной миграции Мф при легочной локализации процесса (Buret et al., 1994). В последнем случае IL-12 снижает миграцию эозинофилов в легкие (Openshaw & Hussell, 1998).

ПЧЗТ характеризуется особым явлением — феноменом исчезновения Мф (см. Barth et al., 1995). Суть его заключается в том, что гиперстимулированные Мф, которые уже выполнили свою роль мусорщиков, направленно мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где представляют лимфоцитам антиген первичного очага. Этот процесс частично зависит от интегринов VLA-4 и VLA-5 (Bellingan et al., 1996).

Сочетанная иммунизация мышей овалбумином и формализированным стафилококком значительно подавляла продукцию специфических IgE и IgG1, а также секрецию IL-4 и IL-5 спленоцитами, но усиливала образование IgG2a и продукцию IFN- $\gamma$ , т.е. сдвиг Th2 ответа на Th1. Введение стафилококка предупреждало фазу сенсибилизации воспаления легких. Костномозговые ДК этих мышей экспрессировали IL-12p35 p40 мРНК и секретировали IL-12p70, а также мРНК и белок IL-10 (Gisch et al., 2007).

## Патоген-индуцированная экспрессия и продукция хемокинов и цитокинов

Острые бактериальные инфекции, вызванные *S. pneumonia*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*, стимулируют продукцию СХС хемокинов (например, CXCL8), что и обеспечивает миграцию ПМН, тогда как патогены, вызывающие подострую или хроническую инфекцию (*Borrelia burgdoferi*) характеризуются выработкой СС или С хемокинов, от которых зависит миграция мононуклеаров. Грам-отрицательная *Yersinia enterocolica* индуцирует Th1-ответ и секрецию CCL3,-4 и -5, а также IFN- $\gamma$  и IL-2 (см. Schluger & Rom, 1997). ЛПС-стимулированные перитонеальные Мф проявляют резкое усиление продукции CCL2, CCL5 and CXCL8, тогда как стафилококки усиливают только продукцию CXCL8 (Kinn-aert et al., 1996). Патогены ротовой полости (*Candida albicans*, *Porphyromonas gingivalis* и *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) побуждают моноциты крови к продукции CCL2 и CXCL8 в противоположность *S. mutans*, который стимулирует преимущественно выработку CXCL8 (Jiang et al., 1996).

ПМН-активирующий белок *H. pylori* активирует ПМН; моноциты и тучные клетки усиливают адгезию ПМН к эндотелию за счет повышения аффинности интегрин  $\beta_2$  на ПМН, а также продукцию CXCL8, CCL3и CCL4 этими клетками, что в целом усиливает миграцию ПМН и воспаление (Polenghi et al., 2007). Стафилококковый суперантиген-5 связывал лиганд гликопротеин-1 Р-селектина (PSGL-1) и снижал перекачивание ПМН, опосредованное Р-селектином, подавляя таким образом экстравазацию этих клеток (Besterbroer et al., 2007).

Стафилококковые энтеротоксины А и В значительно стимулируют продукцию воспалительных медиаторов субэндотелиальными миофибробластами тонкого кишечника человека, которые связывают его по МНС II-зависимому пути. Реакцию дает энтеротоксин А, но не В, и она заключается в продукции CCL2, CXCL8, IL-6, GV-CSF и G-CSF, где CCL2 играет центральную роль (Pinchuk et al., 2007).

Стафилококковый суперантиген участвует в патогенезе атопического дерматита путем регуляции хемокинов CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CCL13, CCL17, CCL18, CCL20, CCL22, CCL26, CCL27 и CX3CL1 (Homey et al., 2007).

Периваскулярные Мф головного мозга — наиболее реактивные клетки, которые вырабатывают IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  при инфекции и травме. Эти цитокины вызывают локальную экспрессию адгезивных молекул эндотелия и стимулируют инфильтрацию нейтрофилами (Konsman et al., 2007).

Сапрофиты (например, кишечная флора) могут быть ответственны за конституциональную экспрессию медиаторов воспаления, что обнаружено в отношении экспрессии ICAM-1 на эндотелии сосудов (Komatsu et al., 2000).

При генерализованном воспалении, вызванном системным введением ЛПС, ведущая роль принадлежит IL-1, который усиливает продукцию острофазных белков, сывороточного амилоида А, IL-6 и избирательных хемокинов для ПМН CXCL1 и CXCL3 еще до развития ишемии. Нейтропения купирует повреждающие эффекты IL-1 (McCull et al., 2007).

При бактериальных инфекциях выделяется повышенная концентрация IL-1, которая усиливает сосудистые реакции — адгезию лейкоцитов, повышение проницаемости сосудов, а также активацию Мф и др., что способствует атерогенезу (Hoge, Amar, 2007).

## Цитокин-опосредованные феномены генерализованного воспалительного процесса

При сепсисе и травме может развиваться системный воспалительный ответ, пусковым механизмом которого является первичный гнойный или травматический очаг. Этот ответ представлен несколькими клинико-иммунологическими феноменами и включает: системный воспалительный ответ (SIRS), синдром острого респираторного дистресса (ARDS), синдром полиорганного поражения/полиорганной дисфункции (MODS, MOF), компенсаторный противовоспалительный синдром (CARS) и синдром смешанного антагонистического ответа (MARS).

Для сепсиса и травмы характерна разнообразная картина продукции регуляторов воспаления:

- воспалительные цитокины и медиаторы: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, PAF, лейкотриены, тромбоксан A<sub>2</sub>;
- противовоспалительные цитокины и медиаторы: IL-4, IL-10, -11, -13, антагонист рецептора IL-1, TGF- $\beta$ , растворимый рецептор TNF (sTNFR).

Картина сепсиса иллюстрируется системой PIRO (predisposition, infection, response and organ dysfunction), т.е. предрасположенности, инфекции, ответной реакции больного и нарушения функции органов.

Динамическое исследование мышей с сепсисом показало, что на 1–5 дни одновременно увеличиваются уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF, IL-1 $\alpha$ ) и хемокинов CXCL1, CXCL3, CXCL8, CCL2, CCL11, а также противовоспалительных медиаторов (растворимых рецепторов TNFR, IL-10, антагониста рецептора IL-1Ra). При этом определенные уровни IL-6 (26 нг/мл), TNF- $\alpha$  (12 нг/мл), CXCL8 (33 нг/мл), CXCL1 (14 нг/мл), IL-1Ra (65 нг/мл), TNFRI (3 нг/мл), and TNFRII II (14 нг/мл) являлись прогностическими признаками ранней (24 часа) гибели, но не коррелировали с тем или иным исходом экспериментального сепсиса в пределах 6–28 дней (Osuchowski et al., 2006).

TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  участвуют в запуске провоспалительного каскада. IL-1 $\beta$  действует преимущественно местно, индуцируя выделение TNF- $\alpha$  и IL-6 клетками печени. Затем IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  повышают уровень ПМН в кровотоке, стимулируют их хемотаксис и фагоцитоз, подавляют апоптоз и усиливают проницаемость сосудов (Hietbrink et al., 2006 a,b).

Клиническая картина генерализованного воспалительного ответа представлена несколькими синдромами. При травме ответ состоит из двух феноменов — системного воспалительного синдрома — SIRS (признаками являются гипоксия, гипотензия и поражение органов) и компенсаторного противовоспалительного синдрома — CARS (к этим феноменам относятся изменения после ишемии/реперфузии и в результате развития инфекционных осложнений).

Уровень цитокинов и характер экспрессии HLA-DR на моноцитах определяют основные синдромы хирургической инфекции и посттравматических расстройств. SIRS, CARS и MARS — синдром смешанного антагонистического (про- и противовоспалительного) ответа — отличаются по уровням CD8 T-клеток, CD72 B-клеток, концентрации IgG и IgA и продукции IL-2 и IL-4.

### Системный воспалительный ответ (SIRS)

Его главными клиническими критериями являются лихорадка или гипотермия, тахипноэ, тахикардия и лейкоцитоз. Патофизиология собственно SIRS характеризуется:

- (1) прогрессирующей дисфункцией эндотелия и повышением проницаемости микрососудов;
- (2) повышением вязкости тромбоцитов, что блокирует микроциркуляцию и может вызывать развитие ишемии, которая, в свою очередь, способна вызвать реперфузионные поражения и образование белков теплового шока;
- (3) активацией системы свертывания и вовлечением каскада ингибиции СРБ;
- (4) глубокой вазодилатацией, экссудацией жидкости и нарушением кровотока, что может привести к развитию тяжелого шока.

SIRS чаще развивался у инфицированных больных, и смертность от него может достигать 60%. Синдром характеризуется разнообразной картиной выработки медиаторов воспаления.

При травме госпитальная инфекция развивалась у 45,4% больных, и у 95% из них SIRS возникал на 1-й неделе (Hoover et al., 2006).

Развитие SIRS наблюдали у всех больных после эзофагэктомии и ни у одного больного после дистальной гастрэктомии. У больных первой группы уровень IL-6, продукция TNF- $\alpha$  моноцитами и экспрессия интегрина CD11b на гранулоцитах и моноцитах была выше, чем у пациентов второй группы. У больных первой группы экспрессия ICAM-1 на моноцитах увеличивалась тотчас после операции. Считают, что эти показатели отражают интенсивность стрессорной реакции (в данном случае после эзофагэктомии), которая грозит опасностью развития системных поражений (Aosasa et al., 2000).

Были предприняты попытки создать картину выработки медиаторов воспаления при сепсисе. Согласно первой гипотезе, системный воспалительный ответ при сепсисе (SIRS) состоит из трех стадий. *Первая* — это локальная продукция цитокинов в ответ на инфекцию или травму. На *второй* стадии в кровоток поступают незначительные концентрации цитокинов, и эта стадия сменяется *третьей*, которая представляет собой системную реакцию, приводящую к нарушению целостности капилляров и внутренних органов, хотя цитокины и их антагонисты могут играть и защитную роль (Bone, 1996a).

В принципе на ранних сроках развития сепсиса серьезно страдает система лимфоцитов. Содержание HLA-DR (МНС II) моноцитов существенно снижается вне зависимости от исхода процесса, тогда как доля лимфоцитов CD4 и CD8 (хелперов и супрессоров) при смертельном исходе оказалась вдвое выше, чем у выздоровевших. Но далее при благоприятном исходе доля HLA-DR моноцитов в течение 10 дней восстанавливается до  $\geq 70\%$ , а у погибающих больных подавление сохраняется или наступает вторая волна снижения позже 7 дней (ниже 40%). Пик системной воспалительной реакции совпадает с низким уровнем HLA-DR моноцитов, прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ) (Tschaikowsky et al., 2002).

В эксперименте показано, что вслед за продукцией цитокинов, характерных для развития SIRS (TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ), вырабатываются факторы воспаления, свойственные CARs: CCL2, IL-4 и IL-10. Хемокин CCL2 характерен для Th2 ответа. Клетки начинают генерировать IL-4 и IL-10 после контакта с ПМН, полученными от животных с SIRS (Takahashi et al., 2006).

По мере нарастания тяжести травмы увеличивается и доля больных с SIRS, достигая 100%. У 14% возникает сепсис. Из них у 99% развился острый респираторный дистресс (ARDS) и у 97% — полиорганные нарушения, тогда как у пациентов без SIRS эти показатели составили 15 и 21%. Летальность также увеличивалась по мере нарастания тяжести ARDS — с 5 до 19% (Ertel et al., 1998). Когда SIRS переходит в синдром полиорганной дисфункции/недостаточности (MOF, MODS), то летальность может достигнуть 50–80% (Hietbrink et al., 2006a,b). На наличие сепсиса при SIRS чаще всего указывает уровень ПКТ (граничный уровень 1,1 нг/мл; по некоторым данным — выше 2,0 нг/мл), затем — IL-6 и далее — CXCL8 (Harbarth et al., 2001). Уровень IL-6 выше 1500 пг/мл считают характерным для SIRS (Hirasawa et al., 2004).

Обследование пациентов с тяжелым сепсисом и SIRS без сепсиса показало, что при сепсисе превалирует Th2-зависимый ответ (т.е. продукция интерлейкинов-4,-5,-10 и -13, обеспечивающих гуморальный иммунитет) при угнетении Th2-ответа (т.е. факторов клеточного иммунитета IL-2 и IFN- $\gamma$ ) (Iwasaka et al., 2004).

Дифференциальная диагностика неинфекционного и инфекционного (септического) SIRS представляет известные трудности. В начальном периоде SIRS концентрация в сыворотке ПКТ, IL-6 и СРБ была максимальной при сепсисе, составляя соответственно 3,6 мкг/л; 0,810 нг/мл и 180 г/л против 0,5; 235 и 109 при неинфекционном SIRS. ПКТ и IL-6 имели наивысшую ценность в дифференциации сепсиса и неинфекционного SIRS с чувствительностью выше 80% и специфичностью выше 70%. Уровни ПКТ, IL-6 и СРБ в крови были выше при сепсисе (соответственно 5,54 мкг/л, 163,66 нг/л и 15,28 г/л против 0,77; 37,7 и 9,51 при неинфекционном SIRS) (Du et al., 2003; Liu et al., 2005). Считают, что при септическом SIRS наиболее информативными показателями интенсивности воспаления являются уровни СРБ, TNF- $\alpha$  и IL-6 (Oda et al., 2005).

В западной литературе термин SIRS применяют сейчас для определения клинического синдрома, который раньше обозначали как «сепсис», а диагноз «сепсис» используют только при SIRS с документально подтвержденной инфекцией.

### **Синдром острого респираторного дистресса (ARDS)**

Этот синдром возникает при различных состояниях, включая травму и операцию, и не является патогномичным для сепсиса. Он опосредуется нейтрофилами.

Ключевым цитокином в развитии ARDS является IL-1 $\beta$ , который даже в малых дозах способен вызвать воспалительный процесс в легких. Локально продуцируемый (под действием IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ) хемокин CXCL8 вызывает миграцию ПМН в легкие, и его аккумуляция в них является признаком ARDS, как и аккумуляция IL-6, который отражает степень тяжести травмы (см. Hietbrink et al., 2006a,b). Индикаторами ARDS в первый день его развития являются также повышенные уровни TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и CXCL8.

### **Синдром полиорганных поражений/полиорганной дисфункции (MODS, MOF)**

При раннем посттравматическом MODS (у 39% пациентов) превалируют сердечные расстройства и риск развития шока, а при поздних (у 61%) — поражения печени и риск увеличения частоты возникновения. При перитоните у 73,7% пациентов развивается MODS, смертность от которого достигает 22,6% (Barie et al., 2004).

У больных с MODS, развившимся вследствие септического и/или геморрагического шока, уровень комплекса эластазы ПМН и ее ингибитора в плазме был первоначально повышен. Высокий уровень сохранялся и при септическом шоке. Уровень эластазы в бронхоальвеолярной жидкости был выше при септическом шоке по сравнению с геморрагическим шоком и коррелировал с повышенной концентрацией эндотоксина, фибронектина и фактора свертывания XIII и с респираторным индексом. Повышение уровня локальной эластазы может быть причиной повреждения тканей легких при септическом шоке.

При MODS в результате поражения легких, сердечно-сосудистой системы и при осложнениях посттравматического происхождения была обнаружена гиперэргическая реакция ПМН на *E. coli* (по тесту фагоцитоза и бактерицидности) в отличие от сниженной реакции при сепсисе. По данным этих тестов суждение о клиническом течении процесса у 92% пациентов можно было вывести за 3 дня до развития значимых клинических признаков.

У 433 пациентов с политравмой (в результате автомобильных аварий в 1978–82 гг.) общая смертность составила 18%, из них у 19% пациентов она была связана с недостаточностью одного органа (single organ failure — SOF) и у 25% — с MODS, смертность от которых достигала 56%. В обеих группах больных наиболее часто выявляли поражение легких. Основными причинами возникновения MODS были шок, массивные переливания крови, сепсис (смертность 42%) и ошибки лечения (Faist et al., 1983).

Полиорганные поражения развиваются в результате механической травмы тканей, микробной инвазии, выделения эндотоксина, ишемии-реперфузии и являются причиной смерти у 60–85% пациентов. Одной из важных причин поражения представляется транслокация микробной флоры, а также продукция (преимущественно макрофагами) медиаторов воспаления TNF, IL-1, IL-4, IL-6 и IL-10, хемокина CXCL8, адгезивных молекул L-селектина и E-селектина, ICAM-1, VCAM-1 и связанных с ними процессов активации и миграции лейкоцитов, которые вырабатывают цитотоксические ферменты и реактивные метаболиты кислорода и азота. У больных с полиорганными поражениями продукция TNF- $\alpha$  интактными или стимулированными моноцитами в виде мембрано-ассоциированного (mTNF) и свободного (sTNF) цитокина коррелировала с тяжестью процесса и с его исходом, но эта связь не имела специфичности. Специфичность имело отношение к mTNF/TNFR, которое увеличивалось по мере отягощения полиорганных поражений (Pellegriani et al., 1996).

Термин MODS (синдром полиорганной дисфункции) пришел на смену MOF (полиорганной недостаточности), так как он фокусирует внимание на течении процесса дисфункции, а не на его исходе (Bone, 1996b).

В развитии MODS выделяют 5 стадий: (1) местная реакция в области травмы или первичного очага инфекции; (2) начальный системный ответ; (3) массивное системное воспаление, которое проявляется как SIRS; (4) избыточная иммуносупрессия по типу синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS, см. далее); (5) иммунологический диссонанс (Bone et al., 1997).

При тяжелом MODS уровни CXCL8, IL-10, IL-18, TGF и ПКТ (но не IL-6) были повышены в течение первых двух послеоперационных дней у пациентов с операцией на открытом сердце (Sablotzki et al., 2003). Обследование больных сепсисом с высокой смертностью от полиорганных поражений показало, что уровни ПКТ и IL-10 (но не IL-6) были выше у погибших, а уровень ПКТ коррелировал с тяжестью процесса (Wunder et al., 2004).

Некоторые авторы полагают, что при политравме SIRS и MODS являются явлениями одного порядка — SIRS представляет собой легкую форму MODS. Подробное исследование показало, что уровень CXCL8 был в 1,3 выше у погибших и при этом в 60 раз выше при MODS. Напротив, уровень IL-12 был в 1,6 раза выше у выживших и не показал различий между SIRS и MODS, а уровень TNF- $\alpha$  был в 3 раза выше у выживших и в 46 раз выше при MODS. Различия уровней IFN- $\gamma$  были недемонстративными. В целом полагают, что CXCL8 является прогностическим признаком неблагоприятного исхода и развития MODS; IL-12 служит прогнозом благоприятного исхода, как и TNF- $\alpha$ , высокий уровень которого характерен для MODS (Surbatovic et al., 2004).

### **Компенсаторный противовоспалительный синдром (CARS)**

Картина продукции цитокинов при сепсисе представляется как двуфазный процесс. Вначале в ответ на эндотоксины микробов лейкоциты больных выделяют медиаторы (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, CXCL8), происходит активация комплемента и каскада коагуляции. Все это приводит к развитию системного воспаления. Далее создаются условия для поздней, противовоспалительной фазы ответа — компенсаторного противовоспалительного синдрома — CARS (с выделением противовоспалительных медиаторов TGF- $\beta$ , IL-10 и PGE2), который выступает как антагонист первой фазы. Оба ответа создают синдром смешанной антагонистической реакции (MARS), которая может привести к преждевременному подавлению воспаления.

CARS-подобный синдром наблюдают у больных, оперированных по поводу злокачественных новообразований. Несмотря на удаление массы опухоли, которая подавляет иммунный ответ, уровни цитокинов — воспалительного IL-6 и иммуносупрессивного IL-10, а затем и иммуносупрессивного белка IAP — нарастают в первые дни после операции параллельно с выраженным дефицитом Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток и усилением спонтанной и конканавалин-А-индуцированной супрессивной активности (Yamaguchi et al., 2006).

Показано, что раннее (примерно через 30 мин) повышение уровней TNF- $\alpha$ , IL-6 и CXCL8 наблюдали при экспериментальной токсемии, вызванной введением 4 нг/кг эндотоксина добровольцам (van Bockel et al., 2003), а через 3 часа нарастает содержание в крови моноцитов, продуцирующих IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-12 (Faas et al., 2002). Это состояние гиперактивности сменяется гипоактивностью, когда моноциты начинают продуцировать меньше TNF- $\alpha$  (на 47%), IL-6 (на 56%) и CXCL8 (на 49%) в ответ на повторный контакт с ЛПС или (в большей степени) с токсином токсического шока. По-видимому, снижение продукции TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-13 и IL-10 при повторном контакте с ЛПС, а также стимуляции продукции антагониста рецептора IL-1 (IL-1Ra II типа) связаны скорее с адаптацией организма и с развитием противовоспалительного процесса, чем с генерализованным подавлением ответа. При введении ЛПС и при последующем контакте со стафилококковым энтеротоксином В или с сывороткой к CD3/CD28 (рецептор Т-клеток/ко-стимулирующая молекула) обнаружена избирательность подавления продукции цитокинов: цитокины Th1 (IFN- $\gamma$  и IL-2) подавляются, тогда как Th2 цитокины (IL-4 и IL-5) остаются практически неизменными (Lauw et al., 2000). При стимуляции иономицином или PMA моноцитов больных с тяжелыми ожогами при смертельном исходе была обнаружена избыточная (16-кратная) внутриклеточная продукция противовоспалительного IL-4 Т-клетками CD8 (Th2) наряду со слабой или неизменной выработкой IL-2 и IFN- $\gamma$ . IL-4 является маркером

сдвига Т-хелперов и, таким образом, основным признаком противовоспалительного ответа на травму.

Правда, при послеоперационном сепсисе наблюдали немедленную продукцию как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, и быстрое развитие иммуносупрессии (Weighardt et al., 2000). Считают, что CARS развивается у 65% больных в начальном периоде хирургического сепсиса (Останин и соавт., 2000). Одним из механизмов развития CARS может быть усиление апоптоза Т-клеток, реагирующих на бактериальные антигены.

В клинике сепсиса развитие CARS коррелирует с фатальным исходом, а признаки этого синдрома могут иметь прогностическую ценность. К ним относятся не только снижение HLA-DR (МНС II), но и существенное увеличение IL-10. Подавление МНС II приводит к нарушению представления антигена и повышению восприимчивости к инфекциям, а также может быть предвестником развития CARS, если экспрессия этих антигенов на моноцитах падает ниже 30% (Hietbrink et al., 2006a,b). Снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах CD14 является не только практически патогномоничным для CARS, но и показанием к проведению иммунокоррекции (например, препаратами тимуса), а повышение этой экспрессии является критерием эффективности иммунной терапии. Введение IFN- $\gamma$  или IFN- $\gamma$ -1b восстанавливало не только экспрессию HLA-DR на моноцитах, но и способность этих клеток секретировать IL-6 и TNF- $\alpha$  (Bone et al., 1997).

CARS отчетливо проявляется в острой фазе различных видов лекарственной аллергии с кожными проявлениями в виде повышения продукции противовоспалительного IL-10, высокий уровень которого сохранялся даже после затухания клинических симптомов. Повышение уровня IL-10, при кардиохирургических операциях с экстракорпоральным кровообращением, коррелирует с неблагоприятным течением послеоперационного периода (Pasnik, 2006).

### **Синдром смешанного антагонистического ответа (MARS)**

Синдром заключается в одновременной продукции про- и противовоспалительных медиаторов, и в литературе, которая касается сепсиса и травмы, внятно не охарактеризован.

Операция при аневризме брюшной аорты сопровождалась интраоперационным и ранним послеоперационным увеличением спонтанной продукции IL-6, но не TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-10. В ответ на стимуляцию клеток липополисахаридом уровень IL-6 повышался, а уровни других цитокинов оставались сниженными, причем вслед за снижением IL-10 на времени снятия зажима наступало повышение его продукции в первый день после операции. Только снижение TNF в период ранней реперфузии коррелировало с течением послеоперационного периода. IL-6 повышался во время операции и достигал пика на первый день после операции ( $189 \pm 47$  пг/мл), а уровни противовоспалительных IL-10, TNFR-I и TNFR-II возрастали на ранних сроках после операции. Эта картина сочеталась с умеренной дисфункцией органов (Holzheimer et al., 1999).

Можно заключить, что выработка про- и противовоспалительных медиаторов одновременно или с небольшими интервалами очень затрудняет дифференциальную диагностику MARS (и, добавим, CARS), особенно при инфекции. К этому надо добавить, что некоторые цитокины могут подавлять один процесс (фактор) и стимулировать другой.

## Роль лейкоцитов первичного очага

Миграция фагоцитов в очаг может иметь как благоприятные, так и неблагоприятные последствия. Первые связаны с известной способностью фагоцита захватывать и элиминировать возбудитель посредством РМК, ферментов и медиаторов. Но те же факторы оказывают повреждающими при гиперстимуляции фагоцита, если в дело не вступает система антиоксидантов как самого фагоцита, так и тканей очага (см. главу 3).

Надо сказать, что, кроме прямого токсического действия на клетки хозяина, РМК могут инактивировать факторы воспаления (хемокины и цитокины). Это подавляет защитную реакцию и в случае серьезной инфекции заметно отягощает течение заболевания. В этих условиях даже опсонизация, которая является почти обязательным условием для успешного фагоцитоза, может усилить повреждение тканей хозяина (Belotsky et al., 1995). В данной связи уместно заметить, что ICAM-1-опосредованная миграция ПМН не только не в состоянии обеспечить клиренс тканей, но и ухудшает течение кератита, вызванного *P. aeruginosa* у мышей (Hobden et al., 1999). Можно полагать, что в определенных случаях «толерантность» первичного очага к возбудителю играет благотворную роль, предупреждая ранние избыточные и повреждающие реакции. Концепция ведущей роли гиперстимуляции клеток первичного очага в возникновении сепсиса представлена в монографии «Раны и раневая инфекция» (1991).

## Миграция клеток и воспалительные молекулы при различных формах инфекционного процесса

### Инфекция кожи и мягких тканей

Внутрикожная миграция ПМН начинается через 1–2 часа и достигает пика на 3–6 час. вне зависимости от вида бактерий (Burke & Miles, 1958; Issekutz & Movat, 1980). Резидентные и мигрировавшие клетки мягких тканей проявляют признаки активации в виде усиленной спонтанной продукции РМК, которая по мере размножения микроба может снижаться (Belotsky et al., 1990). Местное введение таких ингибиторов РМК, как IFN- $\alpha$ , аспирин и супрастин снижают смертность животных, зараженных *S. aureus* (Belotsky & Rubinstein, 1994).

При гнойных процессах кожи и молочной железы экссудативные ПМН имеют повышенную экспрессию CD11b и (или) CD18 (Wisselink et al., 1997; Smits et al., 1998). Острая реакция кожи на введение ЛПС сопровождается усилением экспрессии E-селектина в поверхностных сосудах (что коррелирует с миграцией ПМН и выработкой CXCL8, TNF- $\alpha$  и IL-1), тогда как замедленная реакция на туберкулин характеризуется экспрессией E-селектина и VCAM-1, а также миграцией преимущественно CD2<sup>+</sup> лимфоцитов и продукцией только TNF- $\alpha$  (Silber et al., 1994). Напротив, туберкулин вызывает миграцию в кожу почти исключительно Т-клеток CD4<sup>+</sup>, CD<sup>+</sup> и CD45R0<sup>+</sup>, а также развитие ответа по Th1 типу с повышением доли IL-2- и IFN- $\gamma$ -мРНК-несущих клеток (Tsicopoulos et al., 1998), а также экспрессию ELAM-1 клетками эндотелия сосудов, ПМН и кератиноцитами, которая сохраняется до 1 недели (Norris et al., 1991).

## Перитонит и энтерит

Вначале заметим, что картина воспаления при различной его локализации в кишечнике неодинакова. Адаптационный иммунный ответ, который препятствует проникновению микробов через стенки кишечника опосредован при болезни Крона по Т-1-хелперному типу, а при язвенном колите — по Т-2-хелперному типу. Болезнь Крона характеризуется усиленной продукцией  $IFN-\gamma$  и  $TNF-\alpha$ .  $IL-12$  и, вероятно,  $IL-23$  регулируют дифференцировку Th1, для оптимального уровня которой требуется наличие  $IL-15$ ,  $IL-18$  и  $IL-21$ . При язвенном колите локальный иммунный ответ менее поляризован, ему свойственна продукция  $IL-13$  естественными CD1-реактивными Т-киллерами (Monteleone et al., 2006). Последние данные говорят о том, что в патогенезе воспалительных заболеваний толстого кишечника может принимать участие ось  $IL-23/Th17$  (Bamias, Cominelli, 2007), где  $IL-23$  действует на эффекторы/клетки памяти Th1  $CD4^{-}$  вызывая их пролиферацию и продукцию интерферона- $\gamma$ , а также на Т-клетки  $CD4^{+}$ , продуцирующие  $IL-17$ , которые участвуют в процессе повреждения тканей.

Внутрибрюшинное введение мышам *S. typhimurium* вызывает миграцию ПМН, а затем мононуклеаров. Повторная инъекция приводит к развитию ПЧЗТ и миграции Мф (Hsu, 1989). Реакция на первичное введение сальмонеллы состоит из начальной миграции ПМН, развития микроабсцессов, миграции мононуклеаров, избыточного размножения микроба и развития дегенерации тканей (Mopcore et al., 1998). Индукция перитонита после перевязки и пункции толстой кишки также характеризуется миграцией ПМН, опосредованной CXCL3-хемокином, а также E- и L-селектинами, тогда как их миграция в легкие на этой модели не зависит от селектинов (Wickel et al., 1998), а, скорее, от CXCL3 легких (Mercer-Jones et al., 1999). Хемокин CCL22 усиливает фагоцитоз и бактерицидную активность перитонеальных Мф по отношению к *E. coli* (Matsukawa et al., 2000b). У ICAM-1-дефицитных мышей как внутрибрюшинное введение *P. aeruginosa*, так и внутрикожная аппликация *S. aureus*, характеризуются существенным отягощением инфекционного процесса (Sarman et al., 1995). Однако у ICAM<sup>-</sup> и L-селектин<sup>-</sup> мышей резко снижена восприимчивость к летальному эффекту ЛПС (Steeber et al., 1999), что подтверждается также на модели введения мышам *Salmonella enteritidis*: P-селектин и ICAM-1 способствуют развитию поражений легких и печени, вызванных системной эндотоксемией (Kamochi et al., 1999). Это может быть обусловлено избыточной миграцией ПМН, которая отмечена только у ЛПС-восприимчивых животных (Bauer P et al., 2000). Титр опсоинов и интенсивность фагоцитоза ПМН, выделенных из гнойных масс, увеличены до 10 дня, но экспрессия интегрина CD11b/CD18 (CR3) прогрессивно снижается до 28 дня, что ослабляет антибактериальную способность нейтрофилов (Galandiuk et al., 1992).

В слизистой оболочке кишечника больных в начальной стадии дизентерии имеется существенное снижение рецепторов для  $IFN-\gamma$ ,  $TNF$ ,  $IL-1$ ,  $IL-3$ ,  $IL-4$  и  $TGF-\beta$  (Raqib et al., 1995) наряду с гибелью Мф и усилением продукции цитокинов  $IL-1\beta$  и  $IL-18$ , которые вызывают миграцию ПМН (Sansonettil et al., 2000; 2001).

## Инфекции дыхательных путей

Внутритрахеальное введение мышам *Mycobacterium bovis* приводит к раннему суббронхиальному воспалению с наличием активированных Мф, лимфобластов и гигантских клеток. Разрешение процесса определяется миграцией ПМН и лимфоцитов (Fulton et al.,

2000), что отмечено также в случае заражения этих животных *Cryptococcus neoformis* (Kawakami et al., 1999).

При введении ЛПС в трахею повышение проницаемости сосудов совпадает с миграцией ПМН, эозинофилов и Мф (Nagai et al., 1991). После ингаляции ЛПС у добровольцев развивается миграция ПМН и Мф, причем фагоцитарная активность последних снижена (Sandström et al., 1992).

При заражении мышей *Klebsiella pneumoniae* ПМН мигрируют при помощи CXCL3 (Broug-Holub et al., 1997). Этот же хемокин мобилизует ПМН в легкие крысы после аппликации ЛПС (Schmal et al., 1996), а у мышей эту функцию несет CCL5 (Larsson et al., 2000), хотя имеются указания на роль хемоаттрактанта CXCL8 и других хемоаттрактантов для ПМН (например, CINC у крыс), которые действуют через CXCR2 ((Yamasawa et al., 1999; Shibata et al., 2000). Микоплазма вызывает у мышей положительную регуляцию экспрессии CCL2, -3, и -4, которые важны для обеспечения миграции лимфоцитов и Мф (Simecka, 1999).

В миграции ПМН в легкие при заражении мышей *P. aeruginosa* активно участвуют CD11a, CD11b и ICAM-1 (Qin et al., 1996), а при *E. coli*- или *S. pneumoniae*-индуцированной пневмонии L-селектин регулирует ответ внутрисосудистых ПМН (Doyle et al., 1997). У кролика микробные агенты способны вызвать ответ ткани легких по CD18-зависимому (эндотоксин *E. coli*) и независимому (*S. pneumoniae*) пути. Последний характеризуется подавлением L-селектина и стимуляцией CD18 на внутрисосудистых ПМН перед их трансмиграцией в интерстициальные ткани дыхательных путей (Burns & Doerschuk, 1994). Миграция ПМН при интралобулярном заражении *E. coli* в большей степени зависит от CD18 по сравнению с *S. aureus*. Интересно, что альвеолярные Мф элиминируют малые дозы *S. aureus*, а в случае больших доз в дело вступают гранулоциты, тогда как обе дозы *P. aeruginosa* элиминируются обоими типами клеток (Ramamoorthy et al., 1997).

## Вирусные инфекции различной локализации

Вирус-индуцированное воспаление неспецифически вызывает экспрессию хемокинов CCL2, CCL5 и CXCL10 вне зависимости от стадии инфекции. При большинстве вирусных инфекций человека и животных в различных тканях обнаруживают экспрессию цитокинов; главным образом, CCL2–5 и CXCL10 (Melchjorsen et al., 2003). В очагах Т-зависимого воспаления обнаружены рецепторы для хемокинов CCR1, -2, -5 и CXCR3. Прикрепляющиеся клетки (преимущественно Мф) несут все эти рецепторы. Вирус-индуцированные CCL3 и CXCL10 вызывают хемотаксис вирус-специфических цитотоксических Тс1-клеток вне зависимости от вида вируса. CCR2<sup>+</sup> CCR5<sup>+</sup> Тс1 обладают более высокой антивирусной активностью, чем CCR3<sup>+</sup> Тс2 по причине слабой мигрирующей способности последних (Thomsen AR et al., 2003). Один из растворимых ингибиторов (белков вируса коровьей оспы) снижает уровень CCL2, CCL3 и CCL11 в промывной жидкости легких вирус-инфицированных мышей (Reading et al., 2003). Некоторые вирусы (например, аденовирусы) сами по себе способны полностью подавить экспрессию таких маркеров активации эндотелия, как CXCL8, VCAM-1, IL-1 и IL-6 (Wrighton et al., 1996).

В процессе заражения ВИЧ участвует CCR5. Блокада этого рецептора его лигандами (в частности, хемокином вируса герпеса U83A) подавляет инфицирование, вызванное интернализацией комплекса ВИЧ-CCR5 (Catusse et al., 2007).

Данные о миграции лейкоцитов в вирус-содержащие очаги противоречивы. Вирус гриппа А вызывает миграцию Мф и Т-клеток в легкие посредством экспрессии СС хемокинов и их рецепторов CCR5 и CCR2 на мигрирующих клетках. Смертность мышей CCR5<sup>-/-</sup> от вирусного пневмонита повышена, тогда как у мышей CCR2<sup>-/-</sup> она снижена за счет дефекта мобилизации Мф и последующего отставания миграции Т-клеток (Dawson et al., 2000). Обратная картина свойственна мышам с поражением ЦНС, вызванным вирусом гепатита мышей. Интактные мыши экспрессируют лиганды CCR2 — CCL2 и CCL7. У мышей CCR2<sup>-/-</sup> вирус вызывает повышенную смертность за счет снижения миграции CD4 Т-клеток, которые продуцируют противовирусный IFN- $\gamma$  (Chen BP et al., 2001).

В принципе снижение миграции клеток в вирус-содержащий очаг может оказать благоприятное влияние на течение инфекции. На модели демиелинизирующего рассеянного склероза у мышей, вызванного вирусом леса Семлики, показана быстрая стимуляция экспрессии CD11a/CD18 и ICAM-1 (CD56). Но специфичным для этого вида воспаления было только наличие интегрина VLA-4 и его блокада подавляла как миграцию клеток, так и демиелинизацию без влияния на элиминацию вируса (Smith JP et al., 2000). Вирус-индуцированное усиление экспрессии адгезивных молекул на ПМН и эпителии и далее — усиление их связи — повышает способность ПМН вызывать повреждение клеток эпителия и их апоптоз (Wang & Forsyth, 2000). Однако роль миграции лейкоцитов нельзя трактовать однозначно: миграция CCR5<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Т-клеток в очаги инфицирования головного мозга вирусом гепатита мышей способствует элиминации возбудителя (Glass & Lane, 2003).

Для патогенеза вирусных инфекций важно то, что некоторые адгезивные молекулы служат рецепторами для вирусов, как, например, ICAM-1 для 90% риновирусов, которые сами способны вызвать экспрессию этой молекулы на бронхиальном дереве (Pari & Johnston, 1999). Сходным образом, адгезивные молекулы ICAM-1 и VCAM-1, а также хемокины CCL2, -3 и -5 стимулируются другими вирусами (Seko et al., 1993; Kloover et al., 2000). Последнее свойство позволяет вирус-содержащим клетками мигрировать в другие органы, способствуя тем самым распространению инфекции (Palladinetti et al., 1999).

## Воспаление, вызванное системным введением бактериальных антигенов

Развитие поражений легких, вызванных внутривенным введением ЛПС, связано с усилением миграции ПМН, которая опосредована повышением экспрессии CCL3 и CXCL3 (Shanley et al., 2000). Системное введение ЛПС усиливает хемотаксис Мф на C5a и продукцию ими токсических РМК (Wizemann & Laskin, 1994).

При ЛПС-индуцированном шоке летальность мышей CCR4<sup>-/-</sup> снижена, как и экспрессия CCL3, CCL22 и CXCL1, а также продукция TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  (Chvatchko et al., 2000). Подавление выработки IL-18 предупреждает сенсibilизацию, вызванную ЛПС, и снижает образование гранулемы, а также продукцию CCL3 и CXCL1 (Faggioni et al., 2001).

При генерализованной инфекции роль хемокинов не ограничивается их прямым участием в мобилизации клеток. Связывание CCR5 на CD8 $\alpha^+$  ДК мышей после внутривенного введения экстракта *Toxoplasma gondii* посылает сильный сигнал для индукции

IL-12, который важен для создания IFN- $\gamma$ -зависимой невосприимчивости к этому паразиту (Aliberti et al., 2000).

ЛПС выступает как главный медиатор активации ПМН, которая может сопровождаться ранней стимуляцией экспрессии CD11b/CD18 и подавлением L-селектина. Базальная экспрессия L-селектина и интегринов CD18 на ПМН крови существенно подавлена у больных с неблагоприятным течением сепсиса, что можно отнести на счет деградации или элюции этих молекул с гиперактивированных фагоцитов. Такой вид деактивации может быть сопряжен с потерей этими клетками способности к адгезии и миграции в очаг (Thiel et al., 1997; см. также Landmann et al., 2000). Однако экспрессия CD11b/CD18 может также усиливаться за счет мобилизации этой молекулы из гранул ПМН. В ЛПС-индуцированной стимуляции ПМН, Мф и клеток эндотелия участвуют также CD14 и ЛПС-связывающий белок. Первый активируется микробными агентами и цитокинами TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , а подавляется цитокинами IL-4 и IL-10 (см. Landmann et al., 2000).

Миграция клеток и значение адгезивных молекул были изучены на различных моделях генерализованной инфекции, вызванной внутривенным введением возбудителей и их антигенов. Одна внутривенная инъекция мышам *S. aureus* вызывает развитие артрита с миграцией вначале ПМН, а затем Мф и повышением уровней IL-6 и TNF сыворотки (Bremell et al., 1992). Сходные данные получены у крыс на той же модели. Было отмечено, что предварительное введение сыворотки против  $\alpha\beta$  рецептора Т-клеток значительно снижало тяжесть поражения (Bremell et al., 1994). Блокада Р- и L-селектинов у мышей при стафилококковом артрите и сепсисе также снижала тяжесть поражений в начальной стадии, а замедление миграции фагоцитов отрицательно влияло на элиминацию возбудителя (Verdrengh et al., 2000).

## Другие локализации инфекции

Инфекционные процессы в ЦНС вызывают серьезную пертурбацию хемокинов и адгезивных молекул. Интрацеребральное введение мышам вирусов лимфоцитарного хориоменингита и везикулярного стоматита стимулирует экспрессию CCR1, CCR2 и CCR5 в присутствии Т-клеток. Вирус-активированные CD8 Т-клетки экспрессируют CCR2 и CCR5, а активированные моноциты/Мф — также CCR1 (Nansen et al., 2000). *S. aureus*-индуцированный острый абсцесс головного мозга у крыс сопровождается положительной регуляцией CXCL1 в сочетании с миграцией ПМН, тогда как последующая экспрессия CCL1 и CCL3 предшествует миграции Мф и лимфоцитов. Экспрессия ICAM-1 и PECAM усиливается в микрососудах в раннем периоде процесса (Kiellian & Hickey, 2000). При стрептококковом менингите в спинномозговой жидкости крыс циркулируют интегрины CD29 и CD18. Источником первых являются ПМН (Rowin et al., 2000).

Некоторые хемоаттрактанты (например, компоненты комплемента C1q и C3) играют двоякую роль в противоинфекционном иммунитете. Дефицит этих факторов у мышей снижает локальные поражения головного мозга, вызванные пневмококком, но усиливают бактериемию, которая приводит к летальному исходу (Rupprecht et al., 2007).

Для воспаления мочевого тракта у мышей, вызванного заражением *E. coli*, характерна ранняя миграция ПМН в мочевой пузырь и последующее привлечение мононуклеаров.

Фагоцитоз бактерий макрофагами обеспечивает как клиренс, так и представление антигена Т-клеткам, и стимулирует образование антител-продуцирующих В-клеток (Hopkins et al., 1998).

При лейшманиозе моноциты мигрируют в дерму и дифференцируются в ДК, которые мигрируют в регионарные лимфатические узлы. Моноциты, которые мигрируют в эти узлы, также дифференцируются в ДК. Эти процессы определяют резистентность к инфекции, продукцию IL-12 и потенциал стимулированных Т-хелперов 1 типа, специфичных для лейшмании (León et al., 2007).

На модели боррелиоза у мышей показано, что после внутрикожного введения патогена через 6 часов развивается инфильтрация макрофагами, ПМН и базофилами. Два последних типа клеток быстро замещаются эозинофилами, но до 16 часов преобладающими остаются макрофаги. При этом виде ответа создается депо для патогена и развивается диссеминированная инфекция. Стимуляция миграции ПМН под действием хемокина CXCL1/КС восстанавливает резистентность животных (Xu et al., 2007). Такой же эффект имела стимуляция CCL2-опосредованной миграции мононуклеаров в легкие у мышей, инфицированных стрептококком, хотя гиперэкспрессия этого хемокина вызывала бронхолит (Winter et al., 2007).

Сходным образом миграция ПМН в корковый слой клубочков почки мышей при введении токсигенного штамма кишечной палочки стимулировалась хемокинами CXCL1/КС и CXCL2/MIP-2. Однако иммунонейтрализация этих хемокинов подавляла ПМН-зависимое повреждение клубочков (Roche et al., 2007).

При инфекции, вызванной вирусом везикулярного стоматита, хемокин CCR7 обеспечивает кооперацию антиген-специфических В-клеток и Т-хелперов, что усиливает дифференцировку плазматических клеток и активацию хелперов и далее — ДК-независимую продукцию вирус-нейтрализующих антител (Scandella et al., 2007).

При микобактериальной инфекции у мышей Т-эффекторы CD4 дифференцируются в клетки, имеющие низкую или высокую экспрессию рецептора CD27 — CD27<sup>low</sup> и CD27<sup>high</sup>. Циркулирующие CD27<sup>low</sup> дифференцируются из CD27<sup>high</sup>, мигрируют не в лимфатические узлы, а в легкие, где их аккумуляция коррелирует с защитой от инфекции за счет продукции  $\gamma$ -интерферона (Karina et al., 2007). На этой же модели показано, что аккумуляция эозинофилов в легких зависит от Толл-рецептора-2-зависимой выработки эотаксина (CCL11) и CCR3 (D'Ávila et al., 2007).

На модели калового перитонита у мышей повышенная экспрессия белка супрессоров цитокиновых сигналов (SOCS5) на Т-клетках усиливает естественный иммунитет при сепсисе за счет подавления концентрации микроба вследствие усиления миграции высокобактерицидных ПМН и Мф, которая сопровождалась локальным повышением концентрации IL-12, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  (Watanabe et al., 2006). У таких животных при тяжелой форме сепсиса была снижена экспрессия CXCR2 на ПМН и их миграция по сравнению с менее тяжелым процессом. Блокада iNOS подавляла интернализацию этого рецептора. Сама NO подавляла CXCL8-опосредованный хемотаксис ПМН человека и экспрессию CXCR2 на ПМН человека и мыши (Rios-Santos et al., 2007).

Повышение уровней цитокинов и хемокинов при каловом сепсисе у мышей (например, под воздействием гидроген сульфида) опосредуется активированным ядерным фактором NF- $\kappa$ B и реализуется через усиление продукции IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , CCL2 и CXCL1 (Zhang et al., 2007).

При менингококковом сепсисе у мышей опосредуется Толл-рецептором 4, а подавление уровней цитокинов и хемокинов (включая C5a) и уровня ПМН в крови коррелирует со снижением летальности (Plant et al., 2007).

Другой путь регуляции ответа на ЛПС изучен у мышей. Было обнаружено, что стимуляция воспалительного ответа проходит через ЛПС-индуцированный TNF- $\alpha$  фактор (LITAF), который приводит к макрофагальной продукции TNF- $\alpha$ , IL-6, sTNF-RII и CXCL16. В этом процессе агонистами для ЛПС *Porphyromonas gingivalis* является Толл-рецептор-2, а для ЛПС *E. coli* — Толл-рецептор-4 и оба ЛПС нуждаются в наличии функционально-активной сигнальной молекулы (адаптерного белка) MyD88 (Tang et al., 2006).

## Антигенная специфичность миграции клеток

По отношению к определенным возбудителям, миграция лейкоцитов в первичный очаг выказывает отчетливую специфичность зависимости от различных молекул. При внутрибрюшинном заражении кроликов *E. coli* ранняя миграция ПМН (через 4 часа) выглядит CD11/CD18-зависимой, и сменяется через 24 часа CD11/CD18-независимым и VLA-4-зависимым процессом, тогда как мононуклеары используют обе молекулы (Winn & Harlan, 1993). Далее, для адгезии к *S. aureus*-инфицированным клеткам эндотелия ПМН используют интегрины CD18, а моноциты — как CD11a/CD18, так и VLA-4 (Beekhuizen et al., 1997).

# Глава 7

## ВОСПАЛЕНИЕ, ВЫЗВАННОЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ И ТРАВМОЙ

---

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ	156
ТРАВМА И РАНА	159
ВОСПАЛЕНИЕ В НЕИНФИЦИРОВАННОЙ РАНЕ	159
РАННЯЯ ФАЗА	159
ИШЕМИЯ-РЕПЕРФУЗИЯ	162
ПОЗДНЯЯ ФАЗА	163
ХРОНИЧЕСКАЯ РАНА	164
ОЖОГОВАЯ РАНА	164
ЗАЖИВЛЕНИЕ И РЕГЕНЕРАЦИЯ РАНЫ	165
ОБРАЗОВАНИЕ МАТРИКСА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ	166
РЕЭПИТЕЛИЗАЦИЯ	167
РЕГЕНЕРАЦИЯ ЦНС	167

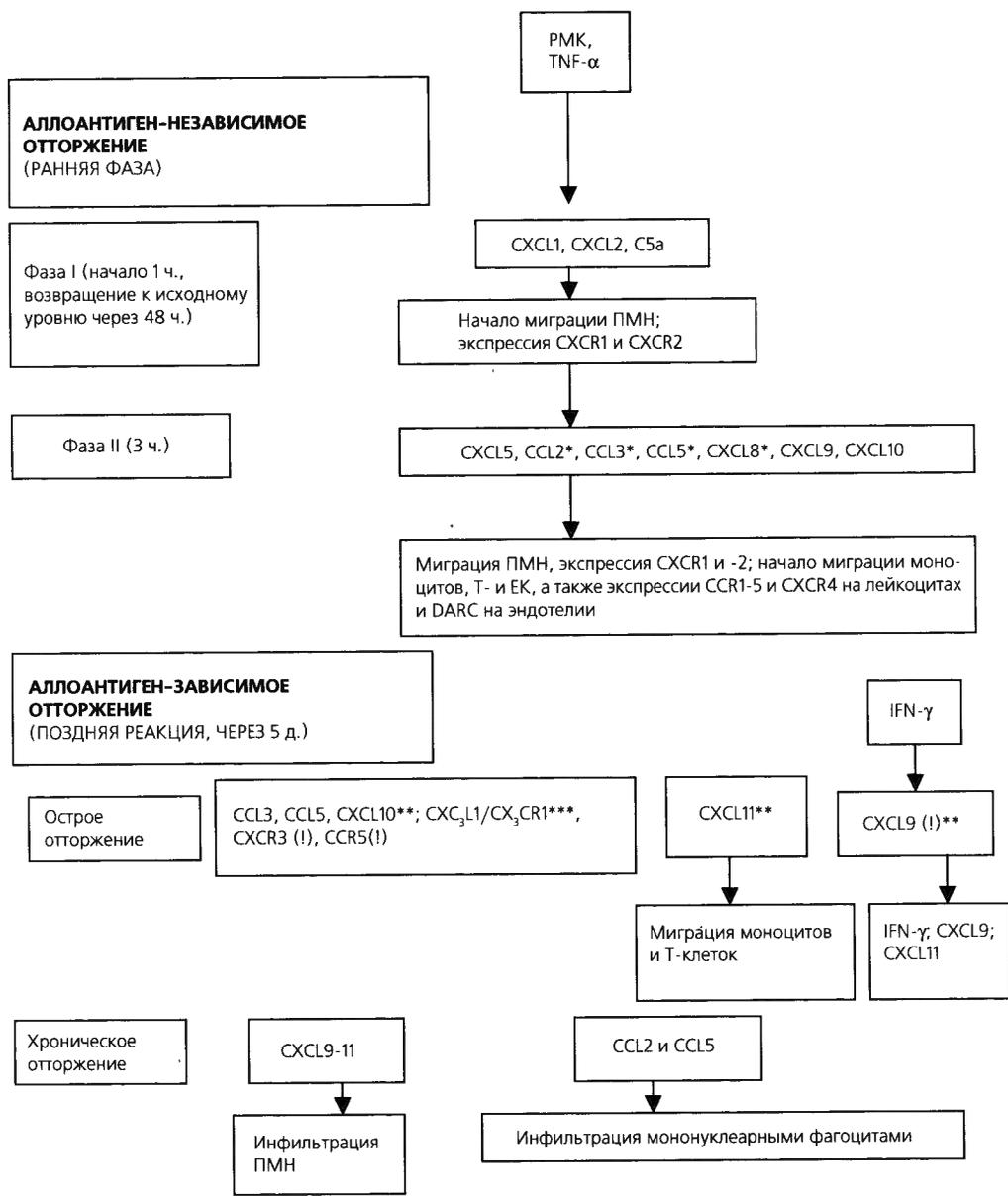
---

### Трансплантация

Развитие и регуляция трансплантационного иммунитета подчиняется общим законам иммунного ответа (см. главу 4), но имеет некоторые особенности.

В целом картина системы хемокинов при аллоантиген-зависимом и аллоантиген-независимом отторжении трансплантата представлена на рис. 10 (модификация из DeVries et al., 2003). Ранние события напоминают таковые при ишемии-реперфузии. В фазе I происходит РМК- и TNF- $\alpha$ -индуцированная выработка хемокинов CXCL1,-2 и C5a. Они обеспечивают начало миграции ПМН и вызывают экспрессию CXCR1 и -2. Эти процессы имеют место через 1 час и возвращаются к исходному уровню через 48 часов. Фаза II развивается через 3 часа после пересадки, когда ПМН продолжают мигрировать, используя CXCR1 и -2, и начинается миграция Т-клеток и ЕК, которые экспрессируют CCR1–5 и CXCR4, тогда как эндотелий экспрессирует DARC.

При аллоантиген-зависимом остром повреждении наблюдают позднюю (после 5 дней) экспрессию хемокинов трансплантата CCL3,-5, CXCL9,-10,-11, CXCL1, CX<sub>3</sub>CR1, CXCR3 и CCR5, среди которых CXCL11 и CXCL9 играют главную роль. Первый вызывает миграцию моноцитов и Т-клеток, а второй не только стимулируется IFN- $\gamma$ , но и сам вызывает его продукцию и дополнительную экспрессию CXCL9 и CXCL11. При хроническом повреждении оба эти хемокина индуцируют миграцию ПМН, а хемокины CCL2 и CCL5 стимулируют инфильтрацию мононуклеарными фагоцитами (DeVries et al., 2003), хотя есть данные об участии CXCL9 в миграции Т-клеток у мышей при расхождении по нескольким малым антигенам системы МНС (Watarai et al., 2000).



**Рис. 10.** Экспрессия хемокинов и их рецепторов в пересаженном органе (модификация из DeVries et al., 2003). (!) — ключевой фактор; (\*), корреляция с гибелью трансплантата; (\*\*) - секретируется клетками эндотелия и Мф, связывается с CXCR3, играет критическую роль в отторжении, привлекая антиген-стимулированные Т-клетки (Th1 и клетки памяти) и ЕК; (\*\*\*) — экспрессия на эпителии клубочков при остром отторжении аллотрансплантата почки, коррелирует с инфильтрацией Т-клетками и Мф.

Первоначально мигрировавшие ПМН вызывают повреждение трансплантата своими ферментами и РМК. Хемокины трансплантата CCL2, CCL3, CCL5 и CXCL10 усиливают активность цитотоксических ЕК (DeVries et al., 2003). Мф реализуют цитотоксичность к клеткам фибросаркомы мыши через взаимодействие CD11a или CD11b с лигандом CD54 мишени, что не зависит от антител (Yoshida R et al., 2000).

CCR5 и CCR6 в культуре опосредуют выработку Т-клеток памяти (Ebert & McColl, 2002). Однако реакцию трансплантата против хозяина опосредуют CCR5 и связка CD49/ $\beta_7$ -MAdCAM-1 (Murai et al., 2003).

Воздействие на хемокины трансплантата существенно изменяет ход отторжения. Введение сыворотки к CXCL9 продлевало переживание трансплантата кожи у мыши, подавляя инфильтрацию макрофагами и Т-клетками. Тот же эффект наблюдали у IFN- $\gamma$ -дефицитных реципиентов (Koga et al., 1999).

Период острого отторжения почки в клинике характеризуется наличием CXCL10, CCL5, CCL3, CCL4, XCL1/XCL2 и CXCR4, CCR2 и CCR5 (на инфильтрирующих мононуклеарах и на эпителии канальцев органа, а также на эндотелии его сосудов) и развитием ответа по Th1-типу с усилением экспрессии CXCR3 лиганда CXCL10 и CCR5 (но в отсутствие изменений CCR3 и CCR8) (Pattison et al., 1994; Segerer et al., 2001). В этом ответе у человека участвуют индуцированные молекулы ICAM-1 и VCAM-1 сосудов (Park SY et al., 2000), а у мыши также L- и P-селектины (Tang MLK et al., 1997; Steeber et al., 1999). Экспрессия лигандов L-селектина может инициировать острое отторжение почки в клинике (Kirveskari et al., 2000). При хроническом отторжении почки у крыс инфильтрирующие лимфоциты несут VLA-4 и CD11a/CD18 и маркеры активации MHC-II и IL-2R. Экспрессия всех этих молекул практически исчезает после отторжения, и в конечной его стадии остаются экспрессированными только ICAM-1 и VCAM-1 (Kauppinen et al., 2000).

При пересадке сердца у мышей в трансплантате вначале экспрессируется CXCL1, а затем CXCL1, CCL3 и CCL4. Сыворотка против CXCL1, введенная через 30 мин. после пересадки, подавляла экспрессию CXCL9 и CXCL10, миграцию клеток и реакцию отторжения (Morita et al., 2001). Экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 характерна для отторжения сердца в клинике (Zhang XP et al., 2000). Для отторжения сердца критическими могут быть фракталкин CX3CL1 и его рецептор CX3CR1 (Robinson et al., 2000).

Отторжение легких также характеризуется инфильтрацией Т-клетками, несущими CXCR3. Этот рецептор обеспечивает миграцию клеток на CXCL10, который обильно представлен на инфильтрирующих Мф (Agostini et al., 2001).

В целом, последние данные говорят о том, что в отторжении аллотрансплантатов кожи и внутренних органов ведущую роль играют цитотоксические клетки CD4, а не CD8 или ЕК, а само отторжение опосредуется комплексом CD11a/CD18 по следующему сценарию.

1. Низкоаффинное взаимодействие CD11a/CD18 с ICAM-1/2 обеспечивает начальный контакт цитотоксических Т-клеток с их мишенями.
2. Этот контакт стимулирует распознавание специфического антигена через комплекс CD3/TCR цитотоксических клеток;
3. CD11a/CD18 усиливает адгезию эффекторов к мишеням.

4. Усиление адгезии повышает продукцию цитотоксических факторов эффектором и гибель мишеней (Figdor et al., 1990).

Предложена и другая модель отторжения сердца и кожи (Yoshida R et al., 2000).

1. Главными эффекторами являются макрофаги, индуцированные аллотрансплантатом, а не цитотоксические Т-клетки; контакт с Мφ вызывает апоптоз мишеней.

2. Антитела к CD11a или CD18 подавляют Мφ-зависимую цитотоксичность соответственно на ~60 и ~35%.

3. Нецитотоксические CD4, а не CD8 Т-клетки существенны для мобилизации предшественников макрофагов, индуцированных аллотрансплантатом, в очаг отторжения, где CD11a/CD18 стимулирует образование Th-клеток в ответ на АПК.

4. CD11a/CD18 выступает как сильный медиатор связывания моноцитов с клетками эндотелия.

## Травма и рана

Раневому процессу посвящена обширная литература. Одна из последних сводок имеется в монографии С. Белоцкого и Р. Брейтмана (2000). Здесь мы кратко остановимся на ключевых и наиболее драматических моментах этой проблемы.

### Воспаление в неинфицированной ране

#### Ранняя фаза

Воспалению в асептической ране предшествует кровотечение, которое является источником форменных элементов крови и факторов свертывания. Ответ хозяина предстает двуфазным. Первая, гиподинамическая фаза кровотока, сменяется гипердинамической. Вначале в роли хемоаттрактантов выступают факторы свертывания. Затем экстравазальные тромбоциты начинают продуцировать хемоаттрактанты. Повреждение сосудов активирует систему тромбоцитов и свертывания крови (табл. 13), а сама травма действует на ПМН (табл. 7).

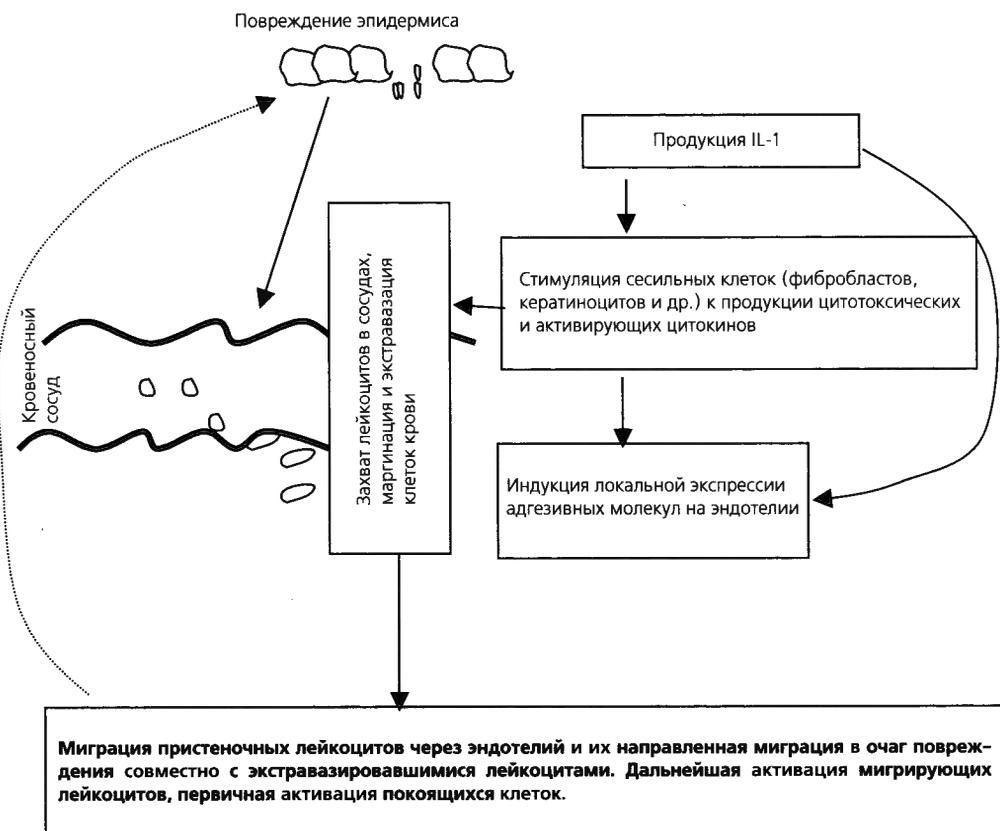
Далее лейкоциты активируются цитокинами и другими молекулами типа PAF и NO. Синтез острофазных белков I типа (амилоид А, СРБ, С3, и кислый  $\alpha_1$ -гликопротеин) индуцируется цитокинами TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Первым активируется каскад комплемента (прежде всего, анафилатоксин C5a), который стимулирует лейкоциты и клетки эпителия. Комплемент положительно регулирует CD18 на ПМН и Р-селектин — на эндотелии. (см. Chakraborti et al., 2000). IL-6 индуцирует синтез острофазных белков II типа (фибриноген, гаптоглобин,  $\alpha_1$ -антитрипсин и  $\alpha_1$ -антихимотрипсин). ПМН появляются в очаге первыми и являются источниками многочисленных медиаторов воспаления (Kim & Deutschman, 2000).

Комплекс сгустка крови с фибриногеном формирует временный матрикс (см. далее), который обеспечивает миграцию клеток в рану, чему способствуют различные хемоаттрактанты очага (фибрин, фибронектин плазмы, С3 и С5, факторы роста, цитокины,

серотонин и др.) для ПМН, моноцитов и фибробластов, а также повышают проницаемость сосудов.

Динамика миграции различных клеток в рану представлена на рисунке 11. После травмы, ПМН и тромбоциты пассивно выходят из сосудов, причем этот процесс для ПМН стимулируется взаимодействием CXCL7 с CXCR2, а также CXCL1 и CXCL5. В результате пик миграции ПМН приходится на 2 день и они исчезают на 5–6 день (Witte & Barbul, 1997; рис. 12). Раннее появление ПМН в первые 30 мин. коррелирует с экспрессией E-селектина на эндотелии (van der Laan et al., 2001). Мф и кератиноциты появляются на 3–7 (Subramaniam et al., 1977). Такая же динамика обнаружена и при контузии ЦНС у крыс (Eng & Lee, 2003).

Дальнейшая миграция ПМН обеспечивается CXCL1 и CXCL5 мононуклеаров временного матрикса, а затем ведущая роль в развитии новой волны миграции ПМН переходит к CXCL8, представленными как на самих ПМН, так и на Мф, а также в самой ране после воздействия гипоксии, IL-1, TNF- $\alpha$  и ЛПС. Концентрация этого хемокина под поверхностью раны обеспечивает миграцию CXCR2-несущих кератиноцитов в края раны (Gillitzer & Goebeler, 2001).



**Рис. 11.** Посттравматические процессы (модификация из Kirreg, 1990). Жирный шрифт — конечный эффект, пунктирная линия — вовлечение лейкоцитов в процесс регенерации ткани.

В первые часы в эпицентре экспериментальной раны кожи экспрессируются CCL2 и CXCL1, а в области повреждения спинного мозга обнаружены CXCL10, CCL2 и CCL3 (см. Eng & Lee, 2003). В тот же период после нанесения раны кожи у человека нарастают локальные уровни IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 (последний сохраняется более 24 часов) (Grellner et al., 2000). В ранние же сроки в таких ранах индуцируются ICAM-1, P-селектин и VCAM-1, тогда как L-селектин присутствует конституционально (Dreßler et al., 2000). После 1–2 час. резко нарастают уровни C5a, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  и CXCL8. В дермально-эпидермальной области через 3 часа отмечена аккумуляция IFN- $\gamma$ , C5a и LTB<sub>4</sub>, а между 8 и 16 час. — резкое увеличение концентрации CXCL8, IL-6, и появление IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и GM-CSF. IFN- $\gamma$  выступает одним из первичных медиаторов этих процессов (Kuhns et al., 1992).

В случае механической травмы ЦНС у мыши миграция мононуклеаров опосредуется хемокином CCL2, который отчасти продуцируется воспалительными астроцитами (Glabinski et al., 1996). Повреждение головного мозга крыс сопровождается индукцией и персистенцией E-селектина и ICAM-1 в эпителии сосудов на стороне травмы (Carlos et al.,

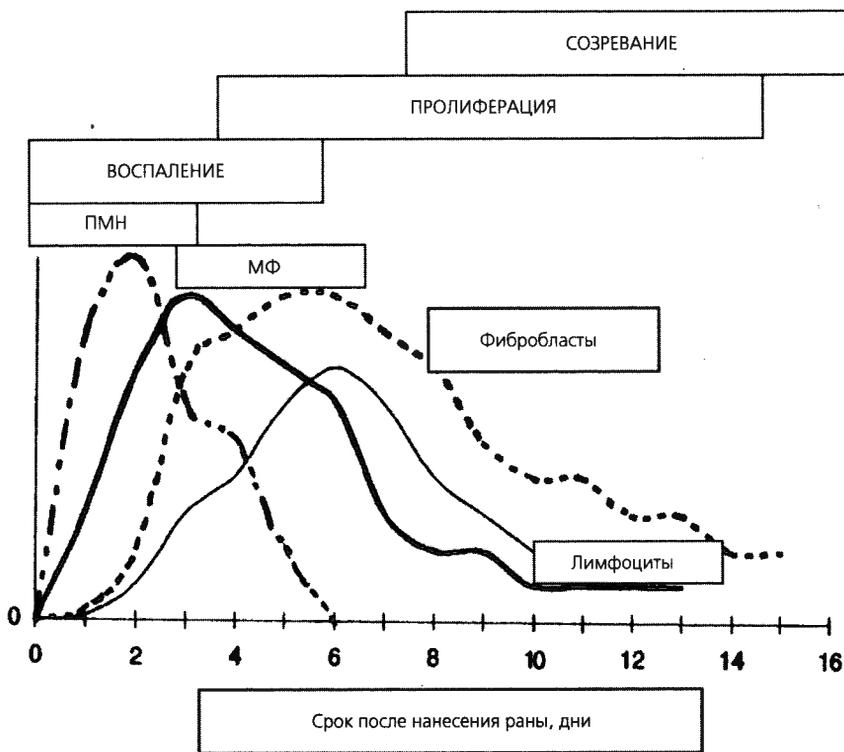


Рис. 12. Динамика появления различных клеток в ране в процессе заживления. В фазе воспаления преобладают ПМН и Мф; лимфоциты мигрируют позже, а фибробласты выходят на первое место в фазе пролиферации (Witte & Barbul, 1997, с разрешения Dr. Barbul).

1997). CD18 интегрин  $\alpha_b\beta_2$  играет важную роль в привлечении ПМН и моноцитов/Мф в фокус повреждения спинного мозга у этих животных, что блокируется специфическими антителами к этому интегрину (Mabon et al., 2000). Указанные клетки мигрируют в спинной мозг гораздо интенсивнее, чем в пораженный головной мозг (Schnell et al., 1999).

ПМН человека через 4 часа после закрытой травмы мягких тканей несут L-селектин CD11b: его пик наступает через 3–4 часа, затем идет снижение, которое совпадает с ослаблением антибактериальной активности ПМН и более выражено при тяжелом течении посттравматического периода (Maekawa et al., 1998). Присоединение инфекции еще больше подавляет функцию ПМН, опосредованную C3bR, CD11b/CD18 (C3bi) и FcR. Обычно это вызвано гиперстимуляцией бактериальными антигенами, когда локальные клетки генерируют высокие концентрации РМК, повреждающие местные ткани и способствующие генерализации процесса (Belotsky et al, 1990) и развитию фиброза в культуре ткани (Murrell et al., 1990). После ПМН в рану мигрируют моноциты/Мф, которые сохраняются там вплоть до ее заживления (Witte & Barbul, 1997; рис.12).

Для развития ранних посттравматических поражений важное значение имеет неизбежное возникновение ишемии и последующий выход из этого состояния после восстановления кровотока, что обозначается как ишемия-реперфузия.

В раннем периоде после обширной операции развивается повышенный ответ в виде гиперпродукции TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6, активации ПМН и адгезивных процессов в микроциркуляции. Респираторный взрыв в ПМ и Мф резко усиливается. Гиперактивация сменяется подавлением ответа, так как IL-6 усиливает выделение противовоспалительных медиаторов типа PGE<sub>2</sub>, IL-10 и TGF- $\beta$ , что приводит к деактивации моноцитов (потеря способности вырабатывать TNF после стимуляции ЛПС) и сдвигом соотношения Th1/Th2 в сторону доминирования продукции Th2 цитокинов. Эти два противоположных процесса должны учитываться в случае проведения лечебных мероприятий. Например, равновесие между ними может восстановить IFN- $\gamma$  (препятствует деактивации Мф) или индометацин (отменяет PGE<sub>2</sub>-индуцированный противовоспалительный эффект). Повышенный ответ может быть нормализован также такими ингибиторами, как G-CSF или пентоксифиллин (Menger & Vollmar, 2004).

## Ишемия-реперфузия

Гипоксия *in vitro* вызывает подавление хемотаксиса моноцитов/Мф (Grimshaw & Balkwill, 2001), но стимулирует экспрессию адгезивных молекул P- и E-селектина, ICAM-1, включая интегрин CD51/CD61, который усиливает отложение фибрина. Повышение экспрессии этих молекул на ПМН и моноцитах происходит в посткапиллярных венах нервной системы и других органов. Моноциты, выходящие из сосудов, усиливают активацию эндотелия путем периодического выделения TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Эти цитокины настраивают эндотелий на развитие тромбоза (например, у крысы) в рамках локального феномена Шварцмана (del Zoppo & Hallenbeck, 2000).

Реперфузия крыс после временной окклюзии средней мозговой артерии приводит к инфильтрации мозга нейтрофилами, а затем и макрофагами (Clark RK et al., 1994). Ран-

ний ответ сопровождается усилением локальной экспрессии CCL2 и CXCL8, которые предшествуют появлению макрофагов (Yamagami et al., 1999), тогда как миграция ПМН опосредуется CD11b (Weaver et al., 2000). Адгезия ПМН к эндотелию вен выше, чем к эндотелию артерий (Lefer & Ma, 1994). У мышей она зависит от L-селектина и хемокинов CXCL1 и CXCL8, которые определяют развитие патологии (Martinez-Mier et al., 2000). Усиление выделения CXCL1 (частично преактивированными альвеолярными Мф) играет заметную роль в усилении секвестрации лейкоцитов в легкие после реперфузии в ответ на введение ЛПС (Fan et al., 1998).

Ишемия/реперфузия и гипоксия/реоксигенация вызывает усиление экспрессии мРНК адгезивных молекул эндотелия ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина. В привлечении лейкоцитов в первом случае все эти молекулы играют примерно одинаковую роль, тогда как при реоксигенации VCAM-1 выходит на первое место (Cassie et al., 2004). E- и P-селектины играют одинаковую роль, тогда как в случае гипоксии/реоксигенации на первое место выходит E-селектин, блокада которого защищает мышей от острой почечной недостаточности, подавляя миграцию ПМН (Singbartl & Ley, 2000). В миграции постишемических ПМН и в развитии повреждение ими почек мыши участвует также P-селектин тромбоцитов (Singbartl et al., 2001; Paysant et al., 2002), который у этих животных в случае развития патологии толстого кишечника действует через CD11a/CD18 (Riaz et al., 2002). Блокада этих молекул антителами подавляла реакцию. Такой же эффект имели антитела к CD11a/CD18, VLA-4, ICAM-1, VCAM-1 и CXCL8 по отношению к адгезии CD4 Т-клеток к ЭКПВ, стимулированной ишемией-реперфузией (Kokura et al., 2000).

У собак при ишемии-реперфузии была обнаружена мРНК ICAM-1 в миоцитах ишемических сегментов сердца, а после реперфузии — экспрессия ICAM-1 и обусловленная этим миграция и адгезия ПМН к стенкам яремной вены (Kukielka et al., 1993). Дефицит CD11b/CD18 у мышей снижает миграцию ПМН и гибель от транзиторной локальной церебральной ишемии (Soriano et al., 1999).

На моделях с использованием крыс и мышей показано, что РМК являются немалой составляющей постишемических поражений, стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 (Tamion et al., 2000; Nakamitsu et al., 2001) и экспрессию P-селектина в ложе всех сосудов, тогда как антиоксиданты или дефицит CD11/CD18 подавляют этот процесс (Akgur et al., 2000).

## Поздняя фаза

Через 24 часа в периваскулярной области подлежащих тканей обнаруживаются незрелые моноциты (Ross & Odland, 1968), а также лимфоциты, мигрирующие вначале через CCL2, а через 4 дня — через CCL22, CXCL9 и CXCL10 (см. Gillitzer & Goebeler, 2001). В неосложненной ране на 3 день (пролиферативная фаза) присутствуют преимущественно Мф, а также фибробласты и клетки эндотелия, источником которых являются сохранившиеся ткани раны и волосяные фолликулы (Dyson et al., 1988).

Мф различного происхождения прикрепляются к ВКМ, что повышает их функцию как «мусорщиков» и способствует их трансформации в воспалительные или репаративные клетки. Их роль в очищении раны от детрита и микробов достигается через рецепторы-«мусорщики» этих клеток SR-A, SR-B и SR-C (Nicoletti et al., 1999) при участии

интегринов (Meszaros et al., 1999). Более того, Мф стимулируют заживление раны как путем участия в мобилизации кератиноцитов и других клеток, так и создания условий для неоваскуляризации.

Параллельно с активацией Мф активируются и фибробласты: экспрессия в культуре этими клетками человека таких молекул, как ICAM-1, CD49e, CD49b, CD49c и CD51 (которые являются рецепторами для ВКМ) усиливается (Petri et al., 1997). Все это обеспечивает миграцию и адгезию фибробластов, в чем участвует также интегрин VLA-6 (Grzeszkiewicz et al., 2001), а также комбинация ICAM-1 и L-селектина, которые обеспечивают также миграцию ПМН и Мф (Nagaoka et al., 2000). Процесс регулируется интегринами VLA-5,  $\alpha_v\beta_6$  и  $\alpha_v\beta_3$ , которые, в частности, подавляют миграцию фибробластов (Jaakkola et al., 1998).

## Хроническая рана

Хроническое течение раневого процесса может быть следствием атеросклероза, расстройства кровообращения, облучения и т.д. Для таких ран характерно длительное присутствие Мф, опосредованное локально продуцируемыми IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 и IFN- $\gamma$ . Эти Мф локализируются в отдалении от сосудов, не секретируют TNF- $\alpha$  и лишены CR и FcR (Moore et al., 1997). Ткани краев трофической язвы несут E-селектин, а ICAM-1 экспрессирована в центре. Доля Т-клеток и Мф такой раны, которая экспрессируют CLA, CD11a/CD18 и VLA-4 достаточно высока, хотя на КЛ отсутствует характерный для них интегрин CD11a/CD18 (Rosner et al., 2001). Более того, при дерматите, вызванном стазом сосудов, экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 не подвергается обратному развитию, что сопровождается избыточной миграцией активированных лейкоцитов, несущих CD11a/CD18 и VLA-4. Эти адгезивные молекулы усиливают повреждение тканей, вызванное гипоксией (Peschen et al., 1999), которая сама по себе стимулирует их экспрессию (Scannell et al., 1995). К тому же экссудат таких ран содержит продукты деградации фибронектина и витронектина, которые подавляют пролиферацию фибробластов и миграцию кератиноцитов, столь необходимых для заживления (Grinell et al., 1992).

## Ожоговая рана

Большинство патологических процессов при ожоге определяется кожным ожоговым токсином, комплексом липида и белка (LPC). Реализация его активности имеет несколько точек приложения (Allgöwer et al., 1995).

(1) LPC вызывает дозо-зависимую базальную продукцию РМК нейтрофилами, но подавляет ее в ответ на фагоцитарные стимулы, что ослабляет антибактериальную активность ПМН.

(2) LPC усиливает спонтанную продукцию IL-2, что способствует апоптозу.

(3) LPC вызывает продукцию IL-1, но подавляет IL-2-зависимую дифференцировку Th2 и выработку провоспалительных цитокинов IFN- $\alpha$  и TNF- $\beta$ .

(4) LPC вызывает развитие аутоиммунитета (в частности, продукцию аутоантител к клеткам эпителия).

Этот комплекс явлений определяет два направления реакций на ожоговую травму. С одной стороны, происходит подавление функции фагоцитов (прежде всего, ПМН) за счет отрицательной регуляции их рецепторов (FcγRIII, CD11b/CD18), что приводит к уменьшению продукции РМК. Это снижает цитотоксический (аутоповреждающий) потенциал ПМН, но, с другой стороны, ослабляет их антибактериальную активность (Rosenthal et al., 1996; Rodeberg et al., 1997; Shehab El-Din et al., 1998), несмотря на стимуляцию экспрессии *de novo* CR1 и CR3 (Shehab El-Din et al., 1998). Подавление экспрессии CD11b/CD18 также ослабляет миграцию ПМН. В принципе отрицательная регуляция интегринов CD18 может оказать благотворное влияние на течение септического шока и множественной дисфункции органов у больных с тяжелыми ожогами (Nakae et al., 2000).

Ожог способен перепрограммировать дифференцировку другого вида фагоцитов, макрофагов, в воспалительные клетки, которые усиленно секретируют TNF и IL-6 (Ogle et al., 1997), а также PGE<sub>2</sub>. Последний подавляет рост предшественников Мф и гранулоцитов в костном мозге, что играет значительную роль в прогрессировании инфекции и замедлении заживления раны (Gamelli et al., 1998).

## Заживление и регенерация раны

Общая динамика миграции различных клеток в рану представлен на рис. 12 (Witte & Barbul, 1997). Эта миграция в период заживления опосредуется комплексом адгезивных взаимодействий. Так, для кератиноцитов регулятором является взаимодействие ламинина-5 с интегринами  $\alpha_6\beta_4$  и CD29. В результате кератиноциты, активированные травмой, прикрепляются к ламинину (который играет роль временного матрикса), размножаются и мигрируют вдоль поверхности коллагена (Goldfinger et al., 1998; Nguyen et al., 2000a,b). Связь с ламинином обеспечивается также интегринами VLA-1, -3 и -4, которые участвуют в процессе стратификации кожи (Carter et al., 1990).

Другие участники заживления раны, фибробласты, интенсивно вырабатывают фибронектин и коллаген-III, которые замещают утраченный ВКМ. Мф также продуцируют коллаген-I (Vaage & Lindblad, 1990). Все это контролируется TGF-β и IL-4. Последний, в частности, вырабатывается тучными клетками, которые привлекаются в рану хемокином CCL2 (Trautmann et al., 2000).

Вновь сформированный коллагеновый матрикс и IFN-γ обеспечивают отрицательную обратную связь. Она подавляет дальнейшую выработку коллагена фибробластами. Концентрация самих этих клеток в ране уменьшается в результате апоптоза.

Смысл этих процессов неоднозначен. Как непрофессиональные фагоциты, лишённые Fc рецепторов, фибробласты все же способны поглощать частицы, покрытые коллагеном и фибронектином (McAbee & Grinnell, 1985; Knowles et al., 1991), что стимулирует их респираторный взрыв, продукты которого деградируют коллаген и фибронектин зрелой соединительной ткани (Lee W et al., 1996; Arlein et al., 1998). Несбалансированная деградация коллагена и фиброз раны могут быть вызваны дефицитом фагоцитарной активности фибробластов, которую наблюдают в области фиброзных изменений (McCulloch & Knowles, 1993).

Примерно через 5 дней (еще до развития фазы пролиферации) фибробласты принимают вид миофибробластов, специализированных клеток мезенхимы с высокой сократительной способностью. Далее (после 7 дня) фибробласты преобладают в ране и совместно с мигрировавшими Мф обеспечивают неоваскуляризацию (Clark RAF, 1985).

Во время образования грануляционной ткани и реорганизации раны (7–28 дней) в области фронта мигрирующих клеток эпителия экспрессируются тенасцин-С (субъединица интегрина  $\alpha_9$ ) и его расщепленная изоформа, тенасцин L. Параллельно с постепенной отрицательной регуляцией экспрессии  $\alpha_9$ -интегрина мигрирующими клетками эпителия через 7 и более дней после нанесения раны, стимулируется экспрессия другого интегрина,  $\alpha_v\beta_6$ , который локализуется вместе с тенасцином в области контактов клеток базального и супрабазального уровней эпителия раны (Hakkinen et al., 2000).

Следующий процесс, ангиогенез (ревазуляризация) начинается с миграции клеток эндотелия вен области раны. Эти клетки начинают пролиферировать на 3–4 день, образуя новую сеть капилляров (Clark RAF, 1985). Ангиогенез положительно регулируют хемокины (прежде всего, CXС), а также такие ELR<sup>+</sup> хемокины, как CXCL1,-2,-3, CXCL7,-8 и CXCL12, тогда как ELR<sup>-</sup>CXС хемокины (CXCL5,-9, и -10) выступают в роли ингибиторов, особенно в поздней стадии заживления раны (Gillitzer & Goebeler, 2001).

Ангиогенная активность принадлежит активированному комплементу C5a, TNF- $\alpha$  и различным факторам роста, которые действуют в связках с интегринами (bFGF-CD51/CD61, bFGF-VLA-5, VEGF-VLA-5, VEGF-VLA-2, VEGF-VLA-1 и VEGF-CD51/CD61) (Eliceiri & Cheresch, 2001), а также с тетраспанином CD9, локализованным на мембране клеток вместе с интегринами CD29 и CD61. Многие интегрин (VLA-1,-2,-3,-4,-5,-6,  $\alpha_v\beta_1$ , CD51/CD61,  $\alpha_6\beta_4$ ,  $\alpha_v\beta_5$  и  $\alpha_v\beta_6$ ) представлены на клетках эндотелия различной локализации. Для васкуляризации особенно важны интегрин CD29 (VLA), которые обладают рецепторами почти для всех компонентов ВКМ. Образование фокальных контактов зависит первоначально от CD29 и фибронектина, а также от связки синдекан-4-гепаран-связывающий домен (Iivanainen et al., 2003).

Ангиогенез регулируется также металлопротеиназами матрикса (МПМ), коллагеназами, стромелинами и желатиназами, в том числе их комплексами с интегринами, посредством которых действует также антиангиогенный белок эндостатин, который использует интегрин CD51/CD61 и VLA-5 для связи с клетками эндотелия (Iivanainen et al., 2003).

Эти процессы разворачиваются во временном матриксе, состоящем из фибронектина, фибрина, коллагена-III и гиалуроновой кислоты. На ранних этапах клеточные компоненты этого матрикса включают Мф, ПМН, фибробласты, клетки эпидермиса и эндотелия (Clark RAF, 1985), которые в кооперации с ММП разрушают матрикс и тем самым способствуют миграции клеток эндотелия в рану (Borkakoti, 1998).

## Образование матрикса и ремоделирование

На 14 день число фибробластов в ране снижается, а грануляции постепенно замещаются фиброзной тканью. Формирование позднего матрикса начинается одновременно с

образованием грануляций и этот матрикс, в отличие от временного, состоит из коллагена-I (Witte & Barbul, 1997). Через несколько месяцев рана сокращается и миофибриллы исчезают из нее. Под действием ориентации нитей коллагена вдоль сил натяжения коллаген приобретает нормальную ориентацию в форме корзинки.

### Реэпителизация

Исходит первоначально из сохранившегося эпителия и волосяных фолликул, являя собой картину лапок лягушки. Как и в случае васкуляризации, гипоксия раны поддерживает реэпителизацию. На этой стадии роль «мусорщиков» берут на себя клетки эпидермиса, которые захватывают и деградируют побочные продукты, опсонизированные фибриногеном, после чего замещаются кератиноцитами (Clark RAF, 1985).

Эпителизацию раны контролируют цитокины: IL-4 и IL-13 являются ингибиторами, а IFN- $\gamma$  — стимулятором, который действует путем усиления экспрессии VLA-2 в области фронта мигрирующих клеток (Ahdieh et al., 2001).

Если замедленная начальная миграция в рану подавляет ее заживление, то недостаточность ее отрицательной регуляции способна вызвать гипертрофию рубца и развитие келоида. Последнее стимулируется TGF- $\beta$ 1 и -2, а также другими цитокинами (например, EGF и PDGF), которые вызывают миграцию фибробластов, но подавляют их деградацию (Kim WJH, 2000).

Все описанные процессы характерны для раны мягких тканей, но не для регенерации ЦНС, которая имеет некоторые особенности.

### Регенерация ЦНС

Новая концепция этого процесса сформулирована I.R.Cohen и коллегами (Schwartz M et al., 1999; Cohen, 2000). Авторы полагают, что известная неспособность ЦНС к восстановлению после травмы есть плата за иммунологическую привилегированность этой ткани. Это особое положение вполне эффективно для существования ЦНС в норме, но оказывается недостаточным для такового при травме. В этом случае мобилизация активных анти-ЦНС Т-клеток или активированных Мф создает условия для регенерации ЦНС. Такие имплантированные Мф приводят к устранению ингибиторов элиминации миелина и к секреции факторов роста, что создает условия для регенерации аксонов (Schwartz M. et al., 1999).



Часть **IV**

---

*Практическое  
применение  
данных о течении  
воспалительного  
процесса*



## Глава 8

# ИММУНОДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

---

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ РЕАКЦИЙ	172
ИММУНОМОРФОЛОГИЯ	172
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОДУКЦИИ РМК В ТКАНЯХ РАНЫ И ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ	172
МЕТОДЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕЧЕНЫХ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ	172
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЕМОКИНОВ	173
ОПРЕДЕЛЕНИЕ АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ	173

---

Объективная характеристика интенсивности и направленности воспалительного процесса является едва ли не обязательной предпосылкой успешности лечения воспалительных заболеваний. При этом следует отметить, что за немногими исключениями (инфекционный процесс и аллергия) большинство методов иммунодиагностики являются не этиологическими, а патогенетическими, т.е. дают представление об интенсивности процесса вне связи с его пусковым механизмом. Обычно этого вполне достаточно для назначения иммунотерапии и лабораторного контроля ее эффективности.

Разработка иммунодиагностических подходов должна непременно сопрягаться с предварительной клинической характеристикой данного теста, а общее заключение требует проведения лабораторно-клинических параллелей. Для каждого теста, отражающего ту или иную реакцию больного, должны быть известны общие уровни, которые позволяют судить об интенсивности воспаления, то есть находится ли оно в пределах физиологической переносимости или выходит за них либо как в смысле недостаточности ответа, либо его избыточности. Из предыдущих разделов этой книги можно было убедиться в том, что как сниженная, так и повышенная реактивность способны представлять одинаковую опасность для пациента, но требуют почти противоположных воздействий. Аллергия и реакция на трансплантат нуждаются в подавлении ответа, а сниженный противоиnфекционный или противораковый иммунитет — в его стимуляции.

Такой клинический подход к интерпретации лабораторных данных был успешно применен и введен в практику в Институте хирургии им. А.В. Вишневского РАМН (Москва).

Мы приведем описание основных современных методов иммунодиагностики. Для того, чтобы избежать неточностей и облегчить читателю знакомство с предметом, эти диагностические тесты будут обозначаться так, как принято в международной литературе.

## Методы изучения клеточных реакций

Эти методы имеют принципиальное значение, так как позволяют судить о состоянии первичного очага воспаления, которое определяет течение и исход любого воспалительного процесса.

### Иммунорфология

Метод был разработан и апробирован в Институте хирургии им. А.В. Вишневского РАМН (Сергель О.С. и Гончарова З.Н., 1990) для раневой инфекции. Метод заключается в одновременном определении морфологического состава раны, реакции фагоцитов и интенсивности микробного обсеменения тканей при помощи мазков-отпечатков. Этот экспресс-метод позволяет судить о взаимоотношении возбудителя и местных факторов защиты и определить период раневого процесса (дегенеративно-воспалительный, воспалительный или регенеративный).

### Определение продукции РМК в тканях раны и лейкоцитах периферической крови

Измерение РМК производится при помощи люминол-зависимой хемилюминесценции. Базальная (спонтанная, конституциональная) реакция позволяет измерять ответ Т-клеток на возбудитель *in vivo*. Метод показал, что при увеличении концентрации микробов в ране резко вначале увеличивается продукция РМК клетками раны, а затем дальнейшее нарастание концентрации микробов приводит к генерализации процесса, что сопровождается стимуляцией выработки РМК клетками периферической крови (Belotsky et al., 1990).

Оба метода пригодны для интраоперационной оценки состояния раны и для оценки радикальности удаления гнойных тканей, а также для выбора метода иммунотерапии и суждения об ее эффективности.

### Методы с использованием меченых медиаторов воспаления

Введение меченых цитокинов (IL-1,-2,-3,-6, 12; IFN- $\gamma$ ), факторов роста (TGF- $\beta$ , VEGF, EGF) и хемокинов (CXCL8,-12; CCL2,-5, 7) позволяет судить о локализации и интенсивности воспалительного процесса при инфекциях и Т-клеточном иммунитете, включая канцерогенез и метастазирование. Меченые молекулы связываются с их рецепторами на активированных клетках, что дает картину топографии ответа при использовании, как правило, магнитно-резонансного исследования (Signore et al., 2003).

## Определение хемокинов

С этой целью используют такие пробы, как RT-PCR (обратная транскриптаза-полимеразная цепная реакция), ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ), количественная PCR, western blot (вестерн блоттинг) и проточная флоуметрия. Эти методы показали высокую чувствительность и воспроизводимость при определении ряда хемокинов и их рецепторов в клетках ЦНС человека *in vitro* (Mahayan et al., 2003). При внутриклеточном анализе с помощью ELISA, мРНК и моноклональных антител (МоАт) удается определить профиль цитокинов в отдельных CD4 и CD8 Т-клетках мышей (Dorner et al., 2003). RT-PCR позволяет определить CCR5 мРНК на Мф и лимфоцитах периферической крови больных СПИДом (Lai et al., 2003). Проточная флоуметрия применима для анализа экспрессии рецепторов цитокинов CCR3–5 и CXCR3, а также адгезивных молекул CD11a, CD25, CD26, CD29 и CD45Ra на лимфоцитах периферической крови и их субпопуляциях (Matsui et al., 2003).

## Определение адгезивных молекул

Иммуногистохимическое исследование аутопсий показало, что у пациентов с различными видами сепсиса и других заболеваний экспрессия Е-селектина на эндотелии легких (который в норме отсутствует) имеет характерную картину и более выражена при сепсисе. Такая же зависимость была обнаружена для экспрессии VLA-4 на внутрисосудистых, внутриальвеолярных и интерстициальных лейкоцитах и для экспрессии ICAM-1 на эпителии вен, артериол и капилляров легких, а также на Мф и лимфоцитах легких, что хорошо иллюстрирует патогенетическую роль этих молекул (Tsokos, 2003).

Диагностическая ценность определения различных медиаторов и участников воспаления представлена в таблицах 7–10, 12–14 и 18. Наиболее интенсивно были исследованы уровни различных хемокинов и адгезивных молекул в периферической крови. Большинство этих данных касается корреляции иммунологических показателей с неблагоприятным течением клинического или экспериментального воспалительного процесса. Результаты этих исследований довольно определенно указывают на возможные точки приложения терапии, особенно иммунотерапии, которая будет разобрана в следующем разделе.

Таблица 18

**Обзорные данные и последние сведения о диагностической ценности определения некоторых участников процесса воспаления в клинике (если специально не указано) и в эксперименте**

(Большинство данных относится к неблагоприятному течению или периоду обострения. Данные о корреляции с благоприятным течением или периодом заболевания выделены жирным шрифтом)

Вид патологии	Иммунологические показатели
Респираторный дистресс новорожденных	Повышение локальной концентрации CCL2 -4, -7 и -8; легочные кровоизлияния коррелировали с CCL2, -7 и -8 (Baier et al., 2004)
Операции на открытом сердце и экстра-корпоральное кровообращение	Повышение концентрации sICAM-1, sVCAM-1 (I), P-селектина (см. Erhardt et al., 2004) и E-селектина (Eikemo et al., 2004); цитотоксические ПМН, инфильтрирующие поврежденные капилляры, не экспрессируют L-селектин (см. Erhardt et al., 2004)
Рестеноз при коронарной болезни сердца	CXCL8 (Qi et al., 2003)
Подозрение на тромбоз глубоких вен	Уровни растворимых ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектинов не имеют диагностической ценности (Bucek et al., 2003)
Инсулин-зависимый диабет	Повышен уровень sL-селектина (см. Erhardt et al., 2004)
Диабетическая ретинопатия	Повышение уровня sL-селектина (Karadayi et al., 2003)
Головной мозг после инфаркта или остановки сердца	Повышение уровней E-селектина, sVCAM (см. Erhardt et al., 2004), P-селектина и ICAM-1 (Love & Barber, 2001)
Рассеянный склероз	Повышение уровней CCR5 <sup>+</sup> (IFN- $\gamma$ -секретирующих) и CXCR3 <sup>+</sup> T-клеток в крови (Balashov et al., 1999); CCR1, CXCR3 (Kunkel & Godessart, 2002); sL-селектина (см. Erhardt et al., 2004); в периферической крови и в бляшках обнаружены Th1, экспрессирующие CCR5 и CXCR3 (Karni et al., 2004) <b>Повышение уровня CXCR3<sup>+</sup> T-клеток в крови, а также CCL3-CCR1 в глии и M<math>\phi</math> из очагов поражений, CXCL9 и -10-CXCR3 в астроцитах, CCL3-CCR5, CXCL9, -10-CXCR3 в инфильтрирующих клетках; локальная продукция IFN-<math>\gamma</math> и IL-18 (Balashov et al., 1999)</b>
Болезнь Альцгеймера	CCL2-4, CXCL8, 10, IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$ (см. Ringheim & Conant, 2004)
Ишемия головного мозга	VCAM-1, ICAM-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , MMP-9, NO (Castillo & Rodriguez, 2004)
Атеросклероз	ICAM-1, VCAM-1 (Rizzoni et al., 2003); ICAM-1, тромбомодулин и СРБ (на ЭКПВ) (Blann & Lip, 2003); P-селектин на тромбоцитах крови коррелирует с утолщением интимы венечных артерий (Koyama et al., 2003); CX <sub>2</sub> R1-CX3CL1 (мышь) (Lesnik et al., 2003); интегрин CD51/CD61 (кролик) (Winter et al., 2003), CCR2 (мышь) (Guo et al., 2003)
Инсулин-независимый диабет	ICAM-1, VCAM-1 (Rizzoni et al., 2003)
Серповидно-клеточная анемия	Повышение уровня sVCAM-1 (Sakhalkar et al., 2004)
Заболевания повышенной чувствительности	
Поздняя фаза аллергии кожи	CCL5, -7, -11, 13 (Sènechal et al., 2002)
Острый и хронический контактный дерматит	L-селектин и ICAM-1 опосредуют миграцию тучных клеток (мышь) (Shimada et al., 2003), положительная регуляция экспрессии CCL21 в лимфатических сосудах через 10–48 час. после постановки кожной пробы (Serra et al., 2004)
Атопический дерматит	CCR4 (Wakugawa et al., 2001); CCL17, -22 и -24(!) (Kagami et al., 2003)
Дыхательная аллергия у детей	Увеличение уровня растворимых ICAM (в большей степени при аллергии на траву и домашнюю пыль) и E-селектина (в большей степени при аллергии на березу и домашнюю пыль) (Reich et al., 2003)

Продолжение табл. 18

Вид патологии	Иммунологические показатели
Пищевая аллергия	Экстракты аллергенов повышают уровни CD63 <sup>+</sup> БАЗ; чувствительность реакции достигает 100% (Erdman et al., 2003). <b>При замедленной реакции увеличивается уровень <math>\alpha 4\beta 7^+</math> клеток в собственной пластинке (Veres et al., 2003)</b>
Астма	CCR4, IL-4 (все Т-клетки), CCR8 (около 30% Т-клеток), CCR3 (только ЭОЗ), CCL17 и -22 (эпителий) (биопсии при atopической астме) (Panina-Bordignon et al., 2001); CCL5, -7, -11, 13 (Sénéchal et al., 2002); CCL1, -5, -15 и -22, а также CCR3, -4 -8, CXCL8 (астма у человека и на модели у мыши) (Tonnel et al., 2004; Message & Johnston, 2004); после введения антигена – появление эозинофилов, IL-5 и -13 коррелировало с Th2-хемокинами (CCL17, -22), а миграция лимфоцитов была связана как с Th2, так и с Th1-хемокинами (например, CXCL10) (Liu LY et al., 2004). Во время приступа – повышение уровней sE-селектина и sICAM, снижение уровня L-селектина после провокации (см. Erhardt et al., 2004)
Аллергический конъюнктивит	Экспрессия и продукция эпителиальными клетками ICAM-1, VCAM-1, DR, CD40/CD40L, лиганда Fas, CCL3, -5, -11, CXCL8, IL6, TNF- $\alpha$ (Irkes & Bozkurt, 2003)
Аутоиммунный тиреоидит Хашимото и Грейвса	CCL2-5 и CXCL10 в фолликулярных клетках железы (Kemp EH et al., 2003) E-селектин и sVCAM, которые снижаются после начала лечения (см. Erhardt et al., 2004);;
Болезнь Крона	CCR9 (Kunkel & Godessart, 2002)
Ревматоидный артрит	CCR1, CXCR3-5 (Kunkel & Godessart, 2002); sE-селектин (Egerer et al., 2003); P-селектин (см. Erhardt et al., 2004); экспрессия CCLRL2 на всех ПМН и некоторых Мф синовиальной жидкости усиливается после стимуляции ЛПС и TNF- $\alpha$ (Galligan et al., 2004)
Волчанка	CXCL1110 (Kunkel & Godessart, 2002)
Псориаз	CCR4 и -10 (Kunkel & Godessart, 2002)
Трансплантация	
Аллотрансплантация печени	ELAM-1 на печеночной вене, CD11a/CD18 и сиалин Lewis <sup>x</sup> на мигрирующих клетках (Ohkohchi et al., 2003)
Аллотрансплантация у мыши: – островков поджелудочной железы – сердца	Усиление локальной экспрессии CCL5, -8, -9, CXCL9, -10, а также CCR1, -2 -5 и CXCR3 (Abdi et al., 2004)  CCR2 (Abdi et al., 2004)
Гетеротопическая пересадка сердца у крыс	Повышение локальной экспрессии CXCL9 (Mitsuhashi et al., 2004)
Злокачественные новообразования	
Общая картина	<b>IL-10 и TGF<math>\beta</math> (Vicari &amp; Caux, 2002)</b>
Клетки крови при злокачественных гематологических расстройствах	Экспрессия L-селектина (см. Erhardt et al., 2004)
Меланома	CCR4, -7, -10 (при метастазировании) (Müller A et al., 2001); ICAM-1 при узелковой форме; интегрин CD61 (при поверхностном распространении и при ремиссии) (Haritopoulos et al., 2003)
Рак предстательной железы	Повышенная экспрессия CXCR4 в сосудах опухоли и участках гиперплазии базальных клеток является признаком высокой агрессивности опухоли (Darash-Yahana et al., 2004)
Рак молочной железы	CCR4, -7, CXCL12, -21 (при метастазировании) (Müller A et al., 2001); уровень sICAM-1 может быть прогностическим признаком при лечении метастатической формы циклофосфамидом, карбоплатином или винбластином (Bewick et al., 2004)
Карцинома почек	Адгезивная молекула N-CAM (корреляция с метастазированием и высокой смертностью) (Daniel et al., 2003)

Окончание табл. 18

Вид патологии	Иммунологические показатели
Рак легких у человека	<b>Усиление локальной экспрессии CXCR4 (Spano et al., 2004)</b>
Крупноклеточная карцинома легких	Интегрины $\alpha 5$ и $\beta 1$ (корреляция с метастазированием) (Han J-Y et al., 2003)
Почечно-клеточная карцинома	Снижение экспрессии CCR5,-6 и CXCR3 на ПМН периферической крови. При этом снижение экспрессии CXCR3 коррелировало с большим размером опухоли и прогрессирование процесса (Liu Y et al., 2004)
Протоковая карцинома молочной железы	E-кадгерин при метастазировании в протоки (Gupta et al., 2003)
Рак толстого кишечника	<b>Высокий уровень сиалин Lewis<sup>x</sup> коррелировал с благоприятным прогнозом и сниженным метастазированием (Paganuzzi et al., 2003)</b>
Клетки карциномы толстого кишечника человека, трансплантированные мыши; меланома мыши	Ангиогенные факторы VEGF, факторы роста ФБ снижают локальный уровень TNF- $\alpha$ -индуцированной экспрессии ICAM-1/2, VCAM-1, E-селектин и CD34; крупные опухоли обладают системным эффектом (Dirkx et al., 2003)
Рак предстательной железы	При метастазировании N-CAM (Li R. et al., 2003) и CD51/CD61 (на модели пересадки мышам) (Nemeth et al., 2003); продукция CXCL8, TNF- $\alpha$ и IL-6 (при кахекии) (Pfitzenmaier et al., 2003)
Мелкоклеточный рак легких	Повышенная экспрессия интегрин $\beta$ , и p53 на клетках опухоли является плохим прогностическим признаком (Oshita et al., 2004)
Болезнь Ходжкина	Повышение уровней sICAM-1 sE-селектина, которые снижаются после химиотерапии (Syrgios et al., 2004)
Острый лимфолейкоз у детей	Повышение уровня растворимого L-селектина (Hafez et al., 2003)
Инфекционные заболевания	
Инфекции новорожденных	Снижение экспрессии L-селектина лимфоцитами пупочного канатика (см. Erhardt et al., 2004)
Сепсис новорожденных	Сочетанное повышение уровней CP5 + CXCL8 + растворимого IL-2R (чувствительность до 85%, специфичность -97%) (Santana Reyes et al., 2003); повышение уровня растворимого L-селектина (Kourtis et al., 2003)
Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей у детей	В острой фазе повышены уровни в плазме селектинов, ICAM-1, VCAM-1, IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10 и IL-12 (Malaponte et al., 2004)
Раневая инфекция и сепсис	Усиление базального респираторного взрыва тканей раны и ПМН крови (Belotsky et al., 1990); ICAM (в легких), sVCAM и sICAM (у мыши) (Laudes et al., 2004); повышение уровня sL-селектина (см. Erhardt et al., 2004)
ЛПС-индуцированное поражение печени у крысы	Увеличение экспрессии CXCL1, ICAM-1, CD11a и CD11b (Ohira et al., 2003)
Хроническая инфекция легких, вызванная <i>P. aeruginosa</i>	У резистентных мышей – нарастание уровней IFN- $\gamma$ , GM-CSF, CD11a/CD18 и снижение экспрессии FcR на ЕК по сравнению с чувствительными животными (Calum et al., 2003)
СПИД	Повышение уровня sL-селектина (см. Erhardt et al., 2004)
Малярия	Повышение уровней P-селектина, sE-селектина, sVCAM и sICAM-1 (см. Erhardt et al., 2004),
МОН, стимулированные <i>S. suis</i>	Усиление экспрессии ICAM-1, CD11a и CD11c/CD18, а также адгезии МОН к эндотелию (Al-Numahi et al., 2003)

\* Концентрация CCL11 была повышена при тяжелой астме и астме средней тяжести, но не при легком течении болезни (Dent et al., 2004)

## Глава 9

# ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

---

КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА	178
ДЕЙСТВИЕ ЦИТОКИНОВ И МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ	
НА ЭКСПРЕССИЮ ХЕМОКИНОВ И АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ	178
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ	187
ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	187
КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И АНГИОГЕНЕЗА	189
ИММУНОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ	189
ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОВЫШЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ	190
ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	191
ОСЛОЖНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ	192

---

В этом разделе будут приведены данные, которые касаются новых методов иммунокоррекции воспалительных заболеваний. Эти методы связаны с прямым или косвенным влиянием на медиаторы воспаления и иммунного ответа (табл. 20).

Априорно можно сказать, что отклонения адгезии и миграции клеток (в ту или иную сторону) способны вызвать различные виды патологии. Обнаружена определенная специфичность этого процесса. Например, недостаточность интегринов (CD29, CD18, CD61) характерны для синдрома дефицита адгезии-1 (СДА-1), а обусловленное ею подавление миграции ПМН и моноцитов приводит к развитию рецидивирующих инфекций. Такая же картина свойственна и СДА-2, который вызван недостаточностью лигандов селектинов. Дефицит интегринов CD41/CD61 и CD61 вызывает развитие тромбастении Гланцмана (дисфункция тромбоцитов и нарушение свертываемости крови). Дефицит интегринов VLA-6 и  $\beta_4$  обнаружен при буллезном эпидермолизисе, дефицит  $\alpha_7/\beta_1$  — при врожденной миопатии, а недостаточность CD29 — при плоскоклеточном раке. Напротив, избыточная экспрессия CD41/CD61 играет роль в развитии метастазирования (Wehrle-Haller & Imhof, 2003).

При описании иммунотерапевтических подходов мы вначале изложим данные, которые касаются таких обширных и самостоятельных разделов, как воздействие на систему комплемента и иммунотерапию при помощи цитокинов и применяются для иммунокоррекции многих заболеваний, а затем перейдем к лечению отдельных нозологических форм патологии.

## Коррекция системы комплемента

Эта проблема подробно разобрана в обзоре Morgan & Harris (2003), который составит основу для последующего изложения.

Система комплемента участвует в патогенезе многих этиологически различных заболеваний — ревматоидного артрита, рассеянного склероза, миастении, болезни Альцгеймера, а также группы поражений, связанных с гемодинамическими расстройствами (ишемия-реперфузия, инфаркт миокарда, инсульт) и последствиями таких процедур, как экстракорпоральное кровообращение и гемодиализ. Все эти процессы так или иначе сопровождаются активацией комплемента, в особенности образованием мембрано-атакующего комплекса, что и лежит в основе развития патологии. Поэтому основными средствами лечения являются различные ингибиторы системы комплемента (гепарин, ингибитор C1, антагонисты рецепторов, включая C5aR, декстраны, полилизин, а также MoAt против компонентов комплемента). Эти средства показали эффективность в эксперименте. Так, растворимый CR1 давал положительные результаты при лечении ЭАЭ, артритов, тиреоидита, гломерулонефрита, трансплантационных реакций, ишемии-реперфузии и шока.

В клинике внутривенное введение гуманизированных антител к C5 перед экстракорпоральным кровообращением подавляло продукцию провоспалительных компонентов C5b-9 и экспрессию интегрина CD11b (Fitch et al., 1999). Подобный препарат (eculizumab) предназначен для лечения ревматоидного артрита, нефрита, дерматомиозита и пузырчатки (Kaplan, 2002).

## Действие цитокинов и медиаторов воспаления на экспрессию хемокинов и адгезивных молекул

Данные этого раздела показывают как конкретную роль медиаторов воспаления в развитии иммунного ответа, так и позволяют представить себе возможные практические подходы к воздействию на сам процесс. Провоспалительные цитокины IL-1, TNF и интерфероны положительно регулируют экспрессию и функцию большинства хемокинов и их рецепторов, тогда как противовоспалительные цитокины IL-10, IL-13 и TGF- $\beta$  имеют обратный эффект. Однако общая картина рецепторов для цитокинов может меняться в течение одного процесса активации: в случае TCR-опосредованной активации Th1 и Th2 рецепторы для воспалительных цитокинов подвергаются отрицательной регуляции, а CCR7, CCR4 и CCR8 регулируются положительно (D'Ambrosio et al., 2000).

Цитокины влияют на основные медиаторы миграции лейкоцитов — хемокины. У мыши иммунологически активированные, но не покоящиеся, тучные клетки костномозгового происхождения выделяют медиаторы, которые активируют первичные культуры фибробластов дермы эмбриона к усиленной секреции факторов хемоаттракции моноцитов, главным из которых является CCL2. Устранение TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  или обоих цитокинов из пула медиаторов, секретируемых тучными клетками после активации через Fc $\epsilon$ RI, снижает реакцию этих клеток на CCL2 (Gordon, 2000), хотя дегрануляция все же может развиваться в ответ на связывание Fc $\gamma$ RIII. Цитокин IL-4 резко усиливает Fc $\epsilon$ RI-опосредованную продукцию CCL3, CXCL8, и GM-CSF тучными клетками, тогда как IFN- $\gamma$  подавляет

FcεRI-опосредованную выработку этих хемокинов (Tachimoto et al., 2000). Базофилы могут быть настроены интерлейкином-5 (Th2-цитокин, который присутствует в очагах аллергических реакций) на дальнейшее усиление хемокин-индуцированного выделения гистамина (Kaplan & Kuna, 1998).

Далее, моноциты и ПМН, стимулированные интерфероном, имеют повышенную экспрессию мРНК рецептора CCR1. Цитокины IL-2 и IL-15 вызывают экспрессию этого рецептора на активированных Т-клетках, а IL-10 избирательно усиливает его экспрессию на моноцитах человека. Экспрессия мРНК рецептора CCR2 на моноцитах подавляется ЛПС и IFN-γ, тогда как IL-2 индуцирует экспрессию данного рецептора на Т-клетках. IL-10 избирательно подавляет экспрессию CCR2 на моноцитах. Только те лиганды, которые запускают сигналы через NF-κB, проявляют способность повышать экспрессию генов CCR2 (Thibeault et al., 2001).

Следующими мишенями являются адгезивные молекулы. Воспалительные медиаторы типа цитокинов, гистамина, PMK, компонентов комплемента, арахидонатов и т.д. проявляют различные эффекты в отношении экспрессии этих молекул. В данном контексте главная роль принадлежит цитокинам (табл. 19). Такие цитокины, как TNF-α и IL-1β значительно усиливают экспрессию многих адгезивных молекул и, таким образом, обеспечивают контакты между лейкоцитами и эндотелием (Meager, 1999).

В целом, цитокины обычно стимулируют экспрессию чувствительных (т.е. индуцированных) адгезивных молекул (подробности см. в табл. 19). Так, TNF-α и TNF-β положительно регулируют экспрессию большинства индуцированных молекул — селектинов, интегринов, ICAM. Сходной активностью обладает IL-1β по отношению к селектинам, ICAM-1, VCAM-1, MAdCAM-1, CD11b/CD18 и CD11c/CD18, тогда как IFN-γ вызывает экспрессию только L-селектина, а IL-4, IL-13 и IFN-γ оказывают сходное действие на экспрессию VCAM-1. Сочетание TNF-α и IFN-γ дает положительную регуляцию экспрессии PECAM-1. Другие медиаторы и продукты воспаления (гистамин, тромбин, C5q и PMK) стимулируют экспрессию P-селектина подобно ЛПС. LTB4 и PAF стимулируют экспрессию CD11b/CD18 и CD11c/CD18, тогда как тромбоксан TXA2 и перекись водорода положительно регулируют экспрессию ICAM-1. Синергичный эффект показан для сочетаний таких медиаторов, как IFN-γ и IL-1, IFN-γ и TNF, IL-4 и TNF-α. Максимальная стимуляция экспрессии селектина со стороны цитокинов обычно наблюдается после 4–6-часового контакта, и может быть ограничена периодом полужизни мРНК, который иногда составляет 2 часа (например, для E-селектина).

Стимуляция ПМН человека такими воспалительными медиаторами, как TNF, PAF и fMLP положительно регулирует CD11b/CD18 и отрицательно — L-селектин. Перемещение ПМН от L-селектин-представляющих клеток к CD11b/CD18-представляющим клеткам опосредуется включением мембраны секреторных пузырьков (содержащей высокую концентрацию CD11b/CD18 и лишенной L-селектина) в плазматическую мембрану (Borregaard et al., 1994).

Таблица 19

**Выработка цитокинов и их действие на хемокины, адгезивные молекулы и феномены воспаления**

Цитокины и их продуценты	Эффекты	
	Факторы и процессы, которые регулируются положительно	Факторы и процессы, которые регулируются отрицательно
Интерлейкин-1 (IL-1) <i>ПМН, МОН, Мф, ДК, КЛ, КЭН, КЭП, ФБ и КЦ</i>	ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектины; MAdCAM-1; ELAM-1; CD29; CD11b; CD11c; CCL5,-7,-24, CXCL1,-5,-8, CX3CL1, CCR2, CXCR3; адгезия Т-клеток и ПМН к ЭКПВ	CCR2
IL-1 $\beta$	Индукция ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина на ЭКПВ	
IL-2 ЛИМ	T- и B-клетки, Мф, ПЧЗТ, CCR1, CCR2, CXCR4	CXCR3
IL-3 Th2, МОН дермы, КЦ и ТК	P-селектин; IgG-молекулы, интегрин CD11a, VLA-5, VLA-6	CCR3; L-селектин (IL-3 +IL-6+IL-11); PECAM-1 ICAM-3 (на ЭОЗ человека);
IL-4 <i>ЛИМ, БАЗ, ТК слизистых оболочек, МОН, Мф и ПМН</i>	CXCR4 (на Т-клетках памяти человека); CCL2,-7,-11 > CCL26 > CCL24,-17 (+IFN- $\alpha$ ), CXCL1,-5,-8; ICAM-1; VCAM-1, CR3, P-селектин; адгезия Т-клеток к ЭКПВ	Множественные эффекты'
IL-5		CXCR4 и ICAM-3 (на ЭОЗ человека)
IL-6 МОН, Мф, Th2, ФБ, ТК и КЭН	Миграция МОН, экспрессия CCL2, CCL7, CXCL1, CXCL5, CXCR4	Пролиферация ФБ на поздних стадиях раневого процесса
IL-7 КЭП кишечника и стромальные клетки костного мозга	ICAM-1, CXCL8, CCL4, CCL7, CXCL1, CXCL5, CXCL8,	
IL-10 <i>МОН, ЛИМ и КЦ</i>	Экспрессия на МОН Fc $\gamma$ R1 и MHC-II, CCR1,-2,-5,-6	Экспрессия MHC-II на Мф и ЕК, а также CCL5,-7,-19,-20, CCR7, CXCR3; ICAM-1
IL-12 <i>ЛИМ, ПМН, МОН и КЦ</i>	CXCL8, CCR1	Множественные эффекты''
IL-13 <i>Активированные Т-клетки, Th2 и ТК</i>	Экспрессия на МОН CD11b, CD11c, CD18, CD29, CD49e, CD13 и CD23, CCL7, CCL17 (+IFN- $\alpha$ ), CXCR1, CXCL5, CXCL8; ICAM-1	CCL2, CCL7, CX3CL1, CCR3 (при астме); CXCR4, CD14. Снижение экспрессии Fc $\gamma$ R1, -RII и -RIII на МОН; E-селектин; VCAM-1
IL-15	CCR1, CCR5, CXCR4	
IL-16 Т-клетки, КЭП, а также GM-CSF-стимулированные ЭОЗ	Адгезия CD4 Т-клеток, хемотаксис этих клеток, МОН и ЭОЗ	
IL-17 <i>Активированные Т-клетки, ДК</i>	Продукция CCL2,-3,-4, CXCL1,-8,-10; экспрессия ICAM-1 на ФБ, мобилизация ПМН и Т-клеток в очаги воспаления и трансплантации	TNF- $\alpha$ и -IFN- $\gamma$ -стимулированная продукция CCL5
IL-18 (IGIF). АПК	ICAM-1 на МОН), CXCL8	
Факторы некроза опухолей (TNF) (общие свойства семейства) <i>ПМН, МОН, ЛИМ, ФИБ, КЦ, ТК и КЭН</i>	Экспрессия Fc $\gamma$ R и CR3 на Мф, ПМН и ЛИМ. Индукция экспрессии MHC-II, ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектинов; экспрессия CD14 Fc $\gamma$ R-опосредованный фагоцитоз ПМН; регуляция пролиферации ФБ и образования соединительной ткани; адгезия Т-клеток и ПМН к ЭКПВ	Синтез КОЛ, экспрессия CCR2; конституциональная экспрессия E-селектина на ЭКПВ
TNF- $\alpha$	CCL5; MAdCAM-1; ELAM-1; PECAM-1 (TNF- $\alpha$ + IFN- $\gamma$ ); ICAM-1, VCAM-2 и E-селектин на ЭКПВ	CXCR4; VCAM-1; PECAM-1 (на микрососудах кожи)

Продолжение табл. 19

Цитокины и их продуценты	Эффекты	
	Факторы и процессы, которые регулируются положительно	Факторы и процессы, которые регулируются отрицательно
TNF- $\beta$	MAdCAM-1	
Интерфероны		
IFN- $\alpha$	CXCL9, I-селектин; VLA-6	CXCR4
IFN- $\beta$	CCL2, CCL3, CCL4,	
IFN- $\gamma$	Адгезия CD4 T-клеток к ЭКПВ, активация гена ICAM-1, индукция экспрессии TNF-R и VLA-1 на МОН, а также экспрессии CCL2,-5,-10,-11, CXCL5, CXCL8, CXCR4, CCR3, CCR1, E- и P-селектинов; VLA-4-6; Fc $\gamma$ R и CR, экспрессия E-селектина, индукция VCAM-2 на ЭКПВ	CXCR4; CCR3 (при астме), CCR6, VCAM-1; пролиферация ФИБ и КЭН, рост соединительной ткани; PECAM-1 (на микрососудах кожи)
PAF (фактор активации ТЦ)	Адгезия ПМН, продукция РМК макрофагами, продукция нейтрофилами TNF- $\alpha$ и хемоаттрактантов	ЛПС-стимулированная продукция цитокинов.
Факторы роста		
G-CSF	CXCR1 и CXCR2	CXCR4
TGF- $\alpha$	Миграция КЦ и образование соединительной ткани	Пролиферация и созревание КЦ; ЛПС-стимулированная продукция цитокинов
TGF- $\beta$	CD11a и CD51/CD611	CCL5; E-селектин; VLA-6
GM-CSF	Экспрессия CR3 на гранулоцитах, CD14 – на ПМН и продукция РМК этими клетками; хемотаксис ФБ	CXCR4; экспрессия CD14 на МОН и ICAM-3 на ЭОЗ; миграция и апоптоз.
EGF	Рост T-клеток эпидермиса, КЦ и ФБ	
bFGF	Миграция ФБ, отложение КОЛ, ангиогенез	
PDGF ТЦ, КЭН, МОН, ФБ и Мф	Индукция хемотаксиса ПМН, МОН, ФБ, КЕП и КЭН; синтез КОЛ фибробластами, митогенез клеток мезодермы	
KGF ФБ, КЭН и клетки гладких мышц	Резпитализация	

По Curfs et al., 1997, с дополнениями из Thornhill et al., 1990,1991; Swerlick et al., 1992; Von Asmuth et al., 1992; Kilgore et al., 1995; Scholz et al., 1996; Murakami et al., 2001; Stuyt et al., 2003; Wong et al., 2003; Witowski et al., 2004.

\* CXCR4 (на базофилах человека); CCL7, CCL24, CX3CL1, CCR6, E-селектин; VCAM-1; стимулированная экспрессия CXCL8, ICAM-1 и E-селектина на клетках эндотелия. Снижение экспрессии Fc $\gamma$ RI, RII и RIII на моноцитах и Fc $\gamma$ R-опосредованного фагоцитоза; антагониста IL-1, экспрессии адгезивных молекул на эндотелии; подавление экспрессии  $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3,  $\beta$ 1 и  $\beta$ 4 субъединиц интегринов на клетках карциномы толстого кишечника, а также некоторых адгезивных молекул на клетках раны; частичное подавление TNF- или IL-1-индуцированной экспрессии ELAM-1 или ICAM-1.

\*\* Индукции Th1, апоптоза и цитотоксических эффектов различных клеток; подавление этим цитокином протективного эффекта при некоторых инфекциях способно вызвать в эксперименте гиперстимуляцию клеточного иммунитета и аутоиммунные расстройства типа диабета.

Таблица 20

**Обзорные данные и последние сведения об эффективности иммунотерапии воспалительного процесса в клинике (если специально не указано) и в эксперименте. (Некоторые лекарственные препараты представлены в оригинальной транскрипции)**

Патология	Лечение*
Различные виды патологий	
Рестеноз при коронарной болезни сердца	Аспирин, clopidogrel (антагонист рецептора аденозиндифосфата), низкомолекулярный гепарин, ингибиторы интегрина CD41/CD61 и др. (Kereiakes, 2003)
Острый ишемический инсульт	Активатор тканевого плазминогена в комбинации с ингибитором ПМН оказались неэффективными (Krams et al., 2003)
Острый коронарный синдром	Atorvastatin (липофильный статин) подавлял экспрессию CCL2, что может иметь благоприятный эффект (Xu Z. et al., 2003)
Экстракорпоральное кровообращение	Метилпреднизолон ингибировал CXCL8 и проявил тенденцию к подавлению CD11a и CD18 (Gormley et al., 2003)
Инфаркт миокарда на модели ишемии-реперфузии	Антитела к PECAM-1 подавляли миграцию ПМН и ограничивали зону инфаркта (Gumina et al., 1996; Murohara et al., 1996)
Травма спинного мозга у крыс	MoАт к CD11d снижают боль и улучшают сенсорную и моторную функции (Gris et al., 2004)
Хроническая обструктивная пневмония	Антагонист CXCR2 (Barnes, 2001)
Тромбоз вен	Антагонист P-селектина и антитела к PSGL-1 уменьшали размеры тромбов и число мигрировавших ПМН (мышь) (Myers et al., 2003); растворимый PSGL-1 или низкомолекулярный гепарин подавляли экспрессию P-селектина и фиброз вен (крыса) (Thanaporn et al., 2003)
Хроническая сердечная недостаточность	TNFR, анти-IL-1 и -IL-6; противовоспалительные растворимые рекомбинантные IL-1 и IL-11 (Sharma & Anker, 2002)
Ишемические поражения легких у крыс	Ингибитор хемокинов широкого спектра снижал экспрессию мРНК для CCL2, CXCL2 и -8, TNF- $\alpha$ , а также секреции и концентрации МРО в легких наряду с уменьшением проницаемости сосудов (Naidu et al., 2004)
Фиброз почек	Антагонист CCR1 (мышь) (Anders et al., 2002)
Заболевания повышенной чувствительности	
Клетки гладких мышц	Fluticasone (стероид) и budesonide (кортикостероид для интраназального введения) > beclometasone (ингаляционный стероид) подавляли TNF- $\alpha$ - и IL-1 $\beta$ -индуцированную продукцию CCL5 и экспрессию CXCL8 (John et al., 2004)
Астма	Антагонисты растворимого IL-4R; IL-10 и IL-12 (Barnes, 2001**)
Модель астмы у мыши	Антитела к CD49d подавляли миграцию ЭОЗ и ЛИМ, метаплазию слизистых оболочек и повышенную реактивность дыхательных путей в противоположность растворимому PSGL, который действовал только на миграцию (Borchers et al., 2001)
ИК-индуцированная реакция Артюса у мыши	Блокада E- и P-селектинов у L-селектин/ICAM-1 <sup>-/-</sup> мышей полностью подавляла миграцию ПМН и ТК, отек и геморрагии в случае пассивной кожной реакции и при внутрибрюшинном введении (Yanaba et al., 2003)
Аллергия кожи	Антитела к CCR3 (Sènéchal et al., 2002***); эпинастин (антигистаминовый препарат) снижал CCL11-индуцированную миграцию ЭОЗ и экспрессию CD11b этими клетками, полученными от больных atopическим дерматитом (Matsukura et al., 2003)
Аутоиммунитет	
Различные аутоиммунные расстройства	IL-10, TGF- $\beta$ (Hill & Sarvetnick, 2002)
Язвенный колит	Преднизолон снижал уровень растворимой ICAM-1 (Vainer & Nielsen, 2003)
Болезнь Крона	Рекомбинантные гуманизированные MoАт к VLA-4 вызывали ремиссию у 44% пациентов (Ghosh, 2003); химерические MoАт к TNF- $\alpha$ (infliximab) снижали воспаление кишечника и восстанавливали его барьерную функцию (Suenaeft et al., 2002)
Клеточный иммунитет ЦНС	Антитела к ICAM-1, VLA-4 и CCL2 подавляли миграцию МОН <i>in vitro</i> (Seguin et al., 2003)

Продолжение табл. 20

Патология	Лечение*
Рассеянный склероз	Антитела к PSGL-1 блокировали мобилизацию CD8 Т-клеток в сосуды мозга (Battistini et al., 2003); IFN- $\beta$ вызывал апоптоз периферических иммунных клеток (Gniadek et al., 2003)
Нефротоксический нефрит у крыс	Антитела к ICAM-1 и CD11a/CD18 предупреждали инфильтрацию лейкоцитами и протеинурию (Noris & Remuzzi, 1995)
Миграция ПМН крысы в перитонеальную полость, легкие и трансплантат кожи	Подавление антителами к PECAM-1 (Vaporciyan et al., 1993)
Злокачественные новообразования	
Общий эффект	Ингибирующий эффект CCL19 и -21 (Vicari & Caux, 2002); в эксперименте – антитела к интегринам, ингибиторы интегринов и ингибиторы циклооксигеназы (COX-2) (см. Ruegg et al., 2004), тромбоспондины-1 и –2 как ингибиторы ангиогенеза (Lawler & Detmar, 2004)
Различные типы и локализации злокачественных новообразований (лимфома, меланома, карцинома)	Введение ДК (как правило, моноцитарного происхождения) привело в случае меланомы к полному выздоровлению у 9 из 167 пациентов и к частичному – у 24 больных. Для большего эффекта было необходимым использовать зрелые ДК, чего, в частности, можно добиться добавлением TNF- $\alpha$ (Mclfroy & Gregoire, 2003)
Аденокарцинома желудка	<i>In vivo, in vitro</i> мифепристон (антагонист рецептора для прогестерона) подавлял инвазивный и метастатический потенциал клеток опухоли посредством подавления их гетеротопической адгезии к базальной мембране и ангиогенеза (Li D-Q et al., 2004)
Линия фибросаркомы человека	Подавление фокальной киназы снижало адгезию клеток опухоли к КОЛЛ-II и инвазивность (Lee JW et al., 2003)
Мыши после подкожной имплантации клеток фибросаркомы	Ретровирусная трансдукция LIGHT (представитель суперсемейства, лиганд рецептора лимфотоксина- $\beta$ на стромальных клетках и медиатора экспрессированного на Т-клетках фактора проникновения вируса герпеса простого) приводила к усилению экспрессии CCL21 и MAdCAM-1 на инфильтрирующих опухоль Т-клетках и к отторжению опухоли (Yu P et al., 2004)
Линии клеток рака поджелудочной железы человека	Ингибитор CXCL12 подавлял CXCR4-опосредованную миграцию и инвазию этих клеток (Mori et al., 2004)
Клетки рака предстательной железы человека, пересаженные мыши	Антитела к интегрину CD51/CD61 подавляли миграцию и пролиферацию раковых клеток (Nemeth et al., 2003)
Рак яичника (исследование <i>in vitro</i> )	Антитела к CAM эндотелия усиливали цитотоксичность МОН периферической крови для клеток опухоли (Xiang et al., 2003)
Опухоли у мышей	Фотодинамическая терапия усиливала миграцию ПМН путем стимуляции CXCL1 и Е-селектина (Gollnick et al., 2003); введение конъюгата TNF с лигандом $\alpha_5$ -интегрина подавляло экспрессию адгезивных рецепторов и вызывало цитотоксическое действие на клетки опухоли (Curnis et al., 2004)
Аденокарцинома толстого кишечника и меланома у мыши	Введение CCL20 усиливало миграцию ДК и приводила к регрессии меланомы (Furumoto et al., 2004); введение в качестве АПК В-бластов, стимулированных ЛПС и нагруженных пептидами овалбумина подавляло развитие метастазов. Введение клеток Tc2 и Tc1 имело более выраженный эффект, который частично зависел от способности реципиента к выработке IFN- $\gamma$ и TNF- $\alpha$ (Dobrzanski et al., 2004). Гепарин подавлял Р-селектин-зависимое перекатывание и метастазирование клеток меланомы при введении до пересадки этих клеток (Ludwig-et al., 2004)****. Подавление экспрессии CXCR3 на клетках меланомы у мыши или введение специфических антител к его лигандам CXCL9 и CXCL10 значительно подавляли метастазирование (Kawada et al., 2004)
Карцинома молочной железы (исследование <i>in vitro</i> )	Антитела к интегрину $\alpha_6\beta_4$ и малые интерферирующие РНК-олигонуклеотиды подавляли экспрессию этого интегрина, миграцию и инвазивность клеток карциномы (Lipscomb et al., 2003)
Инфекционные заболевания	
Моделирование токсемии (введение ЛПС)	Антитела к CD14 подавляли CCL4 (Olszyna et al., 2003)

Окончание табл. 20

Патология	Лечение*
ЛПС-индуцированные поражения	PGE <sub>2</sub> подавляли CXCL1,-8 и миграцию ПМН (поражения печени у крысы) (Ohira et al., 2003); пентоксифиллин подавлял экспрессию ICAM-1, продукцию CXCL8 и IL-6, а также тяжесть поражений легких у крыс (Michetti et al., 2003)
ЛПС-индуцированная экспрессия CCL2 МОН <i>in vitro</i>	Лидокаин подавлял как экспрессию хемокина, так и хемотаксис МОН (Li CY et al., 2003)
Инфекция респираторными вирусами	Антитела к ICAM-1 или sICAM-1, а также кортикостероиды способны блокировать инфекцию (Message & Johnston, 2003)
<i>In vitro</i> заражение клеток респираторным синцитиальным вирусом	Введение рекомбинантного CCL5 подавляло инфекцию (Elliot et al., 2004)
СПИД	Антагонисты CCR5 и CXCR4 подавляют репликацию вируса (Schols, 2004; Seto et al., 2004)
Трансплантация	
Хроническое отторжение сердца у мыши	Ослабление процесса после блокады CCR1 и CCR5 при помощи введения метилированного CCL5 (Yun JJ et al., 2004)

\* Если специально не указано, лечение имело положительный эффект. \*\* При системном применении IL-10 и IL-12 вызывали побочные явления. \*\*\* Гуманизированная модель аллерген-индуцированной CCR3-опосредованной миграции ЭОЗ. \*\*\*\* Гепарин способен подавлять экспрессию других факторов воспаления, например, хемокина CX3CL1 (фракталкина) (Natakeyama et al., 2004)

ПМН, инкубированные с TNF на иммобилизованном фибронектине, характеризуются длительным и интенсивным оттоком ионов  $Ca^{2+}$  из каскада трансдукции сигнала «извне внутрь». Этот  $Ca^{2+}$ , в свою очередь, регулирует распластывание и респираторный взрыв ПМН (Menegazzi et al., 1999). Основной фактор роста фибробластов (bFGF) усиливает экспрессию интегрина CD11b на ПМН и далее — fMLP-индуцированную продукцию перекиси водорода (Takagi et al., 2000). Индукция лиганда ламинина при помощи TGF- $\beta$  подавляет TGF- $\beta$ -регулируемую функцию рецептора ламинина путем индукции  $\alpha_6$ - и  $\beta_1$ -интегринов (Chakrabarty et al., 2001), а bFGF усиливает экспрессию интегрина CD11b на ПМН, и далее стимулирует fMLP-индуцированную продукцию перекиси водорода (Takagi et al., 2000). РМК, включая те, которые вызваны IL-5, избирательно опосредуют адгезию эозинофилов к эпителию дыхательных путей (Sanmugalingham et al., 2000).

Фенотип эндотелия решительно модифицируется во время воспаления после контакта с провоспалительными «цитокинами тревоги» IL-1, TNF и IFN- $\gamma$ . Эти изменения касаются, преимущественно, поверхностной экспрессии P- и E-селектинов, ICAM-1 и VCAM-1. P-селектин, который конституционально синтезируется в низкой концентрации клетками эндотелия и депонируется в межклеточных пузырьках (тельца Вейбель — Палада), первым появляется на поверхности клетки. Затем быстро усиливается экспрессия E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 (Imhof & Dunon, 1997).

Цитокины отчетливо влияют на процесс миграции и не только в смысле ее усиления, но и вызывая сдвиги фаз процесса. Так, TNF- $\alpha$  слабо действует на кинетику миграции, но ускоряет переход от адгезии перекачивания к трансэндотелиальной миграции (Luu et al., 1999). TNF- $\alpha$  действует также через свою способность усиливать интернализацию, а затем повторную экспрессию эндотелиального VLA-5 (Gao et al., 2000). Другой цитокин, IL-1, повышает адгезию путем положительной регуляции экспрессии ICAM-1 и VCAM-1 на эндотелии, тогда как IL-10 обладает противоположным эффектом (Krauer, 1995). Интересно, что

IFN- $\gamma$  регулирует направление миграции, побуждая лейкоцит двигаться не в естественном базолатерально-апикальном, а в обратном направлении (Colgan et al., 1993).

Многие цитокины стимулируют адгезию лейкоцитов к ЭКПВ. Это относится к IL-1, IL-4, TNF для Т-клеток (Thornhill et al., 1991). Понятно, что данный эффект опосредуется индукцией или усилением экспрессии адгезивных молекул: VCAM-1 со стороны IL-1 и IL-4 (Swerlick et al., 1992), ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина со стороны IL-1 $\beta$  (Scholz et al., 1996), TNF- $\alpha$  и ЛПС (два последних активны на модели микрососудов радужной оболочки) (Silverman et al., 2001), VCAM-2 со стороны TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  (Murakami et al., 2001). Отдельные цитокины (IL-1 и TNF- $\alpha$ ) усиливают экспрессию адгезивных молекул (например, CD11b/CD18) на таких клетках, как фибробласты, что стимулирует их прикрепление к ПМН (Shock & Laurent, 1991).

Данные о влиянии TNF на экспрессию E-селектина неоднозначны. Этот цитокин обычно стимулирует экспрессию данного селектина как на ЭКПВ (Kilgore et al., 1995; Murakami et al., 2001), так и на других видах эндотелия (микрососудов радужной оболочки глаза и кишечника) (Haraldsen et al., 1996; Silverman et al., 2001). Но он может и не влиять на экспрессию этого селектина (например, на эндотелии микрососудов дермы) (Murakami et al., 2001) и даже вызывать на ЭКПВ быструю интернализацию конституционального E-селектина, тогда как ICAM-1 и VCAM-1 остаются связанными с поверхностью клетки и не интернализируются (von Asmuth et al., 1992; Kuijpers et al., 1994).

Ряд цитокинов проявляют Т-клеточную специфичность. IL-18 стимулирует экспрессию ICAM-1 на моноцитах крови, но не лимфоцитах (Stuyt et al., 2003), IL-3, IL-5 и GM-CSF индуцируют экспрессию ICAM-1, CD11b и CD18, но подавляют экспрессию ICAM-3 на эозинофилах (Wong et al., 2003). IL-1 и TNF- $\alpha$  (а также ЛПС), действуя через ELAM-1 и VCAM-1, усиливают адгезию ПМН к стимулированному ими монослою ЭКПВ и (в меньшей степени) Т-клеток, тогда как обработка ЭКПВ интерфероном- $\gamma$  действует на Т-клетки (через ICAM-1), но не ПМН (Thornhill et al., 1990). IL-12 и IL-15 отдельно или в комбинации стимулируют экспрессию ICAM-1 на ЕК плода в большей степени, чем на ЕК взрослых людей. Напротив, стимуляция экспрессии этой молекулы указанными цитокинами на Т-клетках плода вообще отсутствует, в противоположность стимуляции на Т-клетках взрослых (Lin & Yan, 2000).

К данным об избирательности действия цитокинов добавим, что TGF- $\beta$  не влияет на экспрессию ICAM-1 VCAM-1 клетками эндотелия человека, тогда как TGF- $\beta_1$  подавляет экспрессию E-селектина и усиливает таковую PECAM-1 (CD31). IL-4 и IL-13 проявляют избирательную стимуляцию экспрессии VCAM-1, но подавляют позднюю экспрессию E-селектина, стимулированную TNF- $\alpha$ . IL-10 выступает как ингибитор TNF- $\alpha$ -индуцированной экспрессии ICAM-1.

Избирательный эффект отмечен и у некоторых микробных антигенов. На моноцитарной линии клеток *S. suis* стимулировала экспрессию ICAM-1, CD11a/CD18 и CD11c/CD18, но не VCAM-1 и E-селектина (Al-Numani et al., 2003).

Помимо стимуляции адгезивных молекул, некоторые цитокины обладают противоположным эффектом. Ингибция экспрессии PECAM-1 отмечена у TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  (Murakami et al., 2001), а экспрессии ICAM-2 — у TNF- $\alpha$  и ЛПС (Silverman et al., 2001). IL-4 отрицательно регулирует цитокин-стимулированную индукцию экспрессии ELAM-1 и ICAM-1 (Thornhill et al., 1990). Комбинация IL-12 и IL-15 способна подавить экспрессию ICAM-1 моноцитами (Lin & Yan, 2000).

Такие исследования эффектов сочетаний цитокинов, в том числе и с другими стимуляторами, представляют особый интерес, так как соответствуют ситуации *in vivo*. TNF- $\alpha$  и ЛПС синергично стимулируют экспрессию ICAM-1, E-селектина и VCAM-1 этими же клетками, что приводит к заметному усилению транслокации ядерного фактора NF- $\kappa$ B в ядро (Jersmann et al., 2001). В целом, ICAM-1 и VCAM-1 эффективно индуцируются провоспалительными цитокинами (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$ ). При том, что активность IFN- $\gamma$  слабее, его сочетание с IL-1 или с TNF имеет сильно выраженный синергичный эффект по отношению к экспрессии ICAM-1.

Изучение экспрессии P- и E-селектинов, молекул VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1 и CD34 на ЭКПВ показало, что большинство этих факторов (за исключением P-селектина, и CD34) положительно регулируется цитокинами TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$ . P-селектин и PECAM-1 оказались резистентными, а CD34 подавлялся, помимо указанных цитокинов, еще и IL-4, который ингибировал также экспрессию E-селектина, но стимулировал экспрессию VCAM-1. Однако комбинации TNF- $\alpha$  со всеми исследованными цитокинами (IL-1 $\beta$ , -2, -4, -6, -10 и IFN- $\gamma$ ) резко стимулировала экспрессию почти всех молекул, но подавляла экспрессию PECAM-1 и CD34. Последнее было присуще также сочетанию IL-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$  с остальными цитокинами, для которых стимулирующий эффект по отношению к другим молекулам отмечен не был (Raab et al., 2002)

Продукция цитокинов и сам процесс адгезии подвержены сильному влиянию со стороны интенсивности воспаления, в котором они участвуют. Выделяемые нейтрофилами серин-протеиназы глубоко вовлечены в модуляцию цитокинов и их рецепторов. Высокая концентрация этих ферментов — эластазы, катепсина В и протеиназы 3 (особенно в очаге воспаления) находится в тесной временной связи с повышенным уровнем цитокинов, которые контролируют их активность (Bank & Ansoerge, 2001).

Другие молекулы, известные как *антиадгезивные факторы* — IL-4 (хотя, как указано выше, этот цитокин может стимулировать экспрессию отдельных адгезивных молекул), IL-10, IL-13, окись азота и простагландин I<sub>2</sub> действуют на лейкоциты и(или) на эндотелиальные клетки. IL-13 обладает протективным эффектом при перитоните мыши, вызванном перевязкой и пункцией слепой кишки. Этот эффект опосредован подавлением продукции хемокинов CXС и СС, а также TNF- $\alpha$  (Matsukawa et al., 2000a). IL-4 и IL-13 подавляют экспрессию E-селектина, вызванную IL-1 и TNF- $\alpha$ . Комбинация IL-4 и TGF- $\beta$  имеет агонистический эффект, а сочетание TGF- $\beta$  и TNF является антагонистическим (Santamrogio et al., 1993). Кроме того, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  и IFN- $\gamma$  могут подавлять экспрессию лиганда L-селектина, CD34, а IL-10 подавляет TNF- $\alpha$ -индуцированную экспрессию ICAM-1 (Santamrogio et al., 1993). Этот цитокин сам со себе способен оказывать противовоспалительное действие. Он уменьшает *in vitro* продукцию TNF- $\alpha$  ЛПС-стимулированными мононуклеарами крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью (Bolger et al., 2002) и экспрессию провоспалительного хемокина CCL2 кардиомиоцитами крысы (Damas et al., 2001). Подкожное или внутривенное введение IL-10 хорошо переносится пациентами и дает положительный эффект при болезни Крона, псориазе и хроническом гепатите С (Bolger et al., 2002). Внутривенное введение рекомбинантного IL-10 добровольцам снижает респираторный взрыв ПМН, а также продукцию IL-6, IFN- $\gamma$  и CXCL8 стимулированными лейкоцитами крови (Fuchs et al., 1996).

Нежелательный эффект цитокинов может быть подавлен глюкокортикоидами или МоАт. Например, антитела или растворимые рецепторы цитокинов блокируют TNF- $\alpha$

(infliximab, etanercept) и IL-1 (anakinra) и их применяют для коррекции ревматоидного артрита (Bresnihan et al., 1998; Nelson & Ballow, 2003).

Кроме того, некоторые цитокины обладают модулирующей активностью и могут подавлять воспалительный процесс. Например, IFN- $\alpha$  применяют при лечении бронхиальной астмы и аллергического гранулематоза и ангиита (Simon, 2000). Препарат показал высокую эффективность при гиперэргическом воспалении, включая сепсис, как в эксперименте (Зуева В.С. и соавт., 1985), так и в клинике (Белоцкий С.М. и соавт., 1990а) — предположительно за счет блокады рецепторов для IFN- $\gamma$ .

Новое направление было разработано в 1975 г. С.В. Скурковичем и соавт., которые исходили из предположения, что избыточная продукция некоторых цитокинов (например, интерферонов) может вызвать развитие аутоиммунитета. Коррекцию этого процесса авторы предложили проводить при помощи антител к цитокинам.

## Общая характеристика иммуносупрессивных препаратов

К этой группе прежде всего относятся глюкокортикоиды. Они различаются в отношении противовоспалительной активности (дексаметазон > триамцинолон, метилпреднизолон, преднизолон > преднизон > гидрокортизон > кортизон) и времени циркуляции в плазме ( $t_{1/2}$ ), которое наиболее продолжительно для первых двух препаратов (около 5 час.) и самое низкое — для последних двух представителей (1,5 часа). Эти препараты подавляют уровни провоспалительных цитокинов (IL-1,-2, 6, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ), а также адгезивных молекул (ICAM-1, ELAM-1) и хемокинов (CXCL8). Миграция ПМН и Мф также снижается, причем затрагиваются также такие функции последних, как активность FcR и модификация антигена (Nelson & Ballow, 2003). Дифлукортолон ацетат при ПЧЗТ у мыши снижал повышенные уровни мРНК для CXCL1, 2; CCL2, 7, 12 и ICAM-1, что приводило к уменьшению отека за счет подавления специфической миграции моноцитов и сопровождающей ее неспецифической миграции ПМН (Mitsui et al., 2004).

В группу ингибиторов воспаления входят также статины, которые снижают экспрессию различных молекул (например, ICAM-1 и CD11a/CD18B рецепторы для хемокинов МНС), а также секрецию провоспалительных цитокинов (Namazi et al., 2004).

## Лечение аутоиммунных заболеваний

С этой целью антитела к IFN- $\gamma$  с успехом использовали при целом ряде аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз, диабет 1 типа и различные кожные расстройства (Skurkovich et al., 2002; Skurkovich & Skurkovich, 2003; табл. 20). В клинике также оказались эффективными антагонисты (преимущественно антитела) таких молекул, как TNF- $\alpha$  (infliximab, atenercept, onercept), CD25 (IL2R) (daclizumab, basiliximab); CD52 (aemluzunab), CD2 (alefacept), CD11a (efalizunab), VLA-4 (nafalizunab), CD 20 (rutiximab), CD22 (epratuzumab) и др. (Nepom, 2002). Антитела к IFN- $\gamma$  (Sigidin et al., 2001; Skurkovitch et al., 2001) и к CD4 эффективны при ревматоидном артрите, а антитела к CD3 при диабете 1 типа приводили к нормализации продукции инсулина, хотя эффект был нестойким. Alefacept (который,

кроме CD22, блокирует FcR) и антитела к CD11a/CD18 оказались полезными при псориазе. Введение химерических антител (infliximab) в сочетании с метотрексатом снижало уровни VEGF, sICAM-1, sVCAM-1 и sE-селектина у больных ревматоидным артритом (Kilmiuk et al., 2004). Антитела к другим адгезивным молекулам (natalizumab против VLA-4) проявили терапевтическую активность при язвенном колите, болезни Крона и рассеянном склерозе (Nepom, 2002).

Для лечения аутоиммунной гемолитической анемии оказались эффективными антитела (rituximab, анти-CD20 и epratuzumab, анти-CD22), которые вызывают резкое снижение уровня В-клеток, а при рассеянном склерозе был эффективным сорахоне (смесь аланина, глутамата, лизина и тирозина), который влияет на связывание МНС комплекса и на распознавание со стороны Т-рецептора (Nepom, 2002). Сорахоне показал эффективность при экспериментальном ЭАЭ, а также во 2 и 3 фазах клинического испытания при рассеянном склерозе. Его действие связывают с подавлением секреции провоспалительного IFN- $\gamma$  и с секрецией противовоспалительного IL-10 (Sela et al., 2002). Антагонист хемокина CXCL10 показал эффективность при ЭАЭ, подавляя миграцию мононуклеаров (Fife et al., 2001).

Клиническое испытание IL-10 показало лечебный эффект у больных псориазом и болезнью Крона. При псориазе отмечена иммуносупрессивная активность этого препарата (снижение экспрессии HLA-DR моноцитами и продукции ими TNF- $\alpha$  и IL-12, уровня IL-12 в крови и реакции на специфический антиген), а также сдвиг в сторону продукции Th2-цитокинов (IL-4, 5 и --10) Т-клетками (Asadullah et al., 1998). Применение этого препарата при болезни Крона приводило к клинической ремиссии и улучшению эндоскопической картины (Fedorak et al., 2000).

Другим цитокином, который начали использовать для лечения аутоиммунных заболеваний, является IL-4. Подкожное введение препарата оказалось клинически успешным в острой фазе псориаза. Он переключал Th1-зависимый ответ на Th2-зависимый без влияния на другие стороны иммунной реакции (Ghoreschi & Röcken, 2003). Это переключение в результате применения рекомбинантного IL-4 человека, у больных с тяжелым псориазом приводило к стабильному улучшению состояния, что сочеталось со снижением уровней CXCL8, IL-19 и CCR5<sup>+</sup> Th1-клеток и соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4, а также с нарастанием содержания IL-4<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Т-клеток (Ghoreschi et al., 2003).

Перспективной является генная терапия. При этом, введение в сустав пациентов с ревматическим артритом гена, кодирующего герпес-тимидин киназу, от которой зависит антагонизм с IL-1 рецептором, показало клиническую эффективность в сочетании с последующим введением ганцикловира, что обеспечивало «генетическую синовиоэктомию» (Evans et al., 2000). После трансдукции ретровирусного вектора, введение мышам первичных Т-клеток, Т-гибридом или ДК сопровождается их расселением в очаги рассеянного склероза, артрита и диабета, где они экспрессируют IL-4, -10, -12 и проявляют анти-TNF активность (Tamer et al., 2003). Внутрочерепное введение мышам с ЭАЭ вируса простого герпеса, который стимулировал продукцию IL-4, предупреждало развитие симптомов, массивную инфильтрацию спинного мозга лейкоцитами, демиелинизацию и утрату аксонов (Broberg et al., 2001). Применяют также клеточную терапию (главным образом, при помощи антиген-специфических Т-клеток и ДК, подвергшихся генной инженерии с помощью нереплицирующихся ретровирусов и выступающих в качестве транспортеров) (Slavin et al., 2002).

## Коррекция системы свертывания крови и ангиогенеза

К ним, прежде всего, относятся ингибиторы интегрина CD41/CD61 и тромболитические средства (сиксимаб, тирофибан), которые подавляют функцию тромбоцитов (Bertram et al., 2002). Применение ингибиторов CD41/CD61 (орбофибан, хемилофан, лефрадибан, сибрафибан, тирофибан, абсиксимаб, ертифибатида) внутрь не дало сколько-нибудь заметного клинического эффекта при ишемической болезни сердца, несмотря на положительные результаты агрегатометрии и турбидометрии. Это может быть вызвано зависимостью свертывания крови не только от CD41/CD61, но и от PECAM-1, P-селектина и VLA-2 (Gurbel & Serebruanu, 2000). Правда, антитела к CD41/CD61 имеют различную эффективность, что было обнаружено на экспериментальных моделях подавления ангиогенеза, и некоторые из них (например, 7E3) разрешены к применению при ангиопластике, а другие (vitaxin, гуманизированные МоАп), предназначенные для применения при метастазировании, диабетической ретинопатии, остеопороза и рестеноза, проходят преклинические испытания (Mouse, 2002).

## Иммунотерапия злокачественных новообразований

В дефиците противоопухолевого иммунитета важную роль играет способность злокачественных клеток вырабатывать иммуносупрессивные IL-6, IL-10 и TGF- $\beta$  (Kaufman & Disis, 2004; табл. 20). Для преодоления дефицита иммунитета предложены различные вилы иммунотерапии. Определенный эффект дает иммунизация антигенами, которые кодируются генами злокачественных новообразований (например, при меланоме). Иммунизация незрелых ДК моноцитарного происхождения такими антигенами приводит к выработке специфических цитотоксических Т-клеток и к регрессии некоторых метастазов (Sela et al., 2002). К этому методу примыкает стимуляция незрелых ДК апоптотическими клетками опухолей, выделенных из крови. После фагоцитоза таких клеток ДК созревают в присутствии TNF- $\alpha$  и становятся способными генерировать образование CD4 Th1 и цитотоксических CD8 *in vitro* (Gregoire et al., 2003). Перспективным кажется введение аутологичных ДК иммунизированных синтетическими антигенами, идиотипическими антителами, лизатами опухоли, РНК, ДК после трансфекции опухолевой ДНК, а также применение конъюгатов ДК с опухолевыми клетками. Клинические испытания, проведенных в 15 странах, включали пациентов с меланомой, раком предстательной железы, колоректальной карциномой и множественной миеломой. Клинический эффект наблюдали примерно у половины больных без серьезных побочных явлений (Ridgway, 2003).

В этом же ряду находится и экспериментальный подход к усилению стимуляции Т-клеток опухолевыми антигенами при помощи введения генов TCR в первичную культуру лимфоцитов человека (Willemsen et al., 2003), а также трансфекция опухолевых клеток цитокином IL-4 или локальная стимуляция выработки этого цитокина различными его индукторами (Ghoreschi & Röcken, 2003). Сходным образом, больных иммунизировали белковой вакциной, содержащей хелперный эпителий. В культуре ткани обнаружили, что

пролиферация таких иммунизированных клеток и продукция ими  $IFN-\gamma$  и  $TNF-\alpha$  наступает только после дополнительной стимуляции при помощи  $IL-2$  в сочетании с  $IL-12$  (Knutson & Disis, 2004). Для лечения злокачественных новообразований применяют также различные препараты интерферона (Nelson & Ballow, 2003).

Особый интерес представляет резистентность к действию противораковых препаратов опосредованная адгезивными молекулами (CAM-DR). Этот вид резистентности характерен для злокачественных новообразований гемопоэтической системы (миелома, лимфома, В-лейкозы) и в ее создании могут участвовать такие молекулы, как фибронетин, коллаген, VCAM-1, интегрин CD29, которые и должны быть мишенями для дополнительной иммунотерапии (Hazlehurst et al., 2003)

К иммунотерапии можно отнести экстракорпоральный фотофорез, при котором лейкоциты периферической крови, полученные путем лейкофереза, инкубируют с клетками опухоли и тем самым индуцируют развитие противоопухолевого иммунитета (Berger et al., 2002). По сути это есть возвращение к идее A.Wright (1919), который для лечения сепсиса инкубировал лейкоциты больного с микробными вакцинами, а потом возвращал их больному (Белоцкий С.М., 1980).

## Лечение заболеваний повышенной чувствительности

Наиболее перспективной стратегией иммунотерапии аллергических заболеваний считают подавление взаимодействия  $IgE$  с  $Fc\epsilon RI$  (Miescher & Vogel, 2002; табл. 20). Один из первых и наиболее эффективных способов была специфическая десенсибилизация (которая существует уже почти 100 лет) при помощи подкожного введения возрастающих концентраций аллергена, которую применяют при аллергическом рините и бронхиальной астме. При этом продукция аллергенных  $IgE$  постепенно сменяется выработкой блокирующих  $IgG$  и подавлением миграции тучных клеток. Метод эффективен у 60–90% пациентов.

К ней примыкает прямое воздействие на  $IgE$ . Профилактическое подкожное введение анти- $IgE$  (omalizumab) при астме у детей и при аллергическом рините давало хороший результат, снижая уровень антител и зависимость от стероидов (Casale et al., 2001; Milgrom et al., 2001). Введение гуманизированных антител против  $IgE$  неплохо действует у пациентов с астмой (Miescher & Vogel, 2002).

Направленная ингибция  $IL-4$ , главного стимулятора синтеза  $IgE$ , при помощи блокады его рецепторов или сигнальных путей дает хороший эффект в эксперименте, как и блокада других цитокинов-медиаторов аллергического воспаления ( $IL-5, -9, -13$ ).

Имеются единичные сообщения о эффективности БЦЖ-вакцинации у детей-астматиков, при которой происходит сдвиг аллергического  $Th2$ -ответа на  $Th1$ -ответ с продукцией  $IFN-\gamma$  и  $IL-12$ . Многообещающей выглядит и вакцинация при помощи ДНК, которая имеет такой же механизм действия и дает хорошие результаты в эксперименте, причем подавляется не только продукция  $IgE$ , но и развитие анафилаксии и аллергических реакций. При использовании плазмидной ДНК нарушаются функции и кооперации многих клеток иммунного ответа (Miescher & Vogel, 2002).

Блокада рецепторов для хемокинов CCR1 и CCR3 также способна благотворно влиять на ход аллергического процесса (Ono et al., 2003). Считают, что избирательные антагонисты CCR3 имеют потенциальную ценность для лечения аллергических расстройств в клинике (Bryan et al., 2002), включая бронхиальную астму (Wacker et al., 2002). Интраназальное (но не системное) введение вирусного ингибитора хемокинов CC резко снижало повышенную реактивность дыхательных путей и приводило к клиническому улучшению (Dabbagh et al., 2000).

Аллергические процессы, опосредованные тучными клетками, поддаются терапии с использованием различных иммунодепрессантов, включая глюкокортикоиды, циклоспорин и дексаметазон, а также антигистаминовыми препаратами (Krishnaswamy et al., 2001).

## Лечение инфекционных заболеваний

Препараты интерферона имеют лечебный эффект при некоторых вирусных инфекциях (кондилома, саркома Капоши при СПИДе, хронический гепатит В и С) и заболеваниях, которые приводят к нарушениям противoinфекционного иммунитета (хроническая гранулематозная болезнь (Nelson & Ballow, 2003; табл. 20). При хроническом гепатите С оказался эффективным IL-10, который, кроме противовирусной активности, подавляет развитие гепатита и фиброза (Nelson et al., 2000).

Для лечения ряда иммунодефицитов применяют поликлональные антитела (внутривенные иммуноглобулины) и антитела к вирусным антигенам (Nelson & Ballow, 2003).

Нарушения факторов защиты при некоторых инфекциях имеют комплексный характер. Это хорошо иллюстрируется на примере хирургического сепсиса и ожоговой болезни, когда может страдать функция системы фагоцитов, В- и Т-клеток. При этом нарушения не обязательно связаны с гипофункцией, а нередко приобретают характер гиперстимуляции или иммунного отклонения. Например, усиленная стимуляция системы фагоцитов приводит к тому, что их цитотоксическая активность распространяется не только на микробы, но и на собственные клетки больного. Характер этих нарушений относительно легко и быстро устанавливается при комплексном обследовании, из которого выводятся показания для иммунокоррекции при помощи препаратов тимуса (в случае дефекта Т-системы), нормальных сывороточных препаратов (при дефекте В-системы) или препарата  $\alpha$ -интерферона (при гипо- или гиперфункции системы фагоцитов). Нарушения нескольких систем требуют комплексной терапии. Поскольку главную роль в патогенезе сепсиса и ожоговой болезни играет первичный очаг, особое внимание уделяют его санации. Динамическое иммунологическое обследование больного позволяет быстро оценивать эффективность и перспективность продолжения лечения и вносить в курс иммунотерапии соответствующие коррективы (Белоцкий С.М., 1980; Карлов В.А. и соавт., 1985; Белоцкий С.М. и соавт., 1990а,б; Светухин А.М. и соавт., 1992).

Кроме перечисленных способов лечения инфекционных заболеваний, с этой целью начинают использовать вакцины. Профилактическая вакцинация, описание которой не входит в рамки этой книги и которая подробно описана во многих руководствах, направлена преимущественно на выработку нейтрализующих антител, тогда как лечебные вакцины призваны индуцировать клеточный ответ (например, выработку регуляторных Th1 клеток и ЕК). Это требует

воздействия на процесс представления антигена с использованием вирусного вектора, ДНК, липопептидов и острофазных белков, которые воспринимаются профессиональными АПК и представляются ими лимфоцитам в комплексе с МНС. Такие вакцины разрабатываются для лечения хронического гепатита В и С, вирусной папилломы и герпетической инфекции. В стадии клинического испытания находятся вакцины против инфекций, вызванных *H. pylori*, *S. mutans*, *Clamylidia*, *E. coli*, *P. falciparum*, *L. major*, *C. albicans* и инфекций, вызванных условно-патогенными микробами. В последнем случае конъюгированные вакцины показали способность снижать колонизацию органов и тканей больного (Moingeon et al., 2003).

## Осложнения иммунотерапии

Подавление нежелательных реакций организма типа аллергии или аутоиммунитета может сопровождаться побочными явлениями, если действующий агент затрагивает параллельные процессы защиты. Так, лечение ревматоидного артрита при помощи антагониста рецептора IL-1R (IL-1Ra) или антагониста TNF (etanercept) приводит к некоторому увеличению частоты инфекционных осложнений, которая более выражена при использовании другого антагониста TNF (infliximab) (Cunnane et al., 2003). Подобные, но более серьезные осложнения вызывают и глюкокортикоиды, которые повышают восприимчивость вирусов и грибов, а также вызывают потерю веса, остеопороз, гастрит, каратакту, асептический некроз крупных суставов и психические расстройства (Nelson & Ballow, 2003).

Сывороточные препараты являются причиной типичных аллергических реакций типа анафилаксии и сывороточной болезни, цитопений и, в ряде случаев, инфекционных осложнений (Aw, 2003; Nelson & Ballow, 2003).

Применение IFN- $\alpha$  и IL-2 для иммунотерапии может вызвать у пациентов иммунодепрессивное состояние, которое иногда нуждается в специфическом лечении. Правда, сами антидепрессанты также способны изменять уровни медиаторов воспаления (sIL-2R, TNF, IL-6, sTNFR) (Capuron et al., 2002).

Особого внимание заслуживают осложнения антибактериальной терапии антибиотиками, которые способны вызвать такие осложнения, как повышенную чувствительность и цитопении. Кроме того, некоторые антибиотики и антибактериальные препараты подавляют основные функции фагоцитов: хемотаксис (тетрациклин, клиндамицин, эритромицин, гентамицин и др.), фагоцитоз (тетрациклин, тобрамицин, полимиксин В), бактерицидность (сульфаниламиды, аминогликозиды), продукцию РМК (эритромицин, рифампин, сульфаниламиды и др.). Некоторые антибактериальные средства подавляют систему комплемента (сульфаниламиды, тетрациклин, ампициллин, стрептомицин, гентамицин), развитие иммунного ответа (ампициллин, циклины, рифампин и др.) (см. Labro, 2000). При достаточной выраженности этих ингибирующих воздействий отсутствие радикального и стойкого антибактериального эффекта данных препаратов делает больного беззащитным перед лицом неискорененной инфекции. Следует заметить, что даже в случае полноценного антибактериального эффекта продукты распада бактерий и выходящие за пределы бактериальной клетки эндотоксины должны быть полностью инактивированы или деградированы фагоцитами и(или) сывороточными факторами. В противном случае эти продукты приобретают особую опасность в смысле развития интоксикации или иммунокомплексной патологии.

# Литература

- Алекперов Р.Т., Тимченко А.В., Александрова Е.Н., Самсонов М.Ю., Гусева Н.Г. и Насонова Е.Л. / *Клин. Мед.* 2003;**81**(10):43–47.
- Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М., Клюквина Н.Г., Решетняк Д.В., Самсонов М.Ю. и Насонов Е.Л. / *Тер. Арх.* 2002;**74**(5):23–27.
- Арефьева Т.И., Проваторов С.И., Самко А.Н., Байдун Л.В. и Красникова Т.Л. / *Тер. Арх.* 2002;**74**(4):46–49.
- Белоцкий С и Брейтман Р. Раны и повязки. — Рамат-Ган, 2000.
- Белоцкий С.М. и Карлов В.А. Иммуноterapia раневой инфекции. — М., 1982.
- Белоцкий С.М., Диковская Е.С. и Петухов В.Г. / *ЖМЭИ* 1987;**3**:53–55.
- Белоцкий С.М., Карлов В.А., Гуцу Е.В., Алексеев А.А., Филюкова О.Б., Диковская Е.С., Лукоянова Т.Н., Борисова Т.Г., Абульханов Ф.Р. и Шкроб Л.О. Иммунокоррекция сандоглобулином при травме. / *Антибиотики*, 1990;**35**:44–47.
- Белоцкий С.М., Карлов В.А., Филюкова О.Б., Кузнецов В.П., Зуева В.С., Гуцу Е.В., Краснин О.А., Снастина Т.И. и Карпинская Т.Г. / *Антибиотики* 1990а;**35**:36–38.
- Белоцкий С.М., Снастина Т.И., Филюкова О.Б. и Звягин А.А. / *ЖМЭИ* 1988;**3**:87–90.
- Белоцкий С.М., Суслов Ф.П. и Литвинов В.И. Факторы естественной резистентности при инфекциях. (ред.) В.И. Покровский, С.П. Гордиенко и В.И. Литвинов «Иммунология инфекционного процесса». — Медицина. М., 1994, 72–89.
- Белоцкий С.М. — Иммунология хирургической инфекции. М., 1980.
- Белоцкий С.М., Авиалион Р.Р. Воспаление и иммунный ответ в таблицах и рисунках. — Гончарь, М., 2006.
- Белоцкий С.М., Спивак Н.Я. — Интерфероны:клинические и биологические эффекты. — Фитосоциоцентр. Киев, 2006.
- Волков В.И. и Серик С.А. / *Кардиология* 2002;**42**(9):12–16.
- Воскобой И.В., Семенов А.В., Мазуров А.В., Киричук В.Ф. и Ребров А.П. / *Кардиология* 2002;**42**(9):4–11.
- Гусев Е.И., Беляева И.А., Чехонин В.П., Демина Т.Л., Бойко А.Н., Буглак А.В. и Гурина О.И. / *Ж. Неврол. Психиат. им. С.С.Корсакова* 2000;**100**(6):51–57.
- Жабоедов Г.Д., Скрипник Р.Л. и Сидорова М.В. / *Вестн. Офтальм.* 2001;**117**(5): 41–43.
- Зильбер Л.А. Основы иммунологии. — Медгиз, — М., 1958.
- Зуева В.С., Кузнецов В.П., Спивак Н.Я., Авакян Л.М., Трещинский А.И., Дмитренко О.А., Беляев Д.Л., Смирнов В.В. и Соловьев В.Д. / *Антибиотики* 1985;**30**:863–868.
- Калашишникова Л.А., Александрова Е.Н., Самсонов М.Ю., Добрынина Л.А., Новиков А.А., Амиров М.К. и Насонов Е.Л. / *Клин. Мед.* 2002;**80**(10):35–38.
- Карлов В.А., Белоцкий С.М., Филюкова О.Б., Зуева В.С., Соловьев В.Д. и Кузнецов В.П. / *Антибиотики* 1985;**30**:770–773.
- Корсакова Н.А. / *Арх. Патол.* 2003;**65**(5):15–18.

- Криворучко И.А., Бойко В.В., Песоцкий О.Н., Шевченко Р.С., Климова Е.М. и Дроздова Л.А. / *Клин. Хирургия*. 2003;(2):20–24.
- Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., Турсунов Р.Р., Курбанова Д.Р. и Закирова Ф.А. / *Кардиология* 2003;43(7):61–64.
- Леенман Е.Е., Кочурова Н.В., Белогурова М.В. и Пожарисский К.М. / *Арх. Патол.* 2003;65(1):21–27.
- Маркеры воспаления, аутоантитела к неспецифическим антигенам и исход острого ишемического инсульта. / *Журн Неврол. Психиатр. им. С.С. Корсакова* 2004;№. 12:60–65.
- Маянский А.Н. и Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. — Изд-во «Магариф». Казань, 1993.
- Маянский АН. Лекции по иммунологии. — Изд-во Нижегородской медицинской Академии, Н.Новгород, 2003.
- Мечников И.И. Невосприимчивость в инфекционных болезнях. — Медгиз, М.,1947
- Миллер А, Енина Г, Метра М, Плакайс А и Кукайне З.Ж. *Неврол. Психиатр. им. С.С. Корсакова* 2003;103(1):35–38.
- Михайлик Е.В., Иванова А.В., Ануров М.В., Титкова С.М., Пенков Л.Ю. и Коркина Л.Г. / *Бюлл. Экспер. Биол. Мед.* 2004;138(3):264–266.
- Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тильц Г.П., Никифорова Е.Л., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Илич-Стоянович О., Баранов А.А., Фукс Д. и Насонова В.А. *Тер. Арх.* 1999;71(5):17–20.
- Останин А.А., Леплина О.Я., Шевела С.Я. и др. / *Русс Ж. Иммунол.*, 2000;№3 с. 289–300.
- Раны и раневая инфекция. — М., Медицина, 1990.
- Светухин А.М., Карлов В.А., Жуков А.О., Гуцу Е.В. и Диковская Е.С. / *Хирургия* 1992, 7–8, 8–13.
- Семенов А.В., Коган-Пономарев М.Я., Руда М.Я., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Чазова И.Е. и Мазуров А.В. / *Тер. Арх.* 2000;72(4):15–20.
- Сергель О.С. и Гончарова З.Н. Цитологическое исследование. / В кн. Кузин М.И. и Костюченко Б.М. «Раны и раневая инфекция», 2 изд., Медицина, М., 1990, 192–196.
- Ушакова Н.А., Преображенская М.Е., Нифантьев Н.Е., Усов А.И., Почечуева Т.В., Галанина О.Е. и Бовин Н.В. / *Вопр Мед. Химии.* 1999;45(5):375–383.
- Чипишева Т.А., Гельштейн В.И., Ермилова В.Д., Вишневская Я.В. и Васильев Ю.М. / *Арх. Патол.* 2003;65(3):3–7.
- Шестакова М.В., Кочемасова Т.В., Горелищева В.А., Осипова Т.В., Полосухина Е.П., Барышников А.Ю. и Дндов И.И. / *Тер. Арх.* 2002;74(6):24–27.
- Щегловитова О.Н., Романов Ю.А., Максянина Е.В., Свинтитская В.А. и Пронин А.Г. / *Росс. Ж. Иммунол.* 2002;7(2):115–122.
- Abbitt KB & Nash GB. *Am J Haematol* 2001;112:55–63.
- Abdi R, Means TK, Ito T, Smith RN, Najafian N, Jurewicz M, Tchipachvili V, Charo I, Auchincloss H, Sayegh MH & Luster AD. *J Immunol* 2004;172:767–775.
- Abi-Younes S, Si-Tahar M & Luster AD. *Thromb Res* 2001;101:279–289.
- Abramson O, Qiu S & Erle DJ. *Immunology* 2001;103:155–163.

- Abu El-Asrar AM, Struyf S, Al-Kharashi SA, Missotten L, van Damme J & Geboes K. *Br J Ophthalmol* 2000;**84**:1360–1366.
- Agace WW, Higgins JMG, Sadasivan B, Brenner MB & Parker CM. *Curr Opin Cell Biol* 2000;**12**:563–568.
- Agace WW, Patarroyo M, Svensson M, Carlemalm E & Svanborg C. *Infect Immun* 1995;**63**:4054–4062.
- Agarwal DS. *Br J Exp Pathol* 1967;**48**:468–482.
- Agostini C, Calabrese F, Resa F, Facco M, Tosoni A, Loy M, Binotto G, Valente M, Trentin L & Semenzato G. *Am J Pathol* 2001;**158**:1703–1711.
- Ahdieh M, Vanndenbos T & Youakim A. *Am J Physiol* 2001;**281**:C2029–C-2038.
- Akgur FM, Brown MF, Zibari GB, McDonald JC, Epstein CJ, Ross CR & Granger DN. *Am J Physiol* 2000;**279**:H791–H797.
- Albanesi C, Scarponi C, Sebastiani S, Cavani A, Federici M, Sozzani S & Girolomoni G. *J Leukoc Biol* 2001;**70**:617–623.
- Albelda SM, Oliver PD, Romer LH & Buck CA. *J Cell Biol* 1990;**110**:1227–1237.
- Albert ML, Pearce SFA, Francisco LM, Sauter B, Roy P, Silverstein RL & Bhardwaj N. *J Exper Med* 1998;**188**:1359–1368.
- Albrecht E & Petty HR. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;**95**:5039–5044.
- Alderete JF & Kasmala L. *Infect Immun* 1986;**53**:697–699.
- Aliberti J, Reis e Sousa C, Schito M, Hieny S, Wells T, Huffnagle GB & Sher A. *Nature Immunol* 2000;**1**:83–87.
- Allakhverdi Z, Lamkhioued B, Olivenstein R, Hamid Q & Renzi PM. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:1123–1131.
- Allgöwer M, Schoenenberger GA & Sparkes B. *Burns* 1995;**21** (Suppl.1):S7–S47.
- Almkvist J & Karlsson A. *Glucoconjug J* 2004;**19**:575–581.
- Al-Mokdad M, Shibata F, Takano K & Nakagawa H. *Inflammation* 1998;**22**:145–159.
- Al-Numani D, Segura M, Doré M & Gottschalk M. *Clin Exper Immunol* 2003;**133**:67–77.
- Alon R, Fuhlbrigge RC, Finger EB & Springer TA. *J Cell Biol* 1996;**135**:849–865.
- Alon R, Kassner PD, Carr MW, Finger EB, Hemler ME & Springer TA. *J Cell Biol* 1995;**128**:1243–1253.
- Altannavch TS, Roubalova K, Kucera P & Andel M. *Physiol Res* 2004;**53**:77–82.
- Anders H-J, Vielhauer V, Frink M, Linde Y, Cohen CD, Blattner S, Kretzler M, Strutz F, Mack M, Gröne H-J, Onuffer J, Horuk R, Nelson PJ & Schlöndorff D. *J Clin Invest* 2002;**109**:251–259.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Barrera-Ramirez C, Sabate M, Hernandez R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Costa MA, Bass TA & Macaya C. *Thromb Res* 2005;**115**:101–108.
- Ansel KM, Harris RBS & Cyster JG. *Immunity* 2002;**16**:67–76.
- Antrum RM & Solomkin JS. *J Surg Res* 1985;**38**:468–474.
- Aosasa S, Ono S, Mochizuki H et al. *World J Surg*, 2000;**24**(1):10–16.
- Aoudjit F & Vuori K. *Blood* 2000;**95**:2044–2051.
- Aplin AE, Howe A, Alahari SK & Juliano RL. *Pharm Rev* 1998;**50**:197–263.
- Apostolopoulos J, Sparrow RL, McLeod JL, Collier FM, Darcy PK, Slater HR, Ngu C, Gregorio-King CC & Kirkland MA. *DNA Cell Biol* 2001;**20**:625–635.
- Arlein WJ, Shearer JD & Caldwell MD. Continuity between wound macrophage and

- fibroblast phenotype: analysis of wound fibroblast phagocytosis. *Am J Physiol* 1998;**275**: R1041–R1048.
- Arulananandam BP, Lynch JM, Briles DE, Hollingshead S & Metzger DW. *Infect Immun* 2001;**69**:6718–6724.
- Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, Jasulaitis D, Luepold M, Audring H, Volk HD & Docke WD. *J Clin Invest* 1998;**101**:783–794/
- Asagoe K, Yamamoto K, Takahashi A, Suzuki K, Maeda A, Nohgawa M, Harakawa N, Takano K, Mukaida N, Matsushima K, Okuma M & Sasada M. *J Immunol* 1998;**160**:4518–4525.
- Asami N, Omoto E, Mahmut N, Katayama Y, Takeda K, Shinagawa K & Harada M. *Ann Hematol* 2001;**80**:387–392.
- Atkins PC, Norman M, Zweiman B & Rosenblum F. *J Allergy Clin Immunol* 1979;**64**: 251–258.
- Austrup F, Vestweber D, Borges E, Löhning E, Bräuer R, Herz U, Renz H, Hallmann R, Scheffold R, Radruch A & Hamman A. *Nature* 1997;**385**:81–83.
- Aw MM. *J Pediatr Surg* 2003;**38**:1275–1280.
- Babi LFS, Moser B, Soler MTP, Loetscher P, Villiger B, Blkaser K & Hauiser C. *Eur J Immunol* 1996;**26**:2056–2061.
- Babior BM. *Isr Med Ass J* 2002;**4**:1023–1024.
- Bacon KB & Harrison JK. *J Neuroimmunol* 2000;**104**:92–97.
- Baekkevold ES, Yamanaka T, Palframan RT, Carlsen HS, Reinholt FP, von Andrian UH, Brandtzaeg P & Haraldsen G. *J Exper Med* 2001;**193**:1105–1111.
- Baggiolini M & Dahinden CA. *Immunol Today* 1994;**15**:127–133.
- Bahra P, Rainger GE, Wautier J-L, Luu N-T, & Nash GB. *Cell Adhes Commun* 1998;**6**: 491–501.
- Baier RJ, Majid A, Parupla H, Loggins J & Kruger TE. *Pediatr Pulmonol* 2004;**37**:137–148.
- Bajenoff M, Wurtz O & Guerder S. *J Immunol* 2002;**168**:1723–1729.
- Balashov KE, Rottman JB, Weiner HL & Hancock WW. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999;**96**: 6873–6878.
- Balázs M, Martin F, Zhou T & Kearney JF. *Immunity* 2002;**17**:341–352.
- Ballestrem C, Hinz B, Imhof BA & Wehrle-Haller B. *J Cell Biol* 2001;**155**:1319–1332.
- Baltch AL, Hammer MC, Smith RP, Obrlg-TG, Conroy JV, Bishop MB, Egy MA & Lutz F. *Infect Immun* 1985;**48**:498–506.
- Bamberger DM & Herndon BL. *J Infect Dis* 1990;**162**:186–192.
- Ban E, Dupre L, Hermann E, Rohn W, Vendeville C, Quatannens B, Ricciardi-Castagnoli P, Capron A & Riveau G. *Int Immunol* 2000;**12**:737–745.
- Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu Y-J, Pulendran B & Lebecque K. *Annu Rev Immunol* 2000;**18**:767–811.
- Barie PS, Hydo LJ, Eachempati SR. *Surg Infect (Larchmt)* 2004 ;**5**:365–373.
- Barnes PJ. *Eur Respir J* 2001 Suppl;**34**:67s-77s.
- Barrabés JA, Garcia-Dorado D, Mirabet M, Inserte J, Agulló L, Soriano B, Massaguer A, Padilla F, Lidón, RM & Soler-Soler J. *J Am Coll Cardiol*. 2005;**45**:293–299.
- Barrera CA, Gang Y, Espejo R, Gunasena S, Almanza R, Leary JF, Crowe SE, Ernst PB & Reyes VE. *Hum Immunol* 2001;**62**:1081–1091.
- Barth MW, Hendrzak JA, Mlnicoff MJ & Morahan PS. *J Leukoc Biol* 1995;**57**: 361–367.

- Bates RC, Bellovin DI, Brown C, Maynard E, Wu B, Kawakatsu H, Sheppard D, Oettgen P & Mercurio AM. *J Clin Invest* 2005;**115**:339–347.
- Battistini L, Piccio L, Rossi B, Bach S, Galgani S, Gasperini C, Ottoboni L, Ciabini D, Caramia MD, Bernardi G, Laudanna C, Scarpini E, McEver RP, Butcher EC, Borsellino G & Constantin G. *Blood* 2003;**101**:4775–4782.
- Bauer P, Lush CW, Kvietyts PR, Russell JM & Granger DN. *Am J Physiol* 2000;**278**:R1140–R-1147.
- Beekhuizen H, van de Gevel JS, Olsson B, van Benteen IJ & van Furth R. *J Immunol* 1997;**158**:774–782.
- Belardelli F & Ferrantini M. *Trends Immunol* 2002;**23**:201–208.
- Belardelli F & Ferrantini M. *Trends Immunol* 2002;**23**:201–218.
- Bell RG & Issekutz T. *J Immunol* 1993;**151**:4790–4802.
- Bellavite P, Carletto A, Biasi D, Caramaschi P, Poli F, Suttora F & Bambara LM. *Inflammation* 1994;**18**:575–587.
- Bellingan GJ, Cauldwell H, Howie SEM, Dransfield I & Haslett C. *J Immunol* 1996;**157**:2577–2585.
- Bellingan GJ, Xu P, Cooksley H, Cauldwell H, Shock A, Bottoms S, Haslett C, Mutsaers SE & Laurent GJ. *J Exper Med* 2002;**196**:1515–1521.
- Beloosesky Y, Salman H, Bergman M, Bessler H & Djaldetti M. *Gerontology* 2002;**48**:128–132.
- Belotsky S & Breitman R. «Wounds and Dressings. Modern concepts and practice». DDB Publication, Ramat-Gan, 1999.
- Belotsky S & Rubinstein E. *Data Med.*, 1994,**2**,61.
- Belotsky S, Diamantstein L & Rubinstein E. *Eur. Surg. Res.*, 1995,**27**,189–196.
- Belotsky S, Tinman S, Shirak A, Bejerano I & Avtalion RR. *Isr J Aquacult* 1998b;**50**:67–72.
- Belotsky SM, Guzu EV, Karlov VA, Dikovskaya ES, Filjukova OB & Snastina TI. *Inflammation* 1990;**14**:663–667.
- Belotsky SM, Suslov AP & Litvinov VI. Natural resistance factors in infection. In: Pokrovski VI et al., (eds.) «Immunology of Infection. A manual for physicians». Medicina Ed., Moscow, 1993, pp.72–89.
- Benedict CA, Banks TA & Ware CF. *Curr Opin Immunol* 2003;**15**:59–65.
- Bengtsson T, Grenegard M, Olsson A, Sjogren F, Stendahl O & Zalavary S. *Biochim Biophys Acta* 1996a;**1313**:119–129.
- Bentley AG, Carlisle AS & Phillips SM. *Am J Trop Med Hyg* 1981;**30**:815–824.
- Berg O, Carenfelt C, Halldén G & Hed J. *Acta Otolaryngol* 1989;**107**:130–135.
- Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M & Edelson RL. *Transfus Apheresis Sci* 2002;**26**:205–216.
- Berlin C, Bargatze RF, Campbell JJ, von Andrian UH, Szabo MC, Hasslen SR, Nelson RD, Berg EL, Erlandsen SL & Butcher EC. *Cell* 1995;**80**:413–422.
- Berney SM, Schaan T, Alexander JS, Peterman G, Hoffman PA, Wolf RE, van der Heyde H & Atkinson TP. *J Leukoc Biol* 1999;**65**:867–874.
- Berthram U, Moser M, Peter K, Kuecherer HF, Bekeredjian R, Straub A, Nordt T, Bode C & Ruef J. *J Thromb Thrombolys* 2002;**14**:197–203.
- Bewick M, Conlon M, Lee H, Parissenti AM, Zhang L, Gluck S & Lafrenie RM. *Stem Cells Dev* 2004;**13**:281–294.

- Bieber T. *Pathobiology* 1999;**67**:338.
- Bienvenu K, Russell J & Granger DN. *J Lipid Mediat* 1993;**8**:95–103.
- Binder R, Kress A, Kan GZ, Herrmann K & Kirschfink M. *Mol Immunol* 1999;**36**: 885–892.
- Birner U, Issekutz TB, Walter U & Issekutz AC. *Int Immunol* 2000;**12**:141–150.
- Bjornson AB & Somers SD. *J Infect Dis* 1993;**168**:120–127.
- Blann AD & Lip GY. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;**14**:335–340.
- Blass SL, Pure E & Hunter CA. *J Immunol* 2001;**166**:5726–5732.
- Bleijis DA, Binnerts ME, van Vliet SJ, Figdor CG & van Kooyk Y. *J Cell Sci* 2000;**113**: 391–400.
- Bless NM, Huber-Lang M, Guo R-F, Warner RL, Schmal H, Czermak BJ, Shanley TP, Crouch LD, Lentsch AB, Sarma V, Mulligan MS, Friedl HP & Ward PA. *J Immunol* 2000;**164**: 2650–2659.
- Bochner BS & Schleimer RP. *Immunol Rev* 2001;**179**:5–15.
- Boehme SA, Lio FM, Maciejewski-Lenoir D, Bacon KB & Conlon PJ. *J Immunol* 2000;**165**: 397–403.
- Bogdan C, Röllinghoff M & Diefenbach A. *Curr Opin Immunol* 2000;**12**:64–76.
- Boggs JM, Koo CH & Goetzl EJ. *Immunology* 1991;**73**:212–216.
- Bohnsack JF, Akiyama SK, Damsky CH, Knappe WA & Zimmerman GA. *J Exper Med* 1990;**171**:1221–1237.
- Bolger AP, Sharma R, von Haehling S, Doehner W, Plover B, Rauchhaus M, Coats AJS, Adcock IM & Anker SD. *Am J Cardiol* 2002;**90**:384–389.
- Bondada S, Wu HJ, Robertson DA & Chelvarajan RL. *Vaccines* 2000;**19**:557–565.
- Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. *Chest* 1997;**112**:235–243.
- Bone RC. *Crit Care Med* 1996 ;**24**:163–172.
- Bonecchi R, Poletarutti N, Luini W, Borsatti A, Bernasconi S, Locati M, Power C, Proudfoot A, Wells TNC, Mackay C, Mantovani A & Sozzani S. *J Immunol* 1999;**162**:474–479.
- Bonnefoy A, Liu Q, Legrand C & Frojmovic MM. *Biophys J* 2000;**78**:2834–2843.
- Bono P, Rubin K, Higgins JM & Hynes RO. *Mol Biol Cell* 2001;**12**:891–900.
- Borchers MT, Crosby J, Farmer S, Sypek J, Ansay T, Lee NA & Lee JJ. *Am J Physiol* 2001;**280**: L813–L821.
- Bordet J. *Ann Inst Pasteur* 1897;**11**:177–213.
- Borkakoti N. *Progr Biophys Mol Biol* 1998;**70**:73–84.
- Borrego F, Kabat J, Kim D-K, Lieto L, Maasho K, Peña, Solana R & Coligan JE. *Mol Immunol* 2001;**38**:637–660.
- Br J Pharmacol* 2005;**144**:190–201.
- Bradfield PF, Amft N, Vernon-Wilson E, Exley AE, Parsonage G, Rainger GE, Nash GB, Thomas AMC, Simmons DL, Salmon M & Buckley CD. *Arthr Rheumat* 2003;**48**:2472–2482.
- Braga V. *Exp Cell Res* 2000;**261**:83–90.
- Brainard DM, Tharp WG, Granado E, Miller N, Trocha AK, Ren XN, Conrad B, Terwilliger EF, Wyatt R, Walker BD & Poznansky MC. *J Virol* 2004;**78**:5184–5193.
- Brasch J & Sterry W. *Dermatology* 1992;**185**:12–17.
- Braunstahl G-J, Overbeek SE, Klein-Jan A, Prins J-B, Hoogsteden HC & Fokkens WJ. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**107**:469–476.
- Bremell T, Abdelnour A & Tarkowski A. *Infect Immun* 1992;**60**:2976–2985.

- Bremell T, Lange S, Holmdahl R, Rydén C, Hansson GK, Tarkowski A. *Infect Immun* 1994;**62**:2334–2344.
- Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, Nuki G, Pavelka K, Rau R, Rozman Bm Watt I, Williams B, Aitchison R, McCabe D & Musikic P. *Arthr Rheumat* 1998;**31**:2196–2204.
- Broberg E, Setala N, Roytta M, Salmi A, Eralinna JP, He B, Roizman B & Hukkanen V. *Gene Ther* 2001;**8**:769–777.
- Broide D & Sriramarao P. *Immunol Rev* 2001;**179**:163–172.
- Bromley SK & Dustin ML. *Immunology* 2002;**101**:289–298.
- Bromley SK, Burack WR, Johnson KG, Somersalo K, Sims TN, Sumen C, Davis MM, Shaw AS, Allen PM & Dustin ML. *Annu Rev Immunol* 2001;**19**:375–396.
- Brough-Holub E, Toews GB, van Iwaarden JF, Strieter RM, Kunkel SL, Paine R & Standiford TJ. *Infect Immun* 1997;**65**:1139–1146.
- Brouty-Boyé D, Pottin-Clémenceau C, Doucet C, Jasmin C & Azzarone B. *Eur J Immunol* 2000;**30**:914–919.
- Brown SB & Savill J. *J Immunol* 1999;**162**:480–485.
- Bruch-Gerharz D, Ruzicka T & Kolb-Bachofen V. *J Invest Dermatol* 1998;**110**:1–7.
- Bruyninckx WJ, Comerford KM, Lawrence DW & Colgan SP. *Blood* 2001;**97**:3251–3258.
- Bryan SA, Jose PJ, Topping JR, Wilhelm R, Soderberg C, Kertesz D, Barnes PJ, Williams TJ, Hansel TT & Sabroe I. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:1602–1609.
- Bucek RA, Reiter M, Quehenberger P, Minar E & Baghestanian M. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;**14**:653–657.
- Buchanan RM, Arulanandam BP & Metzger DW. *J Immunol* 1998;**161**:5525–5533.
- Buckley CD & Simmons DL. *Mol Med Today* 1997;**3**:449–456.
- Bullard DC, Kunkel EJ, Kubo H, Hicks MJ, Lorenzo I, Doyle NA, Doerschuk CM, Ley K & Beaudet AL. *J Exper Med* 1996;**183**:2329–2336.
- Buret A, Dunkley ML, Pang G, Clancy RL & Cripps AW. *Infect Immun* 1994;**62**:5335–5343.
- Burke JF & Miles AA. *J Pathol Bacteriol* 1958;**76**:1–19.
- Burkin DJ & Kaufman SJ. *Cell Tissue Res* 1999;**296**:183–190.
- Burns AR & Doerschuk CM. *J Immunol* 1994;**153**:3177–3188.
- Burns AR, Bowden RA, MacDonell SD, Walker DC, Odeunmi TO, Donnachie EM, Simon SI, Entman ML & Smith CW. *J Cell Sci* 2000;**113** (Pt 1):45–57.
- Burns AR, Simon SI, Kukielka GL, Rowen JL, Lu H, Mendoza LH, Brown ES, Entman ML & Smith CW. *J Immunol* 1996;**156**:3389–3401.
- Burns AR, Walker DC, Brown ES, Thurmon LT, Bowden RA, Keese CR, Simon SI, Entman ML & Smith CW. *J Immunol* 1997;**159**:2893–2903.
- Burshtyn DN, Shin J, Stebbins C & Long EO. *Curr Biol* 2000;**10**:777–780.
- Butcher EC & Picker LJ. *Science* 1996;**272**:60–66.
- Butcher EC. *Cell* 1991;**67**:1033–1036.
- Caimi G, Canino B, Ferrara F, Montana M & Presti RL. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;**11**:95–97.
- Call DR, Nemzek JA, Ebong SJ, Bolgos GL, Newcomb DE & Remick DG. *Am J Pathol* 2001;**158**:715–721.
- Calum H, Moser C, Jensen PO, Shirai R & Hoiby N. *Acta Path Micr Immunol Scand* 2003;**111**:891–897.

- Campbell DJ, Kim CH & Butcher EC. *Imm Rev* 2003;**195**:58–71.
- Campbell E, Kunkel SL, Strieter RM & Lukacs NW. *J Immunol* 2000;**162**:1096–1102.
- Campbell JJ & Butcher EC. *Curr Opin Immunol* 2000;**12**:336–341.
- Campbell JJ, Bowman EP, Murphy K, Youngman KR, Siani MA, Thompson DA, Wu LJ, Zlotnik A & Butcher EC. *J Cell Biol* 1998a;**141**:1053–1059.
- Campbell JJ, Brightling CE, Symon FA, Qin S, Murphy KE, Hodge M, Andrew DP, Wu LJ, Butcher EC & Wardlaw AJ. *J Immunol* 2001a;**166**:2842–2848.
- Campbell JJ, Foxman EF & Butcher EC. *Eur J Immunol* 1997;**27**:2571–2578.
- Campbell JJ, Hedrick J, Zlotnik A, Siani MA, Thompson DA & Butcher EC. *Science* 1998b;**279**:381–384.
- Campbell JJ, Qin SX, Bacon KB, Mackay CR & Butcher EC. *J Cell Biol* 1996;**134**:255–266.
- Campbell SB, Komata T & Kelso A. *J Immunol* 2001b;**167**:6510–6519.
- Camper L, Hellman U & Lindgren-Åkerlund E. *J Biol Chem* 1998;**273**:20383–20389.
- Camussi G, Pawlowski I, Tetta C, Roffinello C, Alberton M, Brentjens J & Andres G. *Am J Pathol* 1983;**112**:78–88.
- Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH & Neveu PJ. *Brain Behav Immun* 2002;**16**:575–580.
- Caramalho I, Lopes-Carvalho T, Zelenay S, Haury M & Demengeot J. *J Exper Med* 2003;**197**:403–411.
- Carlos TM & Harlan JM. *Blood* 1994;**84**:2068–2101.
- Carlos TM, Clark RSB, Franciolo-Higgins D, Schiding JK & Kochanek PM. *J Leukoc Biol* 1997;**61**:279–285.
- Carr MW, Alon R & Springer TA. *Immunity* 1996;**4**:179–187.
- Carter WG, Wayner EA, Bouchard TS & Kraup P. *J Cell Biol* 1990;**110**:1387–1404.
- Carter WO, Narayanan PK & Robinson JP. *J Leukoc Biol* 1994;**55**:253–258.
- Carveth HJ, Bohnsack JF, McIntyre TM, Baggolini M, Prescott SM & Zimmerman GA. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;**162**:387–393.
- Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, McAlary M, Fowler-Taylor A, Racine A, Gupta N, Fick R, Della Cioppa G; Omalizumab Seasonal Allergic Rhinitis Trail Group. *JAMA* 2001;**286**:2956–2967.
- Casamayor-Pallejà M, Mondière P, Vershelde C, Bella C & Defrance T. *Blood* 2002;**99**:1913–1921.
- Cassie S, Masterson MF, Polukoshko A, Veskovic MM & Tibbles LA. *Free Rad Biol Med* 2004;**36**:1102–1111.
- Castillo J & Rodriguez I. *Cerebrovasc Dis* 2004;**17**(suppl.1):7–18.
- Celestin J, Rotschke O, Falk K, Ramesh N, Jabara H, Strominger J & Geha RS. *J Immunol* 2001;**167**:6097–6104.
- Center DM, Kornfeld H & Cruikshank WW. *Immunol Today* 1996;**17**:467–481.
- Cerdan C, Devilard E, Xerri L & Olive D. *Blood* 2000;**96**:420–428.
- Chabaud M, Page G & Miossec P. *J Immunol* 2001;**167**:6015–6020.
- Chakraborti T, Mondal A, Mondal M, Das S & Chakraborti S. *Cell Signal* 2000;**12**:607–617.
- Chakravorty D & Kumar KSN. *Biochim Biophys Acta* 1999;**1453**:261–272.
- Chambers CA. *Trends Immunol* 2001;**22**:217–223.
- Chan JR, Hyduk SJ & Cybulsky MI. *J Exp Med* 2001;**193**:1149–1158.

- Chang H, Vesin C, Grau GE, Pointaire P, Arsenijevic D, Strath M, Pechère J-C & Piguet P-F. *J Leukoc Biol* 1993;**53**:636–639.
- Chen BP, Kuziel WA & Lane TE. *J Immunol* 2001;**167**:4585–4592.
- Chen C, Mobley JL, Dwir O, Shimron R, Grabovsky V, Lobb RR, Shimizu Y & Alon R. *J Immunol* 1999;**162**:1084–1095.
- Chen SC, Mehrad B, Deng JC, Vassileva G, Mangra DJ, Cook DN, Wiekowski MT, Zlotnik A, Standiford TJ & Lira SA. *J Immunol* 2001;**166**:3362–3368.
- Chen W-T. *J Cell Biol* 1981;**90**:187–200.
- Cheng G, Ueda T, Eda F, Arima M, Yoshida N & Fukuda T. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;**25**:212–218.
- Cheng L, Allore RJ & Richardson PM. *Exper Neurol* 1998;**149**:322–328.
- Cherla RP & Ganju RK. *J Immunol* 2001;**166**:3067–3074.
- Chihara J, Kakazu T, Higashimoto I, Saito N, Honda K, Sannohe S, Kayaba H & Urayama O. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**106** (part 2, suppl.S):S99–S103.
- Chiquet-Ehrismann R. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;**36**:986–990.
- Cho DH, Song HK, Kang HS, Yoon SR, Lee HG, Pyun KH, Lee WJ, Kim YB & Choi I. *Cell Immunol* 2000;**199**:1–7.
- Christofidou-Solomidou M, Nakada MT, Williams J, Muller WA & DeLisser HM. *J Immunol* 1997;**158**:4872–4878.
- Chtanova T & Mackay CR. *Adv Immunol* 2001;**78**:233–266.
- Chtanova T, Kemp RA, Sutherland APR, Ronchese F & Mackay CR. *J Immunol* 2001;**167**:3057–3063.
- Chukwumeka AO, Brown KA, Venn GE & Chambers DJ. *Ann Thorac Surg* 2005;**79**:204–211.
- Chuntharapai A & Kim KJ. *J Immunol* 1995;**155**:2587–2594.
- Chvatchko Y, Hoogewerf AJ, Meyer A, Alouani S, Juillard P, Buser R, Conquet F, Proudfoot AEI, Wells TNC & Power CA. *J Exp Med* 2000;**191**:1755–1763.
- Cicmil M, Thomas JM, Leduc M, Bon C & Gibbins JM. *Blood* 2002;**99**:137–144.
- Cinamon G, Grabovsky V, Winter E, Franitza S, Feigelson S, Shamri R, Dwir O & Alon R. *J Leukoc Biol* 2001a;**69**:860–866.
- Cinamon G, Shinder V & Alon R. *Nat Immunol* 2001b;**2**:515–522.
- Clark RAF. *J Am Acad Dermatol* 1985;**13**:701–725.
- Clark RK, Lee EV, White RF, Jonak ZL, Geuerstein GZ & Barone FC. *Braun Res Bull* 1994;**35**:387–392.
- Clynes R, Maizes JS, Guinamard R, Ono M, Takai T & Ravetch JV. *J Exper Med* 1999;**189**:179–185.
- Cocchi F, Menotti L, Dubreuil P, Lopez M & Campadelli-Fiume G. *J Virol* 2000;**74**:3909–3917.
- Cohen IR. Discrimination and dialogue in the immune system. *Sem Immunol* 2000;**12**:215–219.
- Cohn ZA. *Yale J Biol Med* 1962a;**35**:12–28.
- Cohn ZA. *Yale J Biol Med* 1962b;**35**:29–47.
- Cohnheim J. *Neuere Untersuchungen über die Entzündung*. Hirschwald, Berlin 1873.
- Colantonio L, Iellem A, Sinigaglia F & D'Ambrosio D. *Eur J Immunol* 2002;**32**:3506–3514.
- Colden-Stanfield M & Scanlon M. *Am J Physiol* 2000;**279**:C488–C494.

- Colgan SP, Parkos CA, Delp C, Arnaout MA & Madara JL. *J Cell Biol* 1993;**120**: 785–798.
- Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, Jose PJ & Williams TJ. *J Exper Med* 1995;**182**:1169–1174.
- Collins PD, Weg VB, Faccioli LH, Watson ML, Moqbel R & Williams TJ. *Immunology* 1993;**79**:312–318.
- Constantin G, Majeed M, Giagulli C, Piccio L, Kim JY, Butcher EC & Laudanna O. *Immunity* 2000;**13**:759–769.
- Cook-Mills JM. *Mol Immunol* 2002;**39**:4999–5508.
- Coxon A, Cullere X, Knight S, Sethi S, Waktlin MW, Stavrakis G, Luscinskas FW & Maydas TN. *Immunity* 2001;**14**:693–704.
- Crocker PR & Feizi T. *Curr Opin Struct Biol* 1996;**6**:679–691.
- Crosby JR, Tappan KA, Seifert RA & Bowen-Pope DF. *Am J Pathol* 1999;**154**:1315–1321.
- Crossin KL & Krushel LA. *Dev Dyn* 2000;**218**:260–279.
- Crzeszkiewicz TM, Kirschling DJ, Chen NY & Lau LF. *J Biol Chem* 2001;**276**: 21943–21950.
- Cui P, Tani K, Kitamura H, Okumura Y, Yano M, Inui D, Tamaki T, Sone S & Kido H. *J Leukoc Biol* 2001;**70**:306–312.
- Cunnane G, Doran M & Bresnihan B. *Best Pract Res Clin Rheumat* 2003;**17**:345–363.
- Curfs JHAJ, Meis JFGM & Hoogkamp-Korstanje JAA. *Clin Microbiol Rev* 1997;**10**: 742–780.
- Curnis F, Gasparri A, Sacchi A, Longhi R & Corti A. *Cancer Res* 2004;**64**:565–571.
- Cuvelier SL & Patel KD. *J Exper Med* 2001;**194**:1699–1709.
- D'Ambrosio D, Albanesi C, Lang R, Girolomoni G, Sinigaglia F & Laudanna C. *J Immunol* 2002;**169**:2302–2312.
- D'Ambrosio D, Lellem A, Colantonio L, Clissi B, Pardi R & Sinigaglia F. *Immunol Today* 2000;**21**:183–186.
- D'Ambrosio D, Panina-Bordignon P & Sinigaglia F. *J Immunol Meth* 2003;**273**:3–13.
- D'Arrigo C, Candal-Couto JJ, Greer M, Veale DJ & Woof JM. *Clin Exper Immunol* 1995;**100**:173–179.
- Dabbagh K, Xiao Y, Smith C, Stepick-Biek P, Kim SG, Lamm WJ, Liggitt DH & Lewis DB. *J Immunol* 2000;**165**:3481–3422.
- Damås JK, Aukrust P, Ueland T, Odgaard A, Elken HG, Gullestad L, Sejersted OM & Christiansen G. *Basic Res Cardiol* 2001a;**96**:345–352.
- Damås JK, Gullestad L, Aass H, Simonsen S, Fjeld JG, Wikeby L, Ueland T, Eiken HG, Froland SS & Aukrust P. *J Am Coll Cardiol* 2001b;**38**:187–193.
- Dangerfield J, Larbi KY, Huang M-T, Dewar A & Nourshargh S. *J Exper Med* 2002;**196**: 1201–1211.
- Daniel L, Bouvier C, Chetaille B, Gouvernet J, Luccioni A, Rossi D, Lechevallier E, Muracciole X, Coulange C & Figarella-Branger D. *Hum Pathol* 2003;**34**:528–532.
- Darash-Yahana M, Pikarsky E, Abramovitch R, Zeira E, Pal B, Karplus R, Beider K, Avniel S, Kasem S, Galun E & Peled A. *FASEB J* 2004;**18**:1240–1242.
- Das A, Mazumder S & Duttagupta S. *Ind J Biochem Biophys* 1989;**26**:249–253.
- Dawson TC, Meck MA, Kuziel WA, Henderson F & Maeda N. *Am J Pathol* 2000;**156**: 1951–1959.

- De Boer WI, Sont JK, van Schadewijk A, Stolk J, van Krieken JH & Hiemstra PS. *J Pathol* 2000;**190**:619–626.
- De Graaf JH, Tamminga RYJ, Kamps WA & Timens W. *Am J Pathol* 1995;**147**:1161–1171.
- De Kozak Y, Sainte-Laudy J, Benveniste J & Faure J-P. *Eur J Immunol* 1981;**11**:612–617.
- DeForge LE, Preston AM, Takeuchi E, Kenney J, Boxer LA & Remick DG. *J Biol Chem* 1993;**268**:25568–25576.
- del Zoppo GJ & Hallenbeck JM. *Thromb Res* 2000;**98**:V73–V81.
- Dellacasagrande J, Ghigo E, Hammami SMF, Toman R, Raoult D, Capo C & Mege JL. *Infect Immun* 2000;**68**:5673–5678.
- Delong TG & Simmons RL. *Arch Surg* 1982;**117**:123–129.
- Den Haan JMM & Bevan MJ. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000;**97**:12950–12952.
- Dent G, Hadjicharalambous C, Yoshikawa T, Handy RLC, Powell J, Anderson IK, Louis R, Davies DE & Djukanovic R. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:1110–1117.
- Derian CK, Santulli RJ, Rao PE, Solomon HF & Barrett JA. *J Immunol* 1995;**154**:308–317.
- DeVries ME, Hosiawa KA, Caneron CM, Bosinger SE, Persad D, Kelvin AA, Coombs JC, Wang H, Zhong R, Cameron MJ & Kelvin DJ. *Sem Immunol* 2003;**15**:33–48.
- Diacovo TG, Roth SJ, Buccola JM, Bainton DF & Springer TA. *Blood* 1996;**88**:146–157.
- Didsbury JR, Uhing RJ, Tomhave E, Gerard C, Gerard N & Snyderman R. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;**88**:11564–11568.
- Dinarelli A. *Methods* 1999;**19**:121–132.
- Ding ZM, Bebensee JE, Simon SI, Lu H, Perrard JL, Bullard DC, Dai XY, Bromley SK, Dustin ML, Entman ML, Smith CW & Ballantyne CM. *J Immunol* 1999;**163**:5029–5038.
- Ding ZQ, Issekutz TB, Downey GP & Waddell TK. *Blood* 2003;**101**:4245–4252.
- Ding ZQ, Xiong K & Issekutz TB. Regulation of chemokine-induced transendothelial migration of T lymphocytes by endothelial activation:differential effects on naive and memory T cells. *J Leukoc Biol* 2000;**67**:825–833.
- Dirkx AEM, Oude Egbrink MGA, Kuijpers MJE, van der Niet ST, Heijnen VVT, Boumeter Steege JCA, Wagstaff J & Griffioen AW. *Cancer Res* 2003;**63**:2322–2329.
- DiScipio R, Daffern P, Jagels MA, Broide DH & Sriramao P. *J Immunol* 1999;**162**:1127–1136.
- DiScipio RG, Daffern PJ, Schraufstatter IU & Sriramarao P. *J Immunol* 1998;**160**:4057–4066.
- DiVietro JA, Smith MJ, Petruzelli L, Larson RS & Lawrence MB. *J Immunol* 2001;**167**:4017–4025.
- Dobrzanski MJ, Reome JB, Hollenbaugh JA & Dutton RW. *J Immunol* 2004;**172**:1380–1390.
- Doerschuk CM, Winn RK, Coxson HO & Harlan JM. *J Immunol* 1990;**145**:2327–2333.
- Domachowske JB, Bonville CA, Easton AJ & Rosenberg HF. *J Infect Dis* 2002;**186**:8–14.
- Donabedian H & Gallin JI. *J Immunol* 1981;**127**:839–844.
- Dorner BG, Steinbach S, Hüser MB, Kroczeck RA & Scheffold A. *J Immunol Meth* 2003;**274**:83–91.
- Dorovini-Zis K, Bowman PD & Prameya R. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992;**51**:194–205.
- Douglas IS, Leff AR & Sperling AI. *J Immunol* 2000;**164**:3385–3391.
- Doyle NA, Bhagwan SD, Meek BB, Kutkoski GJ, Steeber DA, Tedder TF & Doerschuk CM. *J Clin Invest* 1997;**99**:526–533.
- Dransfield I, Buckle A-M, Savill JS, McDowall A, Haslett C & Hogg N. *J Immunol* 1994;**153**:1254–1263.

- Drefßler J, Bachmann L, Strejc P, Koch R & Müller E. *Forensic Sci Internat* 2000;**113**: 173–176.
- Driessen C, Lennon-Dumenil AM & Ploegh HL. *Eur J Immunol* 2001;**31**:1592–1601.
- Du B, Pan J, Chen D. et al. *Chin Med J (Engl)* 2003 ;**116**:538–542.
- Duan ZX, Zhu PF & Jiang JX. *Chin J Traumatol* 2005;**8**:60–64.
- Dubois B, Massacrier C & Caux C. *J Leukoc Biol* 2001;**70**:633–641.
- Dulkys Y, Kluthe C, Buschermohle T, Barg I, Knoss S, Karpp A, Proudfoot AE & Elsner J. *J Immunol* 2001a;**167**:3443–3453.
- Dulkys Y, Schramm G, Kimming D, Knoss S, Weyergraf A, Kapp A & Elsner J. *J Invest Dermatol* 2001b;**116**:498–505.
- Dunican A, Grutkoski P, Leuenroth S, Ayala A & Simms HH. *J Surg Res* 2000;**90**:32–38.
- Duran-Reynals F. *Bact Rev* 1942;**6**:197–252.
- Dustin ML & Springer TA. *J Cell Biol* 1988;**107**:321–331.
- Dustin ML & Springer TA. *Nature* 1989;**341**:619–624.
- Dwir O, Kansas GS & Alon R. *J Cell Biol* 2001;**155**:145–156.
- Dyson M, Young S, Pendle L, Webster DF & Lang SM. *J Invest Dermatol* 1988;**91**: 434–439.
- Ebert LM & McColl SR. *J Immunol* 2002;**168**:65–72.
- Ebisawa M, Yamada T, Bickel C, Klunk D & Schleimer RP. *J Immunol* 1994;**153**: 2153–2160.
- Ebisuno Y, Tanaka T, Kanemitsu N, Kanda H, Yamaguchi K, Kaisho T, Akira S & Miyasaka M. *J Immunol* 2003;**171**:1642–1646.
- Edens HA & Parkos CA. *Adv Drug Deliv Rev* 2000;**41**:315–328.
- Edwards BS, Curry MS, Tsuji H, Brown D, Larson RS & Sklar LA. *J Immunol* 2000;**165**: 404–410.
- Egerer K, Hertzler J, Feist E, Albrecht A, Rudolph PE, Dörner T & Brumester GR. *Arthr Rheum* 2003;**49**:546–548.
- Ehlers MR. *Micr Infect* 2000;**2**:289–294.
- Ehrhardt C, Kneuer C & Bakowsky U. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;**56**:527–549.
- Eikelenboom MJ, Killestein J, Izeboud T, Kalkers NF, Baars PA, van Lier RA, Barkhof F, Uitdehaag BM & Polman CH. *J Neuroimmunol* 2005;**158**:222–230.
- Eikemo H, Sellevold OF & Videm V. *Ann Thorac Surg* 2004;**77**:214–219.
- Eliceiri B & Cheresh DA. *Curr Opin Cell Biol* 2001;**13**:563–568.
- Elliott VD, Tebbey PW, Pruharski KS, Sheurer CA, Laughlin TS & Hancock GE. *J Med Virol* 2004;**73**:300–308.
- Elsner J, Dulkys Y, KimmIg-D, Wells TNC, Proudfoot AEI & Kapp A. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;**124**:227–229.
- Elwood W, Barnes PJ & Chung KF. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;**99**:91–97.
- Eng LF & Lee YL. *Neurochem Res* 2003;**28**:95–100.
- English D, Roloff JS & Lukens JN. *J Immunol* 1981;**126**:165–171.
- Erdmann I, Scheidegger EP, Koch FK, Heinzerling L, Odermatt B, Burg G, Lowe JB & Kundlg-TM. *J Immunol* 2002;**168**:2139–2146.
- Erdmann SM, Heussen N, Moll-Slodowy S, Merk HF & Sachs B. *Clin Exper Allergy* 2003;**33**:607–614.
- Ertürk M, Jennings R, Oxley KM & Hastings MJ. *Med Microbiol Immunol* 1989;**178**: 199–209.

- Etter H, Althaus R, Eugster HP, Santamaria-Babi LF, Weber L & Moser R. *Cytokine* 1998;**10**:395–403.
- Eue I, Pietz B, Storck J, Klempt M & Sorg C. *Int Immunol* 2000;**12**:1593–1604.
- Evans CH, Ghivizzani SC, Herndon JH, Wasko MC, Reinecke J, Wehling P & Robbins PD. *Clin Orthop* 2000;**379** (suppl.):S300–S307.
- Fadok VA & Chimini G. *Sem Immunol* 2001;**13**:365–372.
- Fagarasan S & Honjo T. *Science* 2000;**290**:89–92.
- Faggioni R, Cattley RC, Guo J, Flores S, Brown H, Qi MY, Yin SM, Hill D, Scully S, Chen C, Brankow D, Lewis J, Baikalov C, Yamane H, Meng T, Martin F, Hu S, Boone T & Senaldi G. *J Immunol* 2001;**167**:5913–5920.
- Faissner A, Götz B, Joeester A, Wigger F, Scholze A & Schütte K. *Sem Neurosci* 1996;**8**:347–356.
- Faist E, Baue AE, Dittmer H. *J Trauma* 1983;**23**:775–787.
- Fällman M, Andersson R & Andersson T. *J Immunol* 1993;**151**:330–338.
- Fan J, Marshall JC, Jimenez M, Shek PN, Zagorski J & Rotstein OD. *J Immunol* 1998;**161**:440–447.
- Faraday N, Scharpf RB, Dodd-O JM, Martinez EA, Rosenfeld BA & Dorman T. *Anesthesiology* 2001;**94**:145–151.
- Faries MB, Bedrosian I, Xu SW, Koski G, Roros JG, Moise MA, Nguyen HQ, Engels FHC, Cohen PA & Czerniecki BJ. *Blood* 2001;**98**:2489–2497.
- Farrell DH & Al-Mondhry HA. *Biochemistry* 1997;**36**:1123–1128.
- Faveeuw C, Preece G & Ager A. *Blood* 2001;**98**:688–695.
- Fazeli S & Walsh FS. *Sem Neurosci* 1996;**8**:367–377.
- Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, Rutgeerts S, Schreiber S, Wild G, Hanauer SB, Kilian A, Cohard M, LeBeaut A & Feagan B. *Gastroenterology* 2000;**119**:1473–1482.
- Feinberg MB & Silvestri G. *Nature Immunol* 2002;**3**:215–217.
- Feng XD, Tonnesen MG, Peerchke EIB & Ghebrehiwet B. *J Immunol* 2002;**168**:2441–2448.
- Feniger-Barish P, Belkin D, Zaslaver A, Gai S, Dori M, Ran M & Ben-Baruch. *Blood* 2000;**95**:1551–1559.
- Fernvik E, Lundahl J & Hallden G. *Inflammation* 2000;**24**:73–87.
- Ferrario F & Rastaldi MP. *Nephrol Dial Transplant* 1999;**14**:1627–1631.
- Ferrero E, Bondanza A, Leone BE, Manici S, Poggi A & Zocchi MR. *J Immunol* 1998;**160**:2675–2683.
- Fife BT, Kennedy KJ, Paniagua MC, Lukacs NW, Kunkel SL, Luster AD & Karpus WJ. *J Immunol* 2001;**166**:7617–7624.
- Figarella-Branger D, Civatte M, Bartoli C & Pellisier J-F. *Muscle Nerve* 2003;**28**:659–682.
- Figdor CG, van Kooyk Y & Keizer GD. *Immunol Today* 1990;**11**:277–280.
- Finke D & Acha-Orbea H. *Eur J Immunol* 2001;**31**:2603–2611.
- Finlay-Jones JJ, Hart PH, Spencer LK, Kenny PA & McDonald PJ. *J Med Microbiol* 1991;**34**:73–81.
- Fishelson Z, Attali G & Mevorach D. *Mol Immunol* 2001;**38**:207–219.
- Fitch JC, Rollins S, Matis L, Alford B, Aranki S, Collard CD, Dewar M, Elefteriades J, Hines R, Kopf G, Kraker P, Li L, O'Hara R, Rinder C, Rinder H, Shaw R, Smith B, Stahl G & Sherman SK. *Circulation* 1999;**100**:2499–2506.
- Fitzhugh DJ, Naik S, Caughman SW & Hwang ST. *J Immunol* 2000;**165**:6677–6681.

- Fleischmajer R, Utani A, MacDonald ED, Perlish JS, Pan TC, Chu ML, Nomizu M, Ninomiya Y & Yamada Y. *J Cell Sci* 1998;**111**:1929–1940.
- Flick MJ, Du XL, Witte DP, Jiroušková M, Soloviev DA, Busuttill SJ, Plow EF & Degen JL. *J Clin Invest* 2004;**113**:1596–1606.
- Forlow SB & Ley K. *Am J Physiol* 2001;**280**:H634–H641.
- Fossati G, Moots RJ, Bucknail RC & Edwards SW. *Arthr Rheum* 2002b;**46**:1351–1361.
- Foster AP & Cunningham FM. *Am J Vet Res* 1998;**59**:1153–1159.
- Foster PS, Mould AW, Yang M, Mackenzie J, Mattes J, Hogan SP, Mahalingam S, Mckenzie ANJ, Rothenberg ME, Young IG, Matthaei KI & Webb DC. *Immunol Rev* 2001;**179**:173–181.
- Foxman EF, Campbell JJ & Butcher EC. *J Cell Biol* 1997;**139**:1349–1360.
- Foxman EF, Kunkel EJ & Butcher EC. *J Cell Biol* 1999;**147**:577–587.
- Foy DS & Ley K. *Microvasc Res* 2000;**60**:249–260.
- Franitz S, Alon R & Lider O. *J Immunol Meth* 1999;**225**:9–25.
- Franitz S, Grabovsky V, Wald O, Wiess I, Beider K, Dagan M, Darash-Yahana, Nagler A Brocke S, Galun E, Alon R & Peled A. *Eur J Immunol* 2004;**34**:1333–1341.
- Franitz S, Hershkovitz R, Kam N, Lichtenstein N, Vaday GG, Alon R & Lider O. *J Immunol* 2000;**165**:2738–2747.
- Franke G, Freihorst J, Steinmüller C, Verhagen W, Hockertz S & Lohmann-Matthes M-L. *J Immunol Meth* 1994;**174**:173–184.
- Fratlicelli A, Serrano CV, Bochner BS, Capogrossi MC & Zweier JL. *Biochim Biophys Acta* 1996;**131**:251–259.
- Frenette PS, Denis CV, Weiss L, Jurk K, Subbarao S, Kehrel B, Hartwig-JH, Vestweber D & Wagner DD. *J Exper Med* 2000;**191**:1413–1422.
- Frenette PS, Johnson RC, Hynes RO & Wagner DD. *Curr Opin Cell Biol* 1997;**9**:701–706.
- Frohlich D, Spertini O & Moser R. *Blood* 1998;**91**:2558–2564.
- Frydas S, Rallis T, Theodorides I, Patsikas MN, Trakatellis C, Di Gioacchino M & Felaco M. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2000;**13**:21–26.
- Fuchs AC, Granowitz EV, Shapiro L, Vannier E, Lonnemann G, Angel JB, Kennedy JS, Rabson AR, Radwanski E, Affrime MB, Cutler DL, Grint PC & Dinarello CA. *J Clin Immunol* 1996;**16**:291–303.
- Fulton SA, Martin TD, Redline RW & Boom WH. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;**22**:333–343.
- Furumoto K, Soares L, Engelman EG & Merad M. *J Clin Invest* 2004;**113**:774–783.
- Furuta E, Yamaguchi K & Shimozaawa A. *Dokkyo J Med Sci* 1991;**18**:1–15.
- Gailit J & Clark RAF. *J Invest Dermatol* 1996;**106**:102–108.
- Galandiuk S, Appel S, Pletsch J, Oldfather J & Polk HC. *Clin Exp Immunol* 1992;**89**:390–394.
- Galligan CL, Matsuyama W, Matsukawa A, Mizuta H, Hodge DR, Howard OM & Yoshimura T. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:1806–1814.
- Gamelli RL, He L-K, Liu H & Ricken JD. *J Trauma* 1998;**44**:469–474.
- Gao B, Curtis TM, Blumenstock FA, Minnear FL & Saba TM. *J Cell Sci* 2000;**113**:247–257.
- Gao JX & Issekutz AC. *Immunology* 1996;**88**:463–470.
- Garnotel R, Rittié L, Poitevin S, Monboisse JC, Nguyen P, Potron G, Maquart F-X, Randoux A & Gillery P. *J Immunol* 2000;**164**:5928–5934.

- Gascoigne MH, Holland K, Page CP, Shock A, Robinson M, Foulkes R & Gozzard N. *Pulm Pharmacol Ther* 2003;**16**:279–285.
- Gautam N, Hedqvist P & Lindbom L. *Br J Pharmacol* 1998;**125**:1109–1114.
- Gautam N, Herwald H, Hedqvist P & Lindbom L. *J Exp Med* 2000;**191**:1829–1839.
- Gauvreau GM, Watson RM & O'Byrne PM. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:640–647.
- Gear ARL & Camerini D. *Microcirculation* 2003;**10**:335–350.
- Geberhiwot T, Ingerpuu S, Pedraza C, Neira M, Lehto U, Virtanen I, Korttesmaa J, Tryggvason K, Engvall E & Patarroyo M. *Exp Cell Res* 1999;**253**:723–732.
- Geginat J, Sallusto F & Lanzavecchia A. *J Exp Med* 2001;**194**:1711–1719.
- Geijtenbeek TB, Torensma R, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Adema GJ, van Kooyk Y & Figdor CG. *Cell* 2000;**100**:575–585.
- Gerritsen WB, Asin J, Zanen P, van den Bosch JM & Haas FJ. *Respir Med* 2005;**99**:84–90.
- Gerszten RE, Friederich EB, Matsui T, Hung RR, Li L, Force T & Rosenzweig-A. *J Biol Chem* 2001;**276**:26846–26851.
- Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, Toshida M, Ding HA, Gimbrone MA, Luster AD, Lusinskas FW & Rosenzweig-A. *Nature* 1999;**398**:718–723.
- Ghilardi G, Biondi ML, La Torre A, Battaglioli L & Scorza R. *Clin Chem* 2005;**51**:452–455.
- Ghoreschi K & Röcken M. *Trends Mol Med* 2002;**9**:331–338.
- Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, Dugas M, Mailhammer R, van Eden W, van der Zee R, Briedermann T, Prinz J, Mack M, Mrowietz U, Christophers E, Schlöndorff D, Plewig-G, Sanser CA & Röcken M. *Nat Med* 2002;**9**:40–46.
- Ghosh S. *Expert Opin Biol Ther* 2003;**3**:995–1000.
- Gibson KA, Kumar RK, Tedla N, Goris-Graham I & McNeil HP. *J Rheumatol* 2000;**27**:2754–2760.
- Giembycz MA & Lindsay MA. *Pharmacol Rev* 1999;**51**:213–339.
- Gillitzer R & Goebeler M. *J Leukoc Biol* 2001;**69**:513–521.
- Gimbrone MA, Obin MS, Brock AF, Luis EA, Hass PE, Hebert CA, Yip YK, Leung DW, Lowe DG, Kohr WJ, Darbonne WC, Bechtol KB & Baker JB. *Science* 1989;**246**:1601–1603.
- Glabinski AR, Balasingam V, Tani M, Kunkel SL, Strieter RM, Yong VW & Ransohoff RM. *J Immunol* 1996;**156**:4363–4368.
- Glass WG & Lane TE. *J Virol* 2003;**77**:191–198.
- Gniadek P, Aktas O, Wandinger K-P, Bellmann-Strobl J, Wengert O, Weber A, von Wussow P, Obert H-J & Zipp F. *J Neuroimmunol* 2003;**137**:187–196.
- Goda S, Imai T, Yoshie O, Yoneda O, Inoue H, Nagano Y, Okazaki T, Imai H, Bloom ET, Domae N & Umehara H. *J Immunol* 2000;**164**:4313–4320.
- Goebeler M, Trautmann A, Voss A, Brocker EB, Toksoy A & Gillitzer R. *Am J Pathol* 2001;**158**:431–440.
- Goldfinger LE, Stack MS & Jones JC. *J Cell Biol* 1998;**141**:255–265.
- Gollnick SO, Evans SS, Baumann H, Owczarczak B, Maier P, Vaughan L, Wang WC, Unger E & Henderson BW. *Br J Cancer* 2003;**88**:1772–1779.
- Goncalves AS & Appelberg R. *Scand J Immunol* 2000;**51**:485–490.
- Gong Y, Sun X, Huo L, Wiley E L & Rao M S (2004). *Histopathology* 2005;**46**:24–30.
- Gonzalo JA, Lloyd CM, Wen D, Albar JP, Wells TN, Proudfoot A, Martinez AC, Dirf M, Bjerke T, Coyle AJ & Gutierrez-Ramos JC. *J Exper Med* 1998;**188**:157–167.

- Gonzalo JA, Pan Y, Lloyd CM, Jia G-Q, Yu G, Dussault B, Powers CA, Proudfoot AE, Coyle AJ, Gearing D & Gutierrez-Ramos J-C. *J Immunol* 1999;**163**:403–411.
- Gopalan PK, Burns AR, Simon SI, Sparks S, McIntire LV & Smith CW. *J Leukoc Biol* 2000;**68**:47–57.
- Gordon JR. *Cell Immunol* 2000;**201**:42–49.
- Gormley SMC, Armstrong MA, McMurray TJ & McBride WT. *Cytokine* 2003;**22**:149–155.
- Goto S, Ichikawa N, Lee M, Goto M, Sakai H, Kim JJ, Yoshida M, Handa M, Ikeda Y & Handa S. *Internat Angiol* 2000;**19**:147–151.
- Goulvestre C, Batteux F & Charreire J. *Eur J Immunol* 2002;**32**:3435–3442.
- Gounni AS, Lamkhioed B, Koussih L, Ra C, Renzi PM & Hamid Q. *FASEB J* 2001;**15**:940–949.
- Grabovsky V, Dwir O & Alon R. *J Biol Chem* 2002;**277**:20640–20650.
- Grabovsky V, Feigelson S, Chen C, Bleijs DA, Peled A, Cinamon G, Baleux F, Arenzana-Seisdedos F, Lapidot T, van Kooyk Y, Lobb RR & Alon R. *J Exp Med* 2000;**192**:495–505.
- Grakoui A, Bromley SK, Sumen C, Davis MM, Shaw AS, Allen PM & Dustin ML. *Science* 1999;**285**:221–227.
- Granger DN & Kubes P. *J Leuk Biol* 1994;**55**:662–675.
- Grant AJ, Lalor PF, Hubscher SC, Briskin A & Adama DH. *Hepatology* 2001;**33**:1065–1072.
- Granucchi F & Riccardi-Castagnoli P. *Curr Opin Microbiol* 2003;**6**:72–76.
- Gratchev A, Schledzewski K, Guillot P & Goerdts S. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;**14**:272–279.
- Grayson MH, Hotchkiss RS, Karl IE, Holtzman MJ & Chaplin DD. *Am J Physiol* 2003;**284**:H2213–H2226.
- Greaves DR & Schall TJ. *Micr Infect* 2000;**2**:331–336.
- Gregoire M, Ligeza-Poisson C, Juge-Morineau N & Spisek R. *Vaccine* 2003;**21**:791–794.
- Greisman SE & Hornick RB. *J Immunol* 1972;**109**:1210–1222.
- Grellner W, Georg T & Wilske J. *Forensic Sci Internat* 2000;**113**:251–264.
- Grevers G & Sturm C. *Laryngo-Rhino-Otolog* 1997;**76**:398–404.
- Grimshaw MJ & Balkwill FR. *Eur J Immunol* 2001;**31**:480–489.
- Grinell F, Ho CH & Wsocki A. *J Invest Dermatol* 1992;**98**:410–416.
- Gris D, Marsh DR, Oatway MA, Chen YH, Hamilton EF, Dekaban GA & Weaver LC. *J Neorosci* 2004;**24**:4043–4051.
- Gross PL, Merrill-Skoloff G, Aab M, Croce K, Ware J, Ruggeri ZM, Furie BC & Furie B. *Blood* 2000;**96**:3507.
- Grousson J, Concha M, Schmitt D & Peguet-Navarro J. *Arch Dermatol Res* 1998;**290**:325–330.
- Grumet M & Sakurai T. *Sem Neurosci* 1996;**8**:379–289.
- Grunberg K, Sharon RF, Hiltermann TJH, Brahim JJ, Dick EC, Sterk PJ & van Krieken JHJM. *Clin Exp Allergy* 2000;**30**:1015–1023.
- Grzeszkiewicz TM, Kirschling DJ, Chen N & Lau LF. *J Biol Chem* 2001;**276**:21943–21950.
- Gudewicz P, Frewin MB, Heinel LA & Minnear FL. *J Leukoc Biol* 1994;**55**:423–429.
- Guermontprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Théry C & Amigorena S. *Annu Rev Immunol* 2002;**20**:621–667.
- Gumina RJ, El Schultz J, Yao Z, Kenny D, Warltier DC, Newman PJ & Gross GJ. *Circulation* 1996;**94**:3327–3333.

- Günther C, Bello-Fernandez C, Kopp T, Kund J, Carballido-Perrig-N, Hinteregger S, Fassl S, Schwärzler C, Lametschwandtner G, Stingl G, Biedermann T & Carballido JM. *J Immunol* 2005;**174**:1723–1728.
- Guo J, Stolina M, Bready JV, Yin S, Horan T, Yoshinaga SK & Senaldi G. *J Immunol* 2001;**166**:5578–5584.
- Guo J, Van Eck M, Twisk J, Maeda N, Benson GM, Groot PHE & Van Berkel TJC. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;**23**:447–453.
- Gupta A, Deshpande CG & Badve S. *Cancer* 2003;**97**:2341–2347.
- Gurbel PA & Serebruany VL. *J Thromb Thrombolys* 2000;**10**:217–220.
- Gutierrez-Ramos JC, Lloyd C & Gonzalo JA. *Immunol Today* 1999;**20**:500–504.
- Hafez FM, Hassab H, Morad Z & Farag EA. *Br J Biomed Sci* 2003;**60**:149–154.
- Hafezi-Mofhadam A, Thomas KL, Prorock AJ, Huo YQ & Ley L. *J Exp Med* 2001;**193**: 863–872.
- Hakkinen L, Hildebrand HC, Berndt A, Kosmehl H & Larjava H. *J Histochem Cytochem* 2000;**48**:985–998.
- Hallwirth U, Pomberger G, Zaknun D, Szepefalusi Z, Horcher E, Pollak A, Roth E & Spittler. *Early Hum Devel* 2002;**67**:1–9.
- Hammer MC, Baltch AL, Sutphen NT, Smith RP & Conroy JV. *J Lab Clin Med* 1981;**98**: 938–948.
- Han J-Y, Kim HS, Lee SH, Park WS, Lee JY & Yoo NJ. *Lung Cancer* 2003;**41**:65–70.
- Hanazawa T, Antuni JD, Kharitonov SA & Barnes PJ. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**105**: 58–64.
- Hansen TK, Hansen PS, Nørgaard A, Nielsen H, Lee A & Andersen LP. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001;**30**:187–195.
- Hapartzoumian T, Tedla N, Rosen D, Wakefield D & Lloyd A. *Blood* 2000;**96**:A658 (#490.11).
- Haraldsen G, Kvale D, Lien B, Farstad IN & Brandzaeg P. *J Immunol* 1996;**156**:2558–2565.
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**: 396–402.
- Harding CV, Ramachandra L & Wick MJ. *Curr Opin Immunol* 2003;**15**:112–119.
- Haritopoulos KN, Lazaris AC, Kavantzias N, Tseleni-Balafouta S, Thomopoulou G & Aroni K. *Acta Path Micr Immunol Scand* 2003;**111**:421–429.
- Harlan JM. *Blood* 1985;**65**:513–525.
- Hart PH, Jones CA & Finlay-Jones JJ. *Clin Exp Immunol* 1992;**88**:484–491.
- Haskell CA, Cleary MD & Charo IF. *J Biol Chem* 2000;**275**:34183–34189.
- Hatakeyama M, Imaizumi T, Tamo W, Yamashita K, Yoshida H, Fukuda I & Satoh K. *Inflammation* 2004;**28**:7–13.
- Hayashi M, Tsang S & Schellenberg RR. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159** (suppl. S);A746.
- Hayday A & Viney JL. *Science* 2000;**290**:97–100.
- Hazlehurst LA, Landowski TH & Dalton WS. *Oncogene* 2003;**22**:7396–7402.
- Heales SJR, Bolaños JP, Stewart VC, Brookes PS, Land JM & Clark JB. *Biochem Biophys Acta* 1999;**1410**:215–228.
- Heath WR & Carbone FR. *Annu Rev Immunol* 2001;**19**:47–64.
- Heidenreich S. *J Leukoc Biol* 1999;**65**:737–743.
- Heller A, Schmeck J, Heller S, Phan H, Nebe T, Urbaschek R & Koch T. *Crit Care Med* 2000;**28**:1515–1521.

- Henderson P, Poole S & Wilson M. *Immunopharmacology* 1996;**35**:1–21.
- Hendey B, Lawson M, Marcantonio EE & Maxfield FR. *Blood* 1996;**87**:2038–2048.
- Henz BM, Maurer M, Lippert U, Worm M & Babina M. *Exp Dermatol* 2001;**10**:1–10.
- Hermard P, Huet M, Callebaut I, Gane P, Ihanus E, Gahmberg CG, Cartron JP & Bailly P. *J Biol Chem* 2000;**275**:26002–26010.
- Herz U, Ruckert R, Wollenhaupt K, Tschernig-T, Nauhaus-Steinmetz U, Pabst R & Renz H. *Eur J Immunol* 1999;**29**:1021–1031.
- Hessle C, Andersson B & Wold AE. *Infect Immun* 2000;**68**:3581–3586.
- Heyman B. *Annu Rev Immunol* 2000;**18**:709–737.
- Hickey MJ. *Clin Sci* 2001;**100**:1–12.
- Hietbrink F, Koenderman L, Rijkers G. et al. *World J Emerg Surg* 2006a ;**1**:15.
- Hietbrink F, Oudijk EJ, Braams R et al. *Shock* 2006b;**26**:558–564.
- Hill N & Sarvetnick N. *Curr Opin Immunol* 2002;**14**:791–797.
- Hintermann E, Bilban M, Sharabi A & Quaranta V. *J Cell Biol* 2001;**153**:465–478.
- Hirasawa N, Watanabe M, Mue S, Watanabe K, Tsurufuji S & Ohuchi K. *Inflammation* 1992;**16**:187–196.
- Hirashima M. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;**122** (suppl.1):6–9.
- Hisano T, Namba T, Hashiguchi-Ikeda M, Ito T, Hirota K & Fukuda K. *J Anesth.* 2005;**19**:1–6.
- Hobden JA, Masinick-McClellan S, Barrett RP, Bark KS & Hazlett LD. *Infect Immun* 1999;**67**:972–975.
- Hofman P, Le Negrate G, Mograbi B, Hofman V, Brest P, Alliana-Schmid A, Flatau G, Boquet P & Rossi B. *J Leukoc Biol* 2000;**68**:522–528.
- Holly SP, Larson MK & Parise LV. *Exp Cell Res* 2000;**261**:69–74.
- Holzheimer RG, Gross J, Schein M. *Shock* 1999;**11**:305–309.
- Holzmann B, McIntyre BW & Weissman IL. *Cell* 1989;**56**:37–46.
- Homey B & Zlotnik A. *Curr Opin Immunol* 1999;**11**:626–634.
- Hoover L, Bochicchio GV, Napolitano LM et al. *J Trauma* 2006;**62**:310–316.
- Hopkins WJ, Gendron-Fitzpatrick A, Balish E & Uehling DT. *Infect Immun* 1998;**66**:2798–2802.
- Horn NA, Anastase DM, Hecker KE, Baumert JH, Robitzsch T & Rossaint R. *Anesth Analg* 2005;**100**:520–526.
- Hoshino M, Nakagawa T, Sano Y & Hirai K. *Allergy* 2005;**60**:317–322.
- Hoskin DW. *Mod Asp Immunobiol* 2000;**1**:136–139.
- Hsu HS. *Microb Rev* 1989;**53**:390–409.
- Huang GT-J, Eckmann L, Savidge TC & Kagnoff MF. *J Clin Invest* 1996;**98**:572–583.
- Hubbard AK & Giardina C. *Inflammation* 2000;**24**:115–125.
- Hubbard AK & Rothlein R. *Free Rad Biol Med* 2000;**28**:1379–1386.
- Hughes BJ, Hollers JC, Croskett-Torabi E & Smith CW. *J Clin Invest* 1992;**90**:1687–1696.
- Hughes PE, Diaz-Gonzales F, Leong L, Wu C, McDonald JA, Shattil SJ & Ginsberg MH. *J Biol Chem* 1996;**271**:6571–6574.
- Huo YO, Hafgezi-Moghadam A & Ley K. *Circ Res* 2000;**87**:163–159.
- Huo YQ, Weber C, Forlow SB, Sperandio M, Thatte J, Mack M, Jung S, Littman DR & Key K. *J Clin Invest* 2001;**108**:1307–1314.
- Hynes RO. *Cell* 1987;**48**:549–554.

- Hynes RO. *Trends Cell Biol* 1999;**9**:M33–M37.
- Iivanainen E, Kähäri V-M, Heino J & Elenius K. *Micr Res Techn* 2003;**60**:13–22.
- Iking-Konert C, Vogt S, Radsak M, Wagner C, Hansch GM & Andrassy K. *Kidney Internat* 2001;**69**:2247–2267.
- Ilavská S, Jahnová E, Tulinská J, Horváthová M, Dušinská M, Wsolová L, Kyrtopoulos SA & Fuortes L. *Toxicology* 2005;**206**:299–308.
- Imhof BA & Dunon D. *Horm Metab Res* 1997;**29**:614–621.
- Imhof BA, Weerasinghe D, Brown EJ, Lindberg FP, Hammel P, Piali L, Dessing M & Gisler R. *Eur J Immunol* 1997;**27**:3242–3252.
- International Union of Immunological Societies/World Health Organization Subcommittee on Chemokine Nomenclature. Chemokine/chemokine receptor nomenclature. *J Leukoc Biol* 2001;**70**:465–466.
- Irkes M & Bozkurt B. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;**3**:352–357.
- Issekutz AC & Movat HZ. *Lab Invest* 1980;**42**:310–317.
- Issekutz AC, Rowter D & Springer TA. *J Leukoc Biol* 1999;**65**:117–126.
- Issekutz B. *J Immunol* 1991;**147**:4178–4184.
- Issekutz TB, Miyasaka M & Issekutz AC. *J. Exper Med* 1996;**183**:2175–2184.
- Issekutz TB. *Am J Pathol* 1993;**143**:1286–1293.
- Iwamoto I, Nakajima H, Endo H & Yoshida S. *J Exp Med* 1993;**177**:573–576.
- Iwasaka H, Noguchi T. *Nippon Rinsho* 2004 ;**62**:2237–2243. Lauw FN, ten Hove T, Dekkers PE. et al. *Infect Immun* 2000 ;**68**:1014–1018.
- Jaakkola P, Kontusaari S, Kauppi T, Määttä A & Jalkanen M. *FASEB J* 1998;**12**:959–969.
- Jacobi HH, Poulsen LK, Reimert CM, Skov PS, Ulfgren AK, Jones I, Elfman LB, Malling HJ & Mygind N. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;**116**:53–59.
- Jaeschke H & Smith CW. *J Leukoc Biol* 1997;**61**:647–653.
- Jagels MA, Daffern PJ & Hugli TE. *Immunopharmacology* 2000;**46**:209–222.
- Jagels MA, Daffern PJ, Zuraw BL & Hugli TE. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;**21**:418–427.
- Janetopoulos C, Jin T & Devreotes P. *Science* 2001;**291**:2408–2411.
- Jansen A, Homodelarche F, Hooijkaas Hm Leenen PJ, Dardenne M & Drexhage HA. *Diabetes* 1994;**43**:667–675.
- Janson C, Ludviksdottir D, Gunnbjornsdottir M, Bjornsson EH, Hakansson L, Venge P & BHR-study group.. *Respir Med* 2005;**99**:45–51.
- Jersmann HPA, Hii CST, Ferrante JV & Ferrante A. *Infect Immun* 2001;**69**:1273–1279.
- Jia GQ, Gonzalo JA, Hidalgo A, Wagner D, Cybulsky M & Gutierrez-Ramos JC. *Internat Immunol* 1999;**11**:1–10.
- Jiang Y, Russel TR, Graves DT, Cheng H, Hong SH & Levitz SM. *Infect Immun* 1996;**64**:4450–4455.
- Jodo S, Kung JT, Xiao S, Chan DV, Kobayashi S, Tateno M, Lafyatis R & Ju ST. *J Biol Chem* 2003;**278**:7552–7557.
- John M, Oltmanns U, Binder C, Meiners S, Gellert K, Fan Chung K & Witt C. *Pulm Pharm Therap* 2004;**17**:41–47.
- Johnson-Léger C, Aurrand-Lions M & Imhof BA. *J Cell Sci* 2000;**113**:921–933.
- Johnson-Léger CA, Aurrand-Lions M, Beltraminelli N, Fasel N & Imhof BA. *Blood* 2002;**100**:2479–2486.
- Johnston B & Butcher EC. *Sem Immunol* 2002;**14**:83–93.

- Johnston B & Kubes P. *Immunol Today* 1999;**20**:546–550.
- Johnston B, Burns AR, Suematsu M, Issekutz TB, Woodman RC & Kubes P. *J Clin Invest* 1999;**103**:1269–1276.
- Johnston B, Chee A, Issekutz TB, Ugarova T, Fox-Robichaud A, Hickey MJ & Kubes P. *J Immunol* 2000;**164**:3337–3344.
- Jonas E, Dwenger A, Lueken B & Boehme U. *J Biolumin Chemilumin* 1991;**6**:19–27.
- Jones SL, Knaus UG, Bokoch GM & Brown EJ. *J Biol Chem* 1998;**273**:10556–10566.
- Jonjic N, Jilek P, Bernasconi S, Peri G, Martin-Padura I, Cenzuales S, Dejana E & Mantovani A. *J Immunol* 1992;**148**:2080–2083.
- Joseph JM, Gross N, Lassau N, Rouffiac V, Opolon P, Laudani L, Auderset K, Geay JF, Mühlethaler-Mottet A & Vassal G. *Int J Cancer* 2005;**113**:881–890.
- Judware R, McCormick TS, Mohr S, Yun JK & Lapetina EG. *Biochem Biophys Res Comm* 1998;**246**:507–512.
- Jung K, Imhof BA, Linse R, Wollina U & Neumann C. *Internat Arch Allergy Immunol* 1997;**113**:495–504.
- Jung S & Littman DR. *Curr Opin Immunol* 1999;**11**:319–325.
- Juntavee A, Sripa B, Pugkhem A, Khuntikeo N & Wongkham S. *World J Gastroenterol* 2005;**11**:249–254.
- Kadono T, Venturi GM, Steeber DA & Tedder TF. *J Immunol* 2002;**169**:4542–4550.
- Kaerni A, Balashov K, Hancock WW, Bharanidharan P, Khoury SJ & Weiner HL. *J Neuroimmunol* 2004;**146**:189–198.
- Kagami S, Kakinuma T, Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Nakamura K, Takekoshi T, Kishimoto M, Mitsui H, Torii H, Komine M, Asahina A & Tamaki K. *Clin Exp Immunol* 2003;**134**:309–313.
- Kaliński P, Hilkens CMU, Wierenga EA & Kapsenberg ML. *Immunol Today* 1999;**12**:561–567.
- Kalish RS. *Arch Dermatol* 1991;**127**:1558–1563.
- Kallmann BA, Hummel V, Lindenlaub T, Ruprecht K, Toyoka KV & Rieccermann P. *Brain* 2000;**123** (part 4):687–697.
- Kammerer R, Strober D, Singer BB, Obrink B & Reimann J. *J Immunol* 2001;**166**:6537–6544.
- Kamochi M, Kamochi F, Kim YB, Sawh S, Saunders JM, Sarembock I, Green S, Young JS, Ley K, Fu SM & Rose CE. *Am J Physiol* 1999;**21**:L310–L319.
- Kantele A, Arvilommi H, Iikkanen K, Savilahti E, Makela HP, Herzog C, Furer E & Kantele JM. *J Infect Dis* 2005;**191**:312–317.
- Kaplan M. *Curr Opin Invest Drugs* 2002;**3**:1017–1023.
- Kapral FA, Keogh AM & Taubler JH. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965;**119**:74–77.
- Kapsenberg ML, Hilkens CM, Wierenga EA & Kalinski P. *Clin Exp Allergy* 1999;**29** (Suppl 2):33–36.
- Karadayi K, Top C & Gulecek O. *Ocul Immunol Inflamm* 2003;**11**:123–129.
- Kasai K & Hirabayashi J. *J Biochem* 1996;**119**:1–8.
- Kashiwazaki M, Tanaka T, Kanda H, Ebisuno Y, Izawa D, Fukuma N, Akimitsu N, Sekimitsu K, Mpenden M & Miyasaka M. *Internat Immunol* 2003;**15**:1219–1227.
- Katz Y, Nativ O, Rapaport MJ & Loos M. *Clin Exper Immunol* 2000;**120**:22–29.
- Kaufman HL & Disis ML. *J Clin Invest* 2004;**113**:664–667.

- Kaufmann A, Gemsa D & Sprenger H. *Eur J Immunol* 2000;**30**:1562–1567.
- Kaufmann A, Salentin R, Gemsa D & Sprenger H.. *J Leukoc Biol* 2001;**69**:248–252.
- Kauppinen H, Soots A, Krogerus L, Loginov R, Holma K, Ahonen J & Lautenschlager I. *Transpl Int* 2000;**13**:247–254.
- Kawada K, Sonoshita M, Sakashita H, Takabayashi A, Yamaoka Y, Manabe T, Inaba K, Minato N, Oshima M & Taketo MM. *Cancer Res* 2004;**64**:4010–4017.
- Kawai T, Seki M, Hiromatsu K, Eatcott JW, Watts GFM, Sugai M, Smith DJ, Porcelli SA & Taubman MA. *J Immunol* 1999;**163**:3269–3278.
- Kawakami K, Shibuya K, Quereshi MH, Zhang T, Koguchi Y, Tohyama M, Xie Q, Naoe S & Saito A. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;**25**:391–402.
- Kay AB, Glass J & Salter DMcG. *Clin Exper Immunol* 1979;**38**:294–299.
- Kelly NM, Battershill JL, Kuo S, Arbuthnoff JP & Hancock REW.
- Kelly-Reay K. & Weeks-Perkins A. *Fish Shellfish Immunol* 1994;**4**:95–105.
- Kemp EH, Metcaalfe RA, Smith KA, Woodroffe MN, Watson PF & Weetman AP. *Clin Endocrinol* 2003;**59**:201–213.
- Kemp RA & Ronchese F. *J Immunol* 2001;**167**:6497–6502.
- Kepley CL, Andrews RP, Brown DC, Chigaev A, Sklar LA, Oliver JM & Larson RS *J Allergy Clin Immunol* 2002;**110**:469–475.
- Kereiakes DJ. *Circulation* 2002;**108**:22–17.
- Kerfoot SM, Lord SE, Bell RB, Gill V, Robbins SM & Kubes P. *Eur J Immunol* 2003;**33**:729–739.
- Kielian T & Hickey WF. *Am J Pathol* 2000;**157**:647–658.
- Kielian T, Cheung A & Hickey WF. *Infect Immun* 2001;**69**:6902–6911.
- Kikkawa Y, Sanzen N, Fujiwara H, Sonnenberg A & Sekiguchi K. *J Cell Sci* 2000;**113**:869–876.
- Kilgore KS, Shen JP, Miller BF, Ward PA & Warren JS. *J Immunol* 1995;**155**:1434–1441.
- Kilmiuk PA, Sierakowski D, Domyslawska I, Fiedorczyk M & Chwiecko J. *Arch Immunol Therap Exper* 2004;**52**:36–42.
- Kim CH & Broxmeyer HE. *J Leuk Biol* 1999;**65**:6–15.
- Kim JP, Chen ID, Wilke MS, Schall TJ & Woodley DT. *Lab Invest* 1994a;**71**:401–408.
- Kim JP, Zhang K, Chen JD, Kramer RH & Woodley DT. *J Biol Chem* 1994b;**269**:26926–26932.
- Kim PK & Deutschman CS. *Surg Clin North Amer* 2000;**80**:885–894.
- Kim WJH. *Yonsei Med J* 2000;**41**:692–703.
- Kindzelskii AL, Eszes MM, Todd RF & Petty HR. *Biophys J* 1997;**73**:1777–1784.
- Kinnaert P, DeWilde JP, Bournonville B, Husson C & Salmon I. *Ann Surg* 1996;**224**:749–754.
- Kinnaert P, van Geertruyden N, Bournonville B & Struelens M. *Eur J Surg* 1993;**159**:387–392.
- Kinross KK, Oberley TD, Lin S-M, Mattingly CA & St.Clair DK. *FASEB J* 1999;**13**:1601–1610.
- Kirscher J, Schumann D & Shively JE. *J Biol Chem* 2003;**278**:50338–50345.
- Kirveskari J, Paalonen T, Hayry P & Renkonen R. *J Am Soc Nephrol* 2000;**11**:2358–2365.
- Kishimoto TK, Jutila MA, Berg EL & Butcher EC. *Science* 1989;**245**:1238–1241.
- Kitayama J, Carr MW, Roth SJ, Buccola J & Springer TA. *J Immunol* 1997b;**158**:2340–2349.
- Kitayama J, Fuhlbrigge RC, Puri KD & Springer TA. *J Immunol* 1997a;**159**:3929–3939.

- Kitayama J, Ikeda S, Kumagai K, Saito H & Nagawa H. *Cell Immunol* 2000;**199**:97–103.
- Kitayama J, Mackay CR, Ponath PD & Springer TA. *J Clin Invest* 1998;**101**:2017–2024.
- Klein RS. *J Cell Biochem* 2004;**92**:213–222.
- Kloover JS, Soots AP, Krogerus LA, Kauppinen HO, Loginov RJ, Holma KL, Bruggerman CA, Ahonen PJ & Lautenschlager IT. *Transplantation* 2000;**69**:2641–2647.
- Klunker S, Trautmann A, Akdis M, Verhagen J, Schmid-Grendelmeier P, Blaser K & Akdis CA. *J Immunol* 2003;**171**:1078–1084.
- Knott PG, Gater PR, Dunford PJ, Fuentes ME & Bertrand CP. *J Immunol* 2001;**166**:1233–1240.
- Knowles GC, McKeown M, Sodek J & McCulloch CA. *J Cell Sci* 1991;**98**:551–558.
- Knutson KL & Disis ML. *Clin Exper Immunol* 2004;**135**:322–329.
- Ko K, Arora P, Lee W & Mc Culloch C. *Am J Physiol* 2000;**279**:C147–C157.
- Koch AE, Volin MV, Woods JM, Kunkel SL, Connors MA, Harlow LA, Woodruff DC, Burdick MD & Strieter RM. *Arthritis Rheum* 2001;**44**:31–40.
- Kodelja V, Müller C, Politz O, Hakij N, Orfanos CE & Goerdts S. *J Immunol* 1998;**160**:1411–1418.
- Koga S, Auerbach MB, Engeman TM, Novick AC, Toma H & Fairchild RL. *J Immunol* 1999;**163**:4878–4885.
- Köhl J. *Mol Immunol* 2001;**38**:175–187.
- Koide N, Sugiyama T, Kato Y, Chakravorty D, Mu MM, Yoshida T, Hamano T & Yokochi T. *J Endotoxin Res* 2001;**7**:39–43.
- Kokura S, Wolf RE, Yoshikawa T, Ichikawa H, Granger DN & Aw TY. *Microcirculation* 2000;**7**:13–23.
- Komatsu S, Berg RD, Russell JM, Nimura Y & Granger DN. *Am J Physiol* 2000;**279**:G186–G191.
- Kondo S & Sauder DN. *J Am Acad Dermatol* 1995;**33**:786–800.
- Konstantopoulos K, Kukreti S, Smith CW & McIntire LV. *J Leukoc Biol* 1997;**61**:179–187.
- Kourtis AP, Lee FK & Stoll BJ. *Clin Immunol* 2003;**109**:224–228.
- Koyama H, Maeno T, Fukumoto S, Shoji T, Yamane T, Yokoyama H, Emoto M, Shoji T, Tahara H, Inaba M, Hino M, Shioi A, Miki T & Nishizawa Y. *Circulation* 2003;**108**:524–529.
- Kraal G & Mebius RE. *Adv Immunol* 1997;**65**:347–395.
- Kraft S, Fleming T, Billingsley JM, Lin SY, Jouvin MH, Storz P & Kinet JP. *J Exp Med* 2005;**203**:385–396.
- Krakauer T. *Immunol Lett* 1995;**45**:61–65.
- Krams M, Lees KR, Hacke W, Grieve AP, Orgogozo JM, Ford GA; ASTIN Study Investigators. *Stroke* 2003;**34**:2543–2548.
- Krauss K & Altevogt P. *J Biol Chem* 1999;**274**:36921–36927.
- Kreidberg JA. *Curr Opin Cell Biol* 2000;**12**:548–553.
- Krizek TJ & Robson MC. *Am J Surg* 1975;**130**:579–584.
- Krüll M, Dold C, Hippenstiel S, Rosseau S, Lohmeyer J & Suttrop N. *J Immunol* 1996;**157**:4133–4140.
- Kubes P & Kanwar S. *J Immunol* 1994;**152**:3570–3577.
- Kubes P & Kerfoot SM. *News Physiol Sci* 2001;**16**:76–80.
- Kubes P, Niu X-F, Smith CW, Kehrl ME, Reinhardt PH & Woodman RC. *FASEB J* 1995;**9**:1103–1111.

- Kubes P. *Can J Physiol Pharmacol* 1993;**71**:88–97.
- Kubo M, Van de Water L, Plantefaber LC, Mosesson MW, Simon M, Tonnesen MG, Taichman L & Clark RAF. *J Invest Dermatol* 2001;**117**:1369–1381.
- Kuhns DB, DeCario E, Hawk DM & Gallin JI. *J Clin Invest* 1992;**89**:1734–1740.
- Kuijpers PHM, Torres HIG, Houben LAMJ, Lammers JWJ, Zwaginga JJ & Koenderman L. *J Leukoc Biol* 1998;**64**:467–473.
- Kuijpers TW, Hakkert BC, Hart MHL & Roos D. *J Cell Biol* 1992b;**117**:565–572.
- Kuijpers TW, Hoogerwerf M & Roos D. *J Immunol* 1992a;**148**:72–77.
- Kuijpers TW, Mul EPJ, Blom M, Kovach NL, Gaeta FCA, Tollefson V, Elices MJ & Harlan JM. *J Exp Med* 1993;**178**:279–284.
- Kuijpers TW, Raleigh M, Kavanagh T, Janssen H, Calafat J, Roos D & Harlan JM. *J Immunol* 1994;**152**:5060–5069.
- Kukielka GL, Hawkins HK, Michael L, Manning AM, Youker K, Lane C, Entman ML, Smith CW & Anderson DC. *J Clin Invest* 1993;**92**:1504–1516.
- Kulkarni S, Dopheide SM, Yap CL, Ravanri CL, Freund M, Mangin P, Heel KA, Street A, Harper IS, Lanza F & Jackson SP. *J Clin Invest* 2000;**105**:783–791.
- Kunkel SL & Godessart N. *Autoimm Rev* 2002;**1**:313–320.
- Kupper TS. *J Clin Invest* 1990;**86**:1783–1789.
- Kusunoki T, Tsuruta S, Higashi H, Hosoi S, Hata D, Sugie K, Mayumi M & Mikawa H. *J Leukoc Biol* 1994;**55**:735–742.
- Kuznetsova S & Roberts DD. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;**36**:1126–1134.
- Kyan-Aung U, Haskard DO, Poston RN, Thornhill MH & Lee TH. *J Immunol* 1991;**146**:521–528.
- Laan M, Lotvall J, Chung KF & Linden A. *Br J Pharmacol* 2001;**133**:200–206.
- Lahav J, Wijnen EM, Hess O, Hamaia SW, Griffiths D, Markis M, Knight CG, Essex DW & Farndale RW. *Blood* 2003;**102**:2085–2092.
- Lai JP, Yang JH, Douglas SD, Wang X, Riedel E & Ho WZ. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;**10**:1123–1128.
- Lamkhioued B, Renzi PM, Abi-Younes S, Garcia-Zepada FA, Allakhverdi Z, Ghaffar O, Rothenberg MD, Luster AD & Hamid Q. *J Immunol* 1997;**159**:4593–4601.
- Landmann R, Müller B & Zimmerli W. *Micr Infect* 2000;**2**:295–304.
- Lane P. *J Exp Med* 2000;**191**:201–205.
- Lange TS, Bielinsky AK, Kirchenberg K, Herrmann IBK, Krieg T & Scharffetter-Kohane K. *Exper Cell Res* 1994;**214**:381–388.
- Langenkamp A, Casorati G, Garavaglia C, Dellabona P, Lanzavecchia A & Sallusto F. *Eur J Immunol* 2002;**32**:2046–2054.
- Langlet C, Bernard A-M, Drevot P & He H-T. *Curr Opin Immunol* 2000;**12**:250–255.
- Lanzavecchia A & Sallusto F. *Science* 2000;**290**:92–97.
- Larbi KY, Dangerfield JP, Culley FJ, Marshall D, Haskard DO, Williams TJ & Nourshargh S. *J Leukoc Biol* 2003;**73**:65–73.
- Larsson R, Rocksén D, Lilliehook B, Johnsson A & Bucht A. *Infect Immun* 2000;**68**:6962–6969.
- Laschinger M, Vajkoczy P & Engelhardt B. *Eur J Immunol* 2002;**32**:3598–3606.
- Laudanna C, Melotti P, Bonizzato C, Piacentini G, Boner A, Sera MC & Berton G. *Immunology* 1993;**89**:273–280.

- Laudes IJ, Guo RF, Riedermann NC, Speyer C, Craig-R, Sarma JV & Ward PA. *Am J Pathol* 2004;**164**:1435–1445.
- Lawler J & Detmar M. *Internat J Biochem* 2004;**36**:1038–1045.
- Lawrence MB & Springer TA. *Cell* 1991;**65**:859–873.
- Le Y, Shen W, Li B, Gong W, Dunlop NM & Wang JM. *Forum* 1999;**9**:299–314.
- Lee JW, Kim YH, Park BH, Xu L-H, Cance WG, Block JA & Scully SP. *J Orthop Res* 2003;**p21**:1071–1080.
- Lee PC, Kibbe MR, Schuchert MJ, Stolz DB, Watkins SC, Griffith BP, Billiar TR & Shears LL. *Microvasc Res* 2000;**60**:269–280.
- Lee SC, Brummet ME, Shahabuddin S, Woodworth TG, Georas SN, Leiferman KM, Gilam SC, Stellato C, Gladue RP, Schleimer RP & Beck LA. *J Immunol* 2000;**164**:3392–3401.
- Lee S-H & Corry DB. *Trends Mol Med* 2004;**10**:258–262.
- Lee W, Sodek J & McCulloch GAG. *J Cell Physiol* 1996;**168**:695–704.
- Lefer AM & Ma XL. *J Appl Physiol* 1994;**76**:33–38.
- Legler DF, Wiedle G, Ross FP & Imhof BA. *J Cell Sci* 2001;**114**:1545–1553.
- Lehnert K, Print CG, Yang Y & Krissansen GW. *Eur J Immunol* 1998;**28**:3605–3615.
- Lesnik P, Haskell CA & Charo IF. *J Clin Invest* 2003;**111**:333–340.
- Leung DY. *J Allergy Clin Immunol* 1995;**96**:302–318.
- Levine D, Rockey DC, Milner TA, Breuss JM, Fallon JT & Schnapp LM. *Am J Pathol* 2000;**156**:1927–1935.
- Levite M, Fleidervish IA, Schwarz A, Pelled D & Futerman AH. *J Autoimmun* 1999;**13**:61–72.
- Levy L, Broad S, Diekmann D, Evans RD & Watt FM. *Mol Biol Cell* 2000;**11**:453–466.
- Lewis RE, Buchsbaum M, Whitaker D & Murphy GF. *J Invest Dermatol* 1989;**93**:672–677.
- Lewkowich IP & HayGlass KT. *Eur J Immunol* 2002;**32**:3536–3545.
- Ley K & Gaetgens P. *Circ Res* 1991;**69**:1034–1041.
- Ley K & Kansas GS. *Nat Rev Immunol* 2004;**4**:325–336.
- Ley K. *Microcirculation* 2003;**10**:289–295.
- Leyton L, Schneider P, Labra CV, Rüegg C, Hetz CA, Quest AFG & Bron C. *Curr Biol* 2001;**11**:1028–1038.
- Li CY, Tsai CS, Hsu PC, Chueh SH, Wong CS & Ho ST. *Anesth Analg* 2003;**97**:1312–1316.
- Li D-Q, Wang Z-B, Bai J, Zhao J, Wang Y, Hu K & Du Y-H. *World J Gastroenterol* 2004;**10**:1726–1729.
- Li R, Wheeler T, Dai H & Ayala G. *Hum Pathol* 2003;**34**:457–461.
- Li XP, Abdi K, Ran J, Mackay CR & Mentzer SJ. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;**14**:398–406.
- Li Y, Muruve DA, Collins RG, Lee SS & Kubes P. *Eur J Immunol* 2002;**32**:3443–3452.
- Liddington RC & Bankston LA. *Exp Cell Res* 2000;**261**:37–43.
- Liles WC, Ledbetter JA, Waltersdorff AW & Klebanoff SJ. *J Leukoc Biol* 1995a;**58**:690–697.
- Lin SJ & Yan DC. *Cytok Cell Mol Therap* 2000;**6**:161–164.
- Lin T-J, Issekutz TB & Marshall JS. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;**124**:142–145.
- Lin T-J, Issekutz TB & Marshall JS. *J Immunol* 2000;**165**:211–220.
- Lindbom L & Werr J. *Sem Immunol* 2002;**14**:115–121.
- Lipscomb EA, Dugan AS, Rabinovitz I & Mercurio AM. *Clin Exp Metastases* 2003;**20**:569–576.

- Litjens PEMH, Kroner CI, Akkerman JWN & Van Willigen G. *J Thromb Haemost* 2003;**1**: 2014–2021.
- Liu LY, Larjour NN, Busse WW & Kelly EAB. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**: 1118–1124.
- Liu XL, Du B, Pan JQ et al. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2005;**27**:48–52.
- Liu Y, Poon RT, Feng X, Yu WC, Luk JM & Fan ST. *Am J Gastroenterol* 2004;**99**: 1111–1121.
- Lloyd CM, Delaney T, Nguyen T, Tian J, Martinez C, Coyle AJ & Gutierrez-Ramos JC. *J Exper Med* 2000;**191**:265–273.
- Lloyd CM, Minto AW, Dorf ME, Proufoot A, Wells TNC, Salant DJ & Gutierrez-Ramos JC. *J Exper Med* 1997;**185**:1371–1380.
- Lo SK, Detmers PA, Levin SM & Wright SD. Transient adhesion of neutrophils to endothelium. *J Exp Med* 1989;**169**:1779–1793.
- Lo SK, Lee S, Ramos RA, Lobb R, Rosa M, Chi-Rosso G & Wright SD. *J Exp Med* 1991;**173**:1493–500.
- Loegering DJ, Raley MJ, Reho TA & Eaton JW. *J Leukoc Biol* 1996;**59**:357–362.
- Loetscher P, Pellegrino A, Gong JH, Mattioli I, Loetscher M, Bardi G, Baggiolini M, Clark-Lewis I. *J Biol Chem* 2001;**276**:2986–2991.
- Loike JD, Cao L, Budhu S, Hoffman S & Silverstein SC. *J Immunol* 2001;**166**:7534–7542.
- Lorant DE, McEver RP, McIntyre TM, Moore KL, Prescott SM & Zimmerman GA. *J Clin Invest* 1995;**96**:171–182.
- Louahed J, Zhou YH, Maloy WL, Rani PU, Weiss C, Tomer Y, Vink A, Renault JC, Van Snick J, Nicolaidis NC, Levitt RC & Haczku A. *Blood* 2001;**97**:1035–1042.
- Love S & Barber R. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001;**27**:465–473.
- Lu H, Youker K, Ballantyne C, Entman M & Smith CW. *Am J Physiol* 2000;**278**: H835–H842.
- Lubin FD, Segal M & McGee DW. *Immunology* 2003;**108**:204–210.
- Ludwig-A, Ehlert JE, Flad H-D & Brandt E. *J Immunol* 2000;**165**:1044–1052.
- Ludwig-RJ, Boehme B, Podda M, Henschler R, Jager E, Tandi C, Boehncke W-H, Zollner TM, Kaufmann R & Gille J. *Cancer Res* 2004;**64**:2743–2750.
- Lukehart SA, Baker-Zander SA, Lloyd RM & Sell S. *J Immunol* 1980;**124**:461–467.
- Lundberg AH, Granger DN, Russell J, Callicutt S, Gaber LW, Koth M, Sabek O & Gaber O. *J Gastrointest Surg* 2000;**4**:248–257.
- Lundjohansen F, Olweus J, Horejsi V, Skubitz KM, Thompson JS, Vilella R & Symington FW. *J Immunol* 1992;**148**:3221–3229.
- Luo JY, Kato M, Wang HM, Bernfield M & Bischoff J. *J Cell Biochem* 2001;**80**:522–531.
- Luo K, Zhang W, Sui L, Zhang M, Ma X, Zhang L & Cao X. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;**287**:35–41.
- Luscinskas FW, Brock AF, Arnaout MA & Gimbrone MA. *J Immunol* 1989;**142**:2257–2263.
- Luscinskas FW, Cybulsky MI, Kiely JM, Peckins CS, Davis VM & Gimbrone MA. *J Immunol* 1991;**146**:1617–1625.
- Luscinskas FW, Ding H, Tan P, Cumming D, Tedder TF & Gerritsen ME. *J Immunol* 1996;**156**:326–335.
- Luscinskas FW, Kiely JM, Ding H, Obin MS, Hebert CA, Baker JB & Gimbrone MA. *J Immunol* 1992;**149**:2163–2171.

- Luscinskas FW, Ma S, Nisrat A, Parkos CA & Shaw SK. *Sem Immunol* 2002;**14**:105–113.
- Lush CW, Cepinskas G & Kvietys PR. *Am J Physiol* 2000;**278**:H853–H861.
- Lush CW, Cepinskas G, Sibbald WJ & Kvietys PR. *Am J Physiol* 2001;**280**:G291–G297.
- Luster AD. *Curr Opin Immunol* 2002;**14**:129–135.
- Luster AD. *N Engl J Med* 1998;**338**:436–445.
- Luu NT, Rainger E & Nash GB. *J Immunol* 2000;**164**:5961–5969.
- Luu NT, Rainger GE & Nash GB. *J Vasc Res* 1999;**36**:477–485.
- Lynam E, Sklar LA, Taylor AD, Neelamegham S, Edwards BS, Smith CW & Simon SI. *J Leukoc Biol* 1998;**64**:622–63.
- Ma J, Wang JH, Guo YJ, Sy MS & Bigby M. *Cell Immunol* 1994;**158**:389–399.
- Ma W, Bryce P, Humbles AA, Laouini D, Yalcindag A, Alenius H, Froend DS, Oettgen HC, Gerard C & Geha RS. *J Clin Invest* 2002;**109**:621–628.
- Mabon PJ, Weaver LC & Dekaban GA. *Exp Neurol* 2000;**166**:52–64.
- Maderazo EG, Woronick CL, Albano SD, Breaux SP & Pock RM. *J Infect Dis* 1986;**154**:471–477.
- Maecker HT, Todd SC & Levy S. *FASEB J* 1997;**11**:428–442.
- Maekawa K, Futami S, Nishida M, Terada T, Inagawa H, Suzuki S & Ono K. *J Trauma* 1998;**44**:460–468.
- Magazine HI, Chang JS, Goumon Y & Stefano GB. *J Immunol* 2000;**165**:102–107.
- Magnarin M, Spessotto P, Soranzo MR, Pontillo A & Zabucchi G. *Inflammation* 2000;**24**:89–98.
- Mahajan SD, Schwartz SA & Nair MPN. *Biol Proced Online* 2003;**5**:90–102.
- Maianskii AN & Belotsky SM. *Lectures in Immunology*. Publishing House NSMA, N.Novgorod, 2004.
- Maki W, Morales RE, Carroll VA, Telford WG, Knibbs RN, Stoolman LM & Hwang ST. *J Immunol* 2002;**169**:2346–2353.
- Malaponte G, Bevilacqua V, Volti GL, Petrina M, Nicotra G, Sapuppo V, Volti SL, Travali S & Mazarino MC. *Pediatr Res* 2004;**55**:666–673.
- Malyszko J, Malyszko JS & Myśliwiec M. *Thromb Res* 2005;**115**:19–24.
- Mangahas CR, dela Cruz GV, Schneider RJ & Jamal S. *J Invest Dermatol* 2004;**123**:1135–1139.
- Mantovani A. *Immunol Today* 1999;**20**:254–257.
- Mariani M, Lang R, Binda E, Panina-Bordignon P & D'Ambrosio D. *Eur J Immunol* 2004;**34**:231–240.
- Martinez-Mier G, Toledo-Pereyra LH, McDuffie E, Warner RL & Ward PA. *J Surg Res* 2000;**93**:156–162.
- Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneemann M, Williams L, Romano M, Fruscella P, Panzeri C, Stoppacciaro A, Ruco L, Villa A, Simmons D, Dejana E. *J Cell Biol* 1998;**142**:117–127.
- Massberg S, Enders G, Leiderer R, Eisenmenger S, Vestweber D, Krombach F & Messmer K. *Blood* 1998;**92**:507–515.
- Massberg S, Gawaz M, Gruner S, Schulte V, Konrad I, Zohlnhöfer D, Heinzmann U & Nieswandt B. *J Exper Med* 2003;**197**:41–49.
- Matheny HE, Deem TL & Cook-Mills JM. *J Immunol* 2000;**164**:6550–6559.
- Matityahu E, Feniger-Barish R, Meshel T, Zaslaver A & Ben-Baruch A. *Eur J Immunol* 2002;**32**:3525–3535.

- Matsui M, Araya S, Wang HY, Onai N, Matsushima K & Saida T. *Clin Exper Immunol* 2003;**134**:225–231.
- Matsukawa A, Hogaboam CM, Lukacs NW, Lincoln PM, Evanoff HL & Kunkel SL. *J Immunol* 2000b;**164**:5362–5368.
- Matsukura M, Yajima A, Yamazaki F, Yudate T, Yamada H & Tezuka T. *Skin Pharm Appl Phys* 2003;**16**:405–410.
- Matsuno R, Aramaki Y, Arima H, Adachi Y, Ohno N, Yadomae T & Tsuchiya S. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;**244**:115–119.
- Matthews SP, Tregoning JS, Coyle AJ, Hussell T & Openshaw PJ. *J Virol* 2005;**79**:2050–2057.
- Matzinger P. *Science* 2002;**296**:301–305.
- McAbee DD & Grinnell F. *J Cell Physiol* 1985;**124**:240–246.
- McCarty OJT, Tien N, Bochner BS & Konstantopoulos K. *Am J Physiol* 2003;**284**:C1233–C1234.
- McCulloch CAG & Knowles GC. *J Cell Physiol* 1993;**155**:461–471.
- McGary EC, Heimberger A, Mills L, Weber K, Thomas GW, Shtivelband M, Lev DC & Bar-Eli M. *Clin Cancer Res* 2003;**9**:6560–6566.
- McGeer PL & McGeer EG. *Brain Res Rev* 1995;**21**:195–218.
- McIlroy D & Gregoire M. *Cancer Immunol Immunother* 2003;**52**:583–591.
- McIntire LV, Kukreti S & Konstantopoulos K. *Adv Drug Deliv Rev* 1998;**33**:141–164.
- McIntyre TM, Prescott SM, Weyrich AS & Zimmerman GA. *Curr Opin Hematol* 2003;**10**:150–158.
- McLay J, Leonard E, Petersen S, Shapiro D, Greenspan NS & Schreiber JR. *J Immunol* 2002;**168**:3437–3443.
- Meager A. *Cytok Growth Fact Rev* 1999;**10**:27–39.
- Meanwell NA & Kadow JF. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2003;**6**:451–461.
- Medzhitov R & Janeway CA. *Cell* 1997a;**91**:295–298.
- Medzhitov R & Janeway CA. *Curr Opin Immunol* 1997b;**9**:4–9.
- Medzhitov R & Janeway CA. *Science* 2002;**296**:298–300.
- Melchjorsen J, Sørensen LN & Paludan SR. *J Leukoc Biol* 2003;**74**:331–343.
- Menger MD & Vollmar B. *Langenbeck's Arch Surg* 2004;**389**:475–484.
- Mercer-Jones MA, Shrotri MS, Peyton JC, Remick DG & Cheadle WG. *Inflammation* 1999;**23**:305–319.
- Mercurio AM, Rabinovitz I & Shaw LM. *Curr Opin Cell Biol* 2001;**13**:541–545.
- Meredith JE & Schwartz MA. *Trends Cell Biol* 1997;**7**:146–150.
- Merino JJ, Cordero MI & Sandi C. *Eur J Neurosci* 2000;**12**:3283–3290.
- Message SD & Johnston SL. *J Leukoc Biol* 2004;**75**:5–17.
- Meszaros AJ, Reichner JS & Albina JE. *J Leukoc Biol* 1999;**65**:35–42.
- Metcalf RA, Tandon N, Tamatani T, Miyasaka M & Weetman AP. *Immunology* 1993;**80**:493–497.
- Meyer M, Hensberger PJ, van der Raaij-Helmer EMH, Brandacher G, Margreiter R, Heufler C, Koch F, Narumi S, Werner ER, Colvin R, Luster AD, Tensen CP & Werner-Felmayer G. *Eur J Immunol* 2001;**31**:2521–2527.
- Miceli MC, Moran M, Chung CD, Patel VP, Low T & Zinnanti W. *Sem Immunol* 2001;**13**:115–128.

- Michetti C, Coimbra R, Hoyt DB, Loomis W, Junger W & Wolf P. *J Surg Res* 2003;**115**: 92–99.
- Miescher SM & Vogel M. *Mol Aspects Med* 2002;**23**:413–462.
- Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor AF & Rohane P. *Pediatrics* 2001;**108**:E36.
- Ming JK, Wang XB, Huang BJ, Wu XW, Li ZY, Ping X, Xu Y, Liu AT, Hu CS, Gong FL & Tan JQ. *J Immunol* 2003;**170**:1556–1565.
- Mitsuhashi N, Kearns-Jonker M, Wu GD, Bowdish ME, Jin Y-S, Mencil R, Zahorsky-Reeves J, Fischer-Lougheed J, Weinberg KI, Starnes VA & Cramer DV. *Immunology* 2004;**112**: 87–93.
- Mitsui G, Hirano T, Niwano Y, Mitsui K, Ohara O, Yanagihara S & Kato M. *Int Immunopharmacol* 2004;**4**:57–69.
- Miura S, Tsuzuki Y, Fujimori T, Koseki S, Hokari R, Higuchi H, Suematsu M, Tanaka S, Yagita H, Ishii H. *J Vasc Res* 1998;**35** (Suppl.2):98.
- Mizgerd JP, Meek BB, Kutkoski GJ, Bullard DC, Beaudet AL & Doerschuk CM. *J Exp Med* 1996;**184**:639–645.
- Mogensen SC, Ellermann-Eriksen S & Sommerlund M. *J Gen Virol* 1989;**70** (Pt.6): 1371–1379.
- Mograbi B, Rochet N, Emiliozzi C & Rossi B. *Eur Cytok Network* 1999;**10**:79–86.
- Mohamadzadeh M, Berard F, Essert G, Chalouni C, Pulendran B, Davoust J, Bridges G, Palucka AK & Banchereau J. *J Exper Med* 2001;**194**:1013–1019.
- Mohamed N, Teeters MA, Patti JM, Höök M & Ross JM. *Infect Immun* 1999;**67**:589–594.
- Moingeon P, Almond J & de Wilde M. *Curr Opin Microbiol* 2003;**6**:1–10.
- Moles JP & Watt FM. *J Histochem Cytochem* 1997;**45**:867–874.
- Molina A, Ubeda M, Escribese MM, García-Bermejo L, Sancho D, de Lema GP, Liaño F, Cabañas C, Sánchez-Madrid F & Mampaso F. *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**:374–382.
- Moncure CW, Guo Y-N & Xu H-R. *Int J Exp Path* 1998;**79**:183–192.
- Montoya MC, Sancho D, Bonello G, Collette Y, Langlet C, He HT, Aparicio P, Alcover A, Olive D & Sanchez-Madrid F. *Nat Immunol* 2002;**3**:159–168.
- Moore K, Ruge F & Harding KG. *Br J Dermatol* 1997;**137**:188–194.
- Morel JCM, Park CC, Kumar P & Koch AE. *Lab Invest* 2001b;**81**:1371–1383.
- Morel JCM, Park CC, Woods JM & Koch AE. *J Biol Chem* 2001a;**276**:37069–37075.
- Moreland JG, Bailey G, Nauseef WM & Weiss JPJ. *Immunol* 2004;**172**:426–432.
- Morelli AE, Zahorchak AF, Larregina AT, Colvin BL, Logar AJ & Takayama T. *Blood* 2001;**98**:1512–1523.
- Moreno JJ. *J Pharmacol Exper Therap* 2001;**296**:884–889.
- Morgan BP & Harris CL. *Mol Immunol* 2002;**40**:159–170.
- Mori T, Doi R, Koizumi M, Toyoda E, Ito D, Kami K, Masui T, Fujimoto K, Tamamura H, Hiramatsu K, Fujii N & Imamura M. *Mol Cancer Therap* 2004;**3**:29–37.
- Morita K, Miura M, Paolone DR, Engeman TM, Kapoor A, Remick DG & Fairchild RL. *J Immunol* 2001;**167**:2979–2984.
- Moser B & Loetscher P. *Nat Immunol* 2001;**2**:123–128.
- Mosmann TR & Coffman RL. *Annu Rev Immunol* 1989;**7**:145–173.
- Mould AW, Ramsay AJ, Matthaei KI, Toung IG, Rothenberg ME & Foster PS. *J Immunol* 2000;**164**:2142–2150.

- Mouse SA. *Curr Opin Chem Biol* 2002;**6**:534–541.
- Movat HZ. Acute «Inflammation. In HZ Movat (ed). *Inflammation, Immunity and Hypersensitivity*». Harper & Row, New York et al., 1971, pp.9–128.
- Moy VT & Brian AA. *J Exper Med* 1992;**175**:1–7.
- Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verastegui E & Zlotnik A. *Nature* 2001;**410**:50–56.
- Müller G & Lipp M. *Curr Opin Immunol* 2003;**15**:217–224.
- Müller G, Höpken UE, Stein H & Lipp M. *J Leukoc Biol* 2002;**72**:1–8.
- Muller WA & Randolph GJ. *J Leukoc Biol* 1999;**66**:698–704.
- Muller WA, Weigl SA, Deng X & Phillips DM. *J Exper Med* 1993;**178**:449–460.
- Muller WA. *Trends Immunol* 2003;**24**:326–333.
- Mulligan MS & Ward PA. *J Immunol* 1992;**148**:331–339.
- Mulligan MS, Lentsch AB & Ward PA. *Inflammation* 1998;**22**:327–339.
- Mulligan MS, Miyasaka M, Tamatani T, Jones MJ & Ward PA. *J Immunol* 1994;**152**:832–840.
- Mulligan MS, Vaporciyan AA, Warner RL, Jones ML, Foreman KE, Miyasaka M, Todd RF & Ward PA. *J Immunol* 1995;**154**:1350–1363.
- Mulligan MS, Varani J, Warren JS, Till GO, Smith CW, Anderson DC, Todd RF & Ward PA. *J Immunol* 1992;**148**:1847–1857.
- Murai M, Yoneyama H, Ezaki T, Suematsu M, Terashima Y, Harada A, Hamada H, Asakura H, Ishikawa H & Matsushima K. *Nat Immunol* 2003;**4**:154–160.
- Murakami S, Morioka T, Nakagawa Y, Suzuki Y, Arakawa M & Oite T. *Microvasc Res* 2001;**62**:283–391.
- Murdoch C & Finn A. *Blood* 2000;**95**:3032–3043.
- Murgia C, Blaikie P, Kim N, Dans M, Petrie HT & Giancotti FG. *EMBO J* 1998;**17**:3940–3951.
- Murohara T, Delyani JA, Albelda SM & Lefer AM. *J Immunol* 1996;**156**:2550–3557.
- Murphy PM, Baggiolini M, Charo IF, Hebert CA, Horuk R, Matsushima K, Miller LH, Oppenheim JJ & Power CA. *Pharmacol Rev* 2000;**52**:145–176.
- Murrell AC, Francis MJO & Bromley L. *Biochem J* 1990;**265**:659–665.
- Musial K, Zwolińska D, Polak-Jonkisz D, Berny U, Szprynger K & Szczepańska M. *Pediatr Nephrol* 2005;**20**:52–55.
- Myers DD, Hawley AE, Farris DM, Wroblewski SK, Thanaporn P, Schaub RG, Wagner DD, Kumar A & Wakefield TW. *J Vasc Surg* 2003;**38**:1075–1089.
- Nagaoka T, Kaburagi Y, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K, Steeber DA, Tedder TF & Sato S. *Am J Pathol* 2000;**157**:237–247.
- Nagata K, Tsuji T, Todoroki N, Katagiri Y, Tanoue K, Yamazaki H, Hanai N & Irimura T. *J Immunol* 1993;**151**:3267–3273.
- Nagata M, Sedgwick JB, Kita H & Busse WW. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;**19**:158–166.
- Nagendra AR, Mickelson JK & Smith CW. *Am J Physiol* 1997;**35**:G408–G416.
- Naidu BV, Farivar AS, Wooley SM, Grainger D, Mulligan MS. *J Heart Lung Transpl* 2004;**23**:128–134.
- Nair KS & Zingde SM. *Cell Immunol* 2001;**208**:96–106.
- Nairn J, Hodge G & Henning P. *Pediatr Nephrol* 2005;**20**:190–196.
- Nakae H, Endo S, Yamada Y & Inada K. *Burns* 2000;**26**:139–144.

- Nakajima H, Nakao A, Watanabe Y, Yoshida S & Iwamoto I. *J Immunol* 1994;**153**: 1264–1270.
- Nakamitsu A, Hiyama E, Imamura Y, Matsuura Y & Yokoyama T. *Surg Today* 2001;**31**: 140–148.
- Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H & Okamura H. *Annu Rev Immunol* 2001;**19**:423–474.
- Nakayama T, Fujisawa R, Yamada H, Horikawa T, Kawasaki H, Hieshima K, Izawa D, Fujie S, Tezuka T & Yoshie O. *Int Immunol* 2001;**13**:95–103.
- Namazi MR. *Exp Dermatol* 2004;**13**:337–339.
- Nanki T, Nagasaka K, Hayashida K, Saita Y & Miyasaka N. *J Immunol* 2001;**167**:5381–5385.
- Nansen A, Marker O, Bartholdy C & Thomsen AR. *Eur J Immunol* 2000;**30**:1797–1806.
- Nash TE & Aggarwal A. *J Immunol* 1986;**136**:2628–2632.
- Nataf S, Davoust N, Ames RS & Barnum SR. *J Immunol* 1999;**162**:4018–4023.
- Nathan C & Sporn M. *J Cell Biol* 1991;**113**:981–986.
- Nathan C, Srimal S, Farber C, Sanchez E, Kabbash L, Asch A, Gailit J & Wright SD. *J Cell Biol* 1989;**109**:1341–1349.
- Nauta AJ, Daha MR, van Kooten C & Roos AS. *Trends Immunol* 2003;**24**:148–154.
- Neelamegham S, Taylor AD, Burns AR, Smith CW & Simon SI. *Blood* 1998;**92**:1626–1638.
- Nelson DR, Pauwers GY, Lau JY & Davis GL. *Gastroenterology* 2000;**118**:655–660.
- Nelson RP & Ballow M. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**111**:S720–S732.
- Nemeth JA, Cher ML, Zhou Z, Mullins C, Bhagat S & Trikha M. *Clin Exper Metastases* 2003;**20**:413–420.
- Nepom GT. *Curr Opin Immunol* 2002;**14**:812–815.
- Neptune ER & Bourne HR. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;**94**:14489–14494.
- Nguyen BP, Gil SG & Carter WG. *J Biol Chem* 2000a;**275**:31896–31907.
- Nguyen BP, Ryan MC, Gil SG & Carter WG. *Curr Opin Cell Biol* 2000b;**12**:554–562.
- Nibbs RJ, Salcedo TW, Campbell JDM, Yao X-T, Li Y, Nardelli B, Olsen HS, Morris TS, Proudfoot AEI, Patel VP & Graham GJ. *J Immunol* 2000;**164**:1488–1497.
- Nicoletti A, Caliguri G, Törnberg I, Kodama T, Stemme S & Hansson GK. *Eur J Immunol* 1999;**29**:512–521.
- Niethammer P, Delling M, Sytnyk V, Dityatev A, Fukami K & Schachner M. *J Cell Biol* 2002;**157**:521–532.
- Nohara C, Akiba H, Nakajima A, Inoue A, Koh CS, Ohshima H, Yagita H, Mizuno Y & Okumura K. *J Immunol* 2001;**166**:2108–2115.
- Nollet F, Kools P & van Roy F. *J Mol Biol* 2000;**299**:551–572.
- Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Nishikawa M & Iwasaka T. *Thromb Res* 2005;**115**:277–285.
- Noren NK, Liu BP & Kreft B. *J Cell Biol* 2000;**150**:567–579.
- Noris M & Remuzzi G. *Am J Kidney Dis* 1995;**26**:541–548.
- Norman MU, van de Velde NC, Timoshenko JR, Issekutz A & Hickey MJ. *Am J Pathol* 2003;**163**:1491–1503.
- Norris P, Poston RN, Thomas DS, Thornhill M, Hawk J & Haskard DO. *J Invest Dermatol* 1991;**96**:763–770.
- Nygårdas PT, Määttä JA & Hinkkanen AE. *Eur J Immunol* 2000;**30**:1911–1918.
- Oda S, Hirasawa H, Shiga H et al. *Cytokine* 2005;**29**:169–175.
- Ogasawara K, Hida S, Weng Y, Saiura A, Sato K, Takayanagi H, Sakaguchi S, Yokochi T, Kodama T, Naitoh M, De Martino JA & Taniguchi T. *Genes Cells* 2002;**7**:309–320.

- Ogilvie P, Bardi G, Clark-Lewis I, Baggiolini M & Ugucioni M. *Blood* 2001;**97**:1920–1924.
- Ogle CK, Valente JF, Guo X, Li B-G, Ogle JD & Alexander JW. *Inflammation* 1997;**21**: 569–582.
- Ohira H, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, Rai T, Shishido S & Sato Y. *Fukushima J Med Sci* 2003;**49**:1–13.
- Ohkawara Y, Yamauchi K, Maruyama N, Hoshi H, Ohno I, Honma M, Tanno Y, Tamura G, Shirato K & Ohtani H. *Amer J Respir Cell Mol Biol* 1995;**12**:4–12.
- Ohkohchi N, Hirano T, Satake M & Satomi S. *Hepatogastroenterology* 2003;**50**:1090–1096.
- Ohnishi M & Imanishi N. *Inflammation* 2000;**24**:583–593.
- Olson DL, Burkly LC, Leone DR, Dolinski BM & Lobb RR. *Mol Cancer Ther* 2005;**4**: 91–99.
- Olszak IT, Poznansky MC, Evans RH, Olson D, Kos C, Pollak MR, Brown EM & Scadden DT. *J Clin Invest* 2000;**105**:1299–1305.
- Olszyna DP, Berbon A, Pribble JP, Turner T, Axtelle A, van Deventer SJ & van der Poll T. *Eur Cytokine Netw* 2003;**14**:158–162.
- Omari KM & Dorovini-Zis K. *J Neuroimmunol* 2003;**134**:166–178.
- Onbo SJ, Nakamura T, Miyazaki D, Ohbayashi M, Dawson M & Toda M. *J All Clin Immunol* 2003;**111**:1185–1199.
- Ong ES, Gao XP, Xu N, Predescu D, Rahman A, Broman MT, Jho DH & Malik AB. *Am J Physiol* 2003;**285**:L879–L888.
- Onodera S, Kaneda K, Mizue Y, Koyama Y, Fujinaga M & Nishihira J. *J Biol Chem* 2000;**275**:444–450.
- Openshaw PJ & Hussell T. *Modul Immune Resp Vacc AntIg-1998*;**92**:179–185.
- Oshima T, Pavlick KP, Laroux FS, Verma SK, Jordan P, Grisham MB, Williams L & Alexander JS. *Am J Physiol* 2001;**281**:C1096–C1105.
- Oshita F, Kameda Y, Hamanaka N, Haruhiro S, Yamada K, Noda K & Mitsuda A. *Am J Clin Oncol* 2004;**27**:215–219.
- Ostermann G, Weber KSC, Zerneck A, Schroder A & Weber C. *Nat Immunol* 2002;**3**: 151–158.
- Ostrovsky L, Carvallo-Tavares J, Woodman RC & Kubes P. *Am J Physiol* 2000;**278**: H1225–H1232.
- Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J. et al. *J Immunol* 2006 ;**177**:1967–1974.
- Otonello L, Dapino P, Amelotti M, Barbera P, Arduino N, Bertolotto M & Dallegri F. *Inflamm Res* 1998;**47**:345–350.
- Otonello L, Frumento G, Arduino N, Dapino P, Tortolina C & Dallegri F. *Free Rad Biol Med* 2001;**30**:161–169.
- Padovan E, Spagnoli GC, Ferrantini M & Heberer M. *J Leukoc Biol* 2002;**71**:669–676.
- Paganuzzi M, Bobbio B, Marroni P, Filiberti R Secco GB & Grossi CE. *Oncology* 2003;**65**: 52–59.
- Palecek S, Schmidt C, Lauffenburger D & Horwitz AF. *J Cell Sci* 1996;**286**:941–952.
- Palecek SP, Loftus JC, Ginsberg MH, Lauffenburger DA & Horwitz AF. *Nature* 1997;**338**: 537–540.
- Palframan RT, Jung S, Cheng G, Weninger W, Luo Y, Dorf M, Littman DR, Rollins BJ, Zweierink H, Rot A & von Andrian UH. *J Exper Med* 2001;**194**:1361–1373.
- Palladinetti P, Wakefield D & Lloyd AR. *Blood* 2000;**96**:A658 (#490.13).

- Palmeri D, van Zante A, Huang CC, Hemmerich S & Rosen SD. *J Biol Chem* 2000;**275**:19139–19145.
- Pan ZZ, Parkyn L, Ray A & Ray P. *Am J Physiol* 2000;**279**:L658–L666.
- Pañes J & Granger DN. *Gastroenterology* 1998;**114**:1066–1090.
- Panina-Bordignon P, Papi A, Mariani M, Lucia P, Casoni G, Bellettato C, Buosanti C, Miotto D, Mapp C, Villa A, Arrigoni G, Fabbri LM & Sinigaglia F. *J Clin Invest* 2001;**107**:1357–1364.
- Panjwani NN, Popova L & Srivastava PK.. *J Immunol* 2002;**168**:2997–3003.
- Papayannopoulou T, Priestley GV, Nakamoto B, Zafiripoulos V & Scott LM. *Blood* 2001;**98**:2403–2411.
- Papi A & Johnston SL. *J Biol Chem* 1999;**274**:9707–9720.
- Park EYH, Smith MJ, Stropp ES, Snapp KR, DiVietro JA, Walker WF, Schmidtke DW, Diamond SL & Lawrence MB. *Biophys J* 2002;**82**:1835–1847.
- Park SY, Kim HW, Moon KC, Hong HK & Lee HS. *Transplantation* 2000;**69**:2554–2560.
- Parlato S, Santini SM, Lapenta C, Di Pucchio T, Logozzi M, Spada M, Giammarioli AM, Malorni W, Fais C & Belardelli F.. *Blood* 2001;**98**:3022–3029.
- Pasnik J. *Postery Hlg-Med Dosw* (Online) 2006;**60**:8–14.
- Patel BN & Van Vactor DL. *Curr Opin Cell Biol* 2002;**14**:221–229.
- Pattison J, Nelson P, Huie P, von Leuttichau I, Farshid G, Sibley RK & Krensky AM. *Lancet* 1994;**343**:209–211.
- Paty PB, Graeff RW, Mathes SJ & Hunt TK. *Arch Surg* 1990;**125**:65–69.
- Pawankar R, Timiyama S, Jinnouchi K, Ikezono T, Nonaka M & Yagi T. *Acta Otolaryng* 1998;**539**:5–14.
- Pawelec G. *Mech Ageing Devel* 2000;**121**:181–185.
- Paysant JR, Rupin A & Verbeuren TJ. *Endothelium* 2002;**9**:263–271.
- Pedraza C, Geberhiwot T, Ingerpuu S, Assefa D, Wondimu Z, Kortessmaa J, Tryggvason K, Virtanen I & Patarroyo M. *J Immunol* 2000;**165**:5831–5838.
- Peled A, Kollet O, Ponomasryov T, Petit I, Frantiza S, Grabovsky V, Slav MM, Nagler A, Lider O, Alon R, Zipori D & Lapidot T. *Blood* 2000;**95**:3289–3296.
- Pellegrini JD, Puyana JC, Lapchak PH. et al. *Shock* 1996 ;**6**:389–396.
- Pelletier AJ, van der Laan LJW, Hildbrand P, Siani MA, Thompson DA, Dawson PE, Torbett BE & Salomon DR. *Blood* 2000;**96**:2682–2690.
- Pender SLF, Salmela MT, Monteleone G, Schnapp D, McKenzie C, Spencer J, Fong S, Saarialho-Kere U & MacDonald TT. *Am J Pathol* 2000;**157**:1955–1962.
- Penna G, Sozzani S & Adoroni L. *J Immunol* 2001;**167**:1862–1866.
- Penton-Rol G, Poilentarutti N, Luini W, Borsatti A, Mancinelli R, Sica A, Sozzani S & Mantovani A. *J Immunol* 1998;**160**:3869–3873.
- Perretti M, Croxtall JD, Wheller SK, Goulding NJ, Hannon R & Flower RJ. *Nat Med* 1996;**2**:1259–1262.
- Peschen M, Lahaye T, Hennig-B, Weyl A, Simon JC & Vanscheidt W. *Acta Dermato-Venereal* 1999;**79**:27–32.
- Petri JB, Saalbach A, Haupt B, Pierer M, Hausteil U-F & Herrmann K. *Wound Rep Reg* 1997;**5**:69–76.
- Pfitzenmaier J, Vessella R, Higano CS, Noteboom JL, Wallace D & Corey E. *Cancer* 2003;**97**:1211–1216.

- Piccardoni P, Sideri R, Manarini S, Piccoli A, Martelli N, de Gaetano G, Cerletti V & Evangelista V. *Blood* 2001;**98**:108–110.
- Piccio L, Rossi B, Scarpini E, Laudanna C, Giagulli C, Issekutz AC, Vestweber D, Butcher EC & Constantin G. *J Immunol* 2002;**168**:1940–1949.
- Piccolo MTS, Wang Y, Verbrugge S, Warner RL, Sannomiya P, Piccolo NS, Piccolo MS, Hugli TE, Ward PA & Till GO. *Inflammation* 1999;**23**:371–385.
- Pla P, Moore R, Morali OG, Grille S, Martinozzi S, Delmas V & Larue L. *J Cell Physiol* 2001;**189**:121–132.
- Pluskota E & D'Souza SE. *Eur J Biochem* 2000;**267**:4693–4704.
- Pober JS, Kluger MS & Schechner JS. *Ann NY Acad Sci* 2001;**941**:12–25.
- Podolnikova NP, Yakubenko VP, Volkov GL, Plow EF & Ugarova TP. *J Biol Chem* 2003;**278**:32251–32258.
- Ponvert C. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000;**40**:473–480.
- Potter TA, Grebe K, Freiberg B & Kupfer A. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001;**98**:12624–12629.
- Poznansky MC, Olszak IT, Foxall R, Evans RH, Luster AD & Scadden DT. *Nat Med* 2000;**6**:543–548.
- Poznansky MC, Olszak IT, Foxall R, Luster AD & Scadden DT. *Blood* 1999;**94** (suppl 1, pt. 1), 371a.
- Prendergast RA, Lliff CE, Coskuncan NM, Caspi RR, Sartani G, Tarrant TK, Luty GA & McLeod DS. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;**39**:754–762.
- Price AA, Cumberbatch M, Kimber I & Ager A. *J Exper Med* 1997;**186**:1725–1735.
- Prickett TCR, McKenzie JL & Hart DNJ. *Transplantation* 1992;**153**:483–490.
- Prince GA, Jenson B, Hemming VG, Murphy BR, Walsh EE, Horswood RL & Chanock RM. *J Virol* 1986;**57**:721–728.
- Proudfoot AEI, Wells TNC & Clapham PR. *Biochem Pharmacol* 1999;**57**:451–463.
- Pryjma J, Gusil K, Baran J & Bzowska M. *Pathobiology* 1999;**67**:335.
- Puleston J, Cooper M, Murch S, Bid K, Makh S, Ashwood P, Bingham AH, Green H, Moss P, Dhillon A, Morris R, Strobel S, Gelinias R, Pounder RE & Platt A. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;**21**:109–120.
- Qi X, Li S & Li J. *Jap Heart J* 2003;**44**:623–632.
- Qin L, Quinlan WM, Doyle NA, Graham L, Sligh JE, Takei F, Beaudet AL & Doerschuk CM. *J Immunol* 1996;**157**:5016–5021.
- Qing Z, Sandor M, Radvany Z, Sewell D, Falus A, Potthoff D, Muller WA & Fabry Z. *J Neuropathol Exper Neurol* 2001;**60**:798–807.
- Raab M, Daxecker H, Markovic S, Karimi A, Greismacher A & Mueller MM. *Clin Chem Acta* 2002;**321**:11–16.
- Rabinovich GA & Rubinstein N. *Medicina (Buenos-Aires)* 2001;**61**:85–92.
- Rabinovich GA, Sotomayor CE, Riera CM, Bianco I & Correa SG. *Eur J Immunol* 2000;**30**:1331–1339.
- Rainger GE, Buckley C, Simmons DL & Nash GB. *Curr Biol* 1997;**7**:316–325.
- Rainger GE, Buckley CD, Simmons DL & Nash GB. *Am J Physiol* 1999;**45**:H858–H864.
- Rajan AJ, Asensio VC, Campbell IL & Brosnan CF. *J Immunol* 2000;**164**:2120–2130.
- Ramamoorthy C, Sasaki SS, Su DL, Sharar SR, Harlan JM & Winn RK. *J Leukoc Biol* 1997;**61**:167–172.

- Ramos-Kelly JR, Toledo-Pereyra LH, Jordan J, Rivera-Chavez F, Rohs T, Holevar M, Dixon RAF, Yun E & Ward PA. *J Trauma* 2000;**49**:92–100.
- Rand ML, Warren JS, Mansour MK, Newman W & Ringler DJ. *Am J Pathol* 1996;**148**: 855–864.
- Randolph DA, Carruthers CJL, Szabo SJ, Murphy KM & Chaplin DD. *J Immunol* 1999;**162**:2375–2383.
- Randolph GJ & Furie MB. *J Immunol* 1995;**155**:3610–3618.
- Randolph GJ. *Sem Immunol* 2001;**13**:267–274.
- Raqib R, Lindberg AA, Björk L, Bardham PK, Wretling B, Andersson U & Andersson J. *Infect Immun* 1995;**63**:3079–3087.
- Reading PC, Symons JA & Smith GL. *J Immunol* 2003;**170**:1435–1442.
- Reich M, Niess JH, Bar C, Zwacka G & Markert UR. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003;**13**:60–65.
- Reichert F & Rotschenker S. *Exp Neurol* 1999;**160**:508–514.
- Reimert CM, Skov PS & Poulsen LK. *Allergy* 1998;**53**:129–138.
- Reiss Y, Proudfoot AE, Power CA, Campbell JJ & Butcher EC. *J Exper Med* 2001;**195**: 1541–1547.
- Remoué F, Van DT, Schacht A-M, Picquet M, Garraud O, Vercruyssen J, Ly A, Carpon A & Riveau G. *Clin Exper Immunol* 2001;**124**:62–68.
- Resnick MB, Colgan SP, Parkos CA, Delparcher C, McGuirk D, Weller PF & Madara JL. *Gastroenterology* 1995;**108**:409–416.
- Rhem MN, Lech EM, Patti JM, McDevitt D, Höök M, Jones DB & Wilhelmus KR. *Infect Immun* 2000;**68**:3776–3779.
- Riaz AA, Wan MX, Schaefer T, Schramm R, Ekberg H, Menger MD, Jeppson B & Thorlacius H. *Ann Surg* 2002;**236**:777–784.
- Richardson RM, Haribabu B, Ali H & Snyderman R. *J Biol Chem* 1996;**271**:28717–28724.
- Richardson RM, Prigden BC, Haribabu B, Ali H & Snyderman R. *J Biol Chem* 1998;**273**: 23830–23836.
- Richardson RM, Tomhave ED, Haribabu B & Snyderman R. *J Biol Chem* 1995;**270**: 27829–27833.
- Ridgway D. *Cancer Res* 2003;**21**:873–886.
- Ridley AJ. *FEBS Lett* 2001;**498**:168–171.
- Riedl P, Buschle M, Reimann J & Schirmbeck R. *Eur J Immunol* 2002;**32**:1709–1716.
- Ringheim G & Conant K. *J Neuroimmunol* 2004;**147**:43–49.
- Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, Castellano M, Salvetti M, Monteduro C, De Ciuceis C, Boari G, Valentini U, Cimino A, Sleiman I & Agabiti-Rosei E. *J Hum Hypertens* 2003;**17**: 463–470.
- Robbiani DF, Finch RA, Jäger D, Muller WA, Sartorelli AC & Randolph GJ. *Cell* 2000;**103**: 757–768.
- Robert C, Fuhlbrigge RC, Kieffer JD, Ayejunie S, Hynes RO, Cheng GY, Grabbe S, von Andrian UH & Kupper TS. *J Exper Med* 1999;**189**:627–635.
- Robertson MJ, Williams BT, Christopherson K, Brahmil Z & Hromas R. *Cell Immunol* 2000;**199**:8–14.
- Robinson LA, Nataraj C, Thomas DW, Howell DN, Griffiths R, Bautch V, Patil DD, Feng LL & Coffman TM. *J Immunol* 2000;**165**:6067–6072.

- Rocca B & FitsGerald GA. *Internat Immunopharmacol* 2002;**2**:603–630.
- Rodeberg DA, Base RC, Alexander JW, Warden GD & Babcock GF. *J Leukoc Biol* 1997;**61**: 575–582.
- Roebuck KA. *Int J Mol Med* 1999;**4**:223–230.
- Romagnani S. *Immunol Today* 1997;**18**:263–266.
- Romanic AM, Graesser D, Baron JL, Visintin I, Janeway CA & Madri JA. *Lab Invest* 1997;**76**:11–23.
- Rosado JA, Maijer EMY, Hamulyak K, Novakova I, Heemskerk JWM & Sage SO. *Blood* 2001;**97**:2648–2656.
- Rose DM, Cardarelli PM, Cobb RR & Ginsberg MH. *Blood* 2000;**95**:602–609.
- Rosenthal J, Thurman GW, Cusack N, Peterson VM, Malech HL & Ambruso DR. *Blood* 1996;**88**:4321–4329.
- Rosner K, Ross C, Karlsmark T & Skovgaard GL. *Acta Dermato-Vener* 2001;**81**:334–339.
- Ross R & Odland G. *J Cell Biol* 1968;**39**:152–168.
- Rosseau S, Selhorst J, Wiechmann K, Leissner K, Maus UR, Mayer K, Grimminger F, Seeger W & Lohmeyer J. *J Immunol* 2000;**164**:427–435.
- Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB & Hogan SP. *Immunol Rev* 2001;**179**:139–155.
- Rowin ME, Xue VV & Irazuzta J. *Inflammation* 2000;**24**:157–173.
- Ruegg C, Dormond O & Mariotti A. *BBA* 2004;**1654**:51–67.
- Ryer-Powder JE & Forman HJ. *Free Radic Biol Med* 1989;**6**:513–518.
- Sablotzki A, Dehne MG, Friedrich I. et al. *Eur J Med Res* 2003;**8**:71–76.
- Sabroe I, Williams TJ, Hébert CA & Collins PD. *J Immunol* 1997;**158**:1361–1369.
- Sad S, Krishnan RC, Kägi D, Hengartner H & Mosmann TR. *Eur J Immunol* 1997;**27**: 914–922.
- Sagara H, Matsuda H, Wada N, Yagita H, Fukuda T, Okumura K, Makino S & Ra C. *Internat Arch Allergy Immunol* 1997;**112**:287–294.
- Saito N, Yamada Y, Sannohe S, Honda K, Adachi T, Kayaba H & Chihara J. *Lung* 2002;**180**: 251–263.
- Sakhalkar VS, Rao SP, Weedon J & Miller ST. *Am J Hematol* 2004;**76**:57–60.
- Sallusto F, Lanzavecchia A & Mackay CR. *Immunol Today* 1998;**19**:568–574.
- Sallusto F, Mackay CR & Lanzavecchia A. *Annu Rev Immunol* 2000;**18**:593–620.
- Salmi M, Kalimo K & Jalkanen S. *J Exp Med* 1993;**178**:2255–2260.
- Salmi M, Tohka S & Jalkanen S. *Circ Res* 2000;**86**:1245–1251.
- Samanta AK, Oppenheim JJ & Matsushima K. *J Biol Chem* 1990;**265**:183–189.
- Sampaio AL, Rae GA & Henriques MG. *Inflamm Res* 2000;**49**:170–176.
- Sandi C, Merino JJ, Cordero MI, Touyarot K & Venero C. *Neuroscience* 2001;**102**:329–339.
- SandIg-M, Negrou E & Rogers KA. *J Cell Sci* 1997;**110**:2807–2818.
- Sandström T, Bjermer L & Rylaner R. *Eur Respir J* 1992;**5**:992–996.
- Sanmugalingham D, De Vries E, Gauntlett R, Symon FA, Bradding P & Wardlaw AJ. *Clin Exper Allergy* 2000;**30**:255–263.
- Sano H, Hsu DK, Yu L, Apgar JR, Kuwabara I, Yamanaka T, Hirashima M & Liu FT. *J Immunol* 2000;**165**:2156–2164.
- Sansonetti PJ. *Am J Physiol* 2001;**280**:G319–G323.
- Sansonetti RJ, Arondel J, Thirumalai K, Banerjee S, Akira S, Takeda K & Zychlinsky A. *Immunity* 2000;**12**:581–590.

- Santambrogio L, Hochwald GM, Saxena B, Leu CH, Martz JE, Carlino JA, Ruddle NH, Palladino MA, Gold LI & Thorbecke GJ. *J Immunol* 1993;**151**:1116–1127.
- Santana Reyes C, Garcia-Munoz F, Reyes D, Gonzalez G, Dominguez C & Domenech E. *Acta Paediatr* 2003;**92**:221–227.
- Santoro MM, Gaudino G & Marchisio PC. *Devel Cell* 2003;**5**:257–271.
- Sanz MJ, Nabah YN, Cerda-Nicolas M, O'CONNOR JE, Issekutz AC, Cortijo J & Morcillo EJ.
- Sapru K, Stotland PK & Stevenson MM. *Clin Exp Immunol* 1999;**115**:103–109.
- Sarman G, Shappell SB, Mason EO, Smith CW & Kaplan SI. *J Infect Dis* 1995;**172**:1001–1006.
- Savage B, Saldivar E & Ruggeri ZM. *Cell* 1996;**84**:289–297.
- Scannell G, Waxman K, Vaziri ND, Zhang J, Kaupke CJ, Jalali M & Hecht CC. *J Surg Res* 1995;**59**:141–145.
- Schaerli P & Moser B. *Immunol Res* 2005;**31**:57–74.
- Scheerens H, Hessel E, de Waal-Malefyt R, Leach MW & Rennick D. *Eur J Immunol* 2001;**31**:1465–1474.
- Schenkein HA, Fletcher HM, Bodnar M & Macrina FL. *J Immunol*. 1995;**154**:5331–5337.
- Schenkel AR, Mamdouh Z, Chen X, Lieman RM & Muller WA. *Nat Immunol* 2002;**3**:143–150.
- Scherberich A, Moog S, Haan-Archipoff G, Azorsa DO, Lanza F & Beretz A. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;**18**:1691–1697.
- Scheuerer B, Ernst M, Dürbbaun-Landmann I, Fleischner J, Grage-Griebenow E, Brandt E, Flad H-D & Petersen F. *Blood* 2000;**95**:1158–1166.
- Scheynius A, Camp RL & Puré E. *J Immunol* 1996;**156**:1804–1809.
- Schleimer RP & Bochner BS. *J Immunol* 1991;**147**:380–381.
- Schluger NW & Rom WN. *Curr Opin Immunol* 1997;**9**:504–508.
- Schmal H, Shanley TP, Jones ML, Friedl HP & Ward PA. *J Immunol* 1996;**156**:1963–1972.
- Schmidt JT & Schachner M. *J Neurobiol* 1998;**37**:659–671.
- Schmidtke DW & Diamond SL. *J Cell Biol* 2000;**149**:719–730.
- Schnell L, Fearn S, Klassen H, Schwab ME & Perry VH. *Eur J Neurosci* 1999;**11**:3648–3658.
- Schols D. *Curr Top Med Chem* 2004;**4**:883–893.
- Scholz D & Schaper J. *Cell Tissue Res* 1997;**290**:623–631.
- Scholz D, Devaux B, Hirche A, Pöttsch B, Kropp B, Schaper W & , Schaper J. *Cell Tissue Res* 1996;**284**:415–423.
- Schöttelndreier H, Potter BVL, Mayr GW & Guse AH. *Cell Sign* 2001;**13**:895–899.
- Schröder J-M & Mochizuki M. *Biol Chem* 1999;**380**:889–896.
- Schultz MJ, Olszyna DP, de Jonge E, Verbon A, van Deventer SJ & van der Poll T. *J Infect Dis* 2000;**182**:1264–1267.
- Schwartz M, Moalem G, Leibowitz-Amit R & Cohen IR. *Trends Neurosci* 1999;**22**:295–299.
- Schwartz MA. Integrin signaling revisited. *Trends Cell Biol* 2001;**11**:466–470.
- Schytser E, Struyf S, Manten P, Lenaerts JP, Conings R, Put W, Wuyts A, Proost P, Van Damme J. *J Immunol* 2000;**165**:4470–4477.
- Sebastiani S, Albanesi C, De Pità O, Puddi P, Cavani A & Girolomoni G. *Arch Dermatol Res* 2002;**293**:552–559.

- Sebastiani S, Allavena P, Albanesi C, Nasorri F, Bianchi G, Traidl C, Sozzani S, Girolomoni G & Cavani A. *J Immunol* 2001;**166**:996–1002.
- Sedgwick JD, Riminton DS, Custer JG & Körner H. *Immunol Today* 2000;**21**: 110–113.
- Seeds NW, Friedman G, Hayden S, Thewke D, Haffke S, McGuire P & Krystosek A. *Sem Neurosci* 1996;**8**:405–412.
- Seekamp A, Regel G, Rother K & Jutila M. *Shock* 1997;**7**:447–454.
- Seguin R, Biernacki K, Rotondo RL, Prat A & Antel JP. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;**62**: 412–419.
- Seko Y, Matsuda H, Kato K, Hashimoto Y, Yagita H, Okumura K & Yazaki Y. *J Clin Invest* 1993;**91**:1327–1336.
- Sela M, Arnon R & Schechter B. *Drug Discov Today* 2002;**7**:664–673.
- Seligmann BE, Fletcher MP & Gallin JI. *J Biol Chem* 1982;**257**:6280–6286.
- Sénéchal S, Fahy O, Gentina T, Vorng H, Capron M, Walls AF, McEuen AR, Buckley MG, Hamid Q, Wallaert B, Tonnel AB & Tscopoulos A. *Lab Invest* 2002;**82**:929–939.
- Seo SM, McIntire LV & Smith CW. *Am J Physiol* 2001;**281**:C1568–C1578.
- Serra HM, Eberhard Y, Martin AP, Gallino N, Gagliardi J, Baena-Cagnani CE, Lascano AJ, Ortiz S, Mariani AL & Ugucioni M. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;**133**:64–71.
- Serru V, Le Naour F, Billard M, Azorsa DO, Lanza F, Boucheix C & Rubinstein E. *Biochem J* 1999;**340**:(part 1) 103–111.
- Seto M, Aramaki Y, Okawa T, Miyamoto N, Aikawa K, Kanzaki N, Niwa S, Iizawa Y, Baba M & Shiraishi M. *Chem Pharm Bull* 2002;**52**:577–590.
- Sexton DW, Blaylock MG & Walsh GM. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**108**:962–969.
- Shacklett BL, Cox CA, Wilkens DT, Karl KR, Nilsson A, Nixon DF & Price RW. *J Infect Dis* 2002;**189**:2202–2212.
- Shahabuddin S, Ponath P & Schleimer RP. *J Immunol* 2000;**164**:3847–3854.
- Shang T, Yednock T & Issekutz AC. *J Leukoc Biol* 1999;**66**:809–816.
- Shang X-Z & Issekutz AC. *Eur J Immunol* 1998;**28**:1970–1979.
- Shang X-Z & Issekutz AC. *Immunology* 1997;**92**:527–535.
- Shang X-Z, Lang BJ & Issekutz AC. *J Immunol* 1998;**160**:467–474.
- Shanley TP, Vasi N & Denenberg A. *Cytokine* 2000;**12**:1054–1064.
- Shappell SB, Toman C, Anderson DC, Taylor AA, Entman ML & Smith CW. *J Immunol* 1990;**144**:2702–2711.
- Sharar SR, Chapman NN, Flaherty LC, Harlan JM, Tedder TF & Winn RK. *J Immunol* 1996;**157**:2555–2563.
- Sharma R & Anker SD. *Internat J Cardiol* 2002;**85**:161–171.
- Shehab El-Din SA, Aref SE & Salama OS. *Ann Burn Fire Disast* 1998;**11**:27–33.
- Sheibani N, Sorenson CM & Frazier WA. *Dev Dyn* 1999;**214**:44–54.
- Sheikh S & Nash GB. *Blood* 1996;**87**:5040–5050.
- Sheikh S, Parhar R, Bakheet R, Saleh S, Collison K & Al-Mohanna F. Immobilization of rolling NK cells on platelet-borne P-selectin under flow by proinflammatory stimuli, interleukin-12, and leukotriene B<sub>4</sub>. *J Leukoc Biol* 2004;**76**:603–608.
- Shibagaki N, Hanada K, Yamashita H, Shimada S & Hamada H. *Eur J Immunol* 1999;**29**: 4081–4091.
- Shibata F, Konishi K & Nakagawa H. *Cytokine* 2000;**12**:1368–1373.

- Shimada Y, Hasegawa M, Kaburagi Y, Hamaguchi Y, Komura K, Saito E, Takehara K, Steeber DA, Tedder TF & Sato S. *J Immunol* 2003;**170**:4325–4334.
- Shimizu Y, Rose DM & Ginsberg MH. *Adv Immunol* 1999;**72**:325–380.
- Shock A & Laurent CJ. *Eur J Cell Biol* 1991;**54**:211–216.
- Siegelman MH, Stanescu D & Estess P. *J Clin Invest* 2000;**105**:683–691.
- Sigal A, Bleijs DA, Grabovsly V, van Vliet SJ, Dwir O, Figdor CG, van Kooyk & Alon R. *J Immunol* 2000;**165**:442–452.
- Sigidin YA, Loukina GV, Skurkovich B & Skurkovich S. *Scand J Rheumatol* 2001;**30**:203–207.
- Signore A, Capriotti G, Scopinaro F, Bonnanno E & Modesti A. *Trends Immunol* 2003;**24**:395–402.
- Silber A, Newman W, Reimann KA, Hendricks E, Walch D & Ringer DJ. *Lab Invest* 1994;**70**:163–175.
- Silverman MD, Zamora DO, Pan Y, Texeira PV, Planck SR & Rosenbaum JT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;**42**:2861–2866.
- Simecka JW. *Curr Microbiol* 1999;**39**:163–167.
- Simms HH & D'Amico R. *Arch Surg* 1997;**132**:171–177.
- Simon H-U. *Immunol Rev* 2001;**179**:156–162.
- Simon SI, Hu Y, Vestweber D & Smith CW. *J Immunol* 2000;**164**:4348–4358.
- Simpson J, Rezaie P, Newcombe J, Cuzner ML, Male D & Woodroffe MN. *J Neuroimmunol* 2000;**108**:192–200.
- Singbartl K & Ley K. *Crit Care Med* 2000;**28**:2507–2514.
- Singbartl K, Forlow SB & Ley K. *FASEB J* 2001;**15**:2337–2344.
- Skau T, Nyström P-O, Öhman L & Stendahl O. *Arch Surg* 1986;**121**:1033–1039.
- Skurkovich B & Skurkovich S. *Curr Opin Mol Ther* 2003;**5**:52–7.
- Skurkovich S, Boiko A, Beliaeva I, Buglak A, Alekseeva T, Smirnova N, Kulakova O, Tchechonin V, Gurova O, Deomina T, Favorova OO, Skurkovich B & Gusev E. *Mult Scler* 2001;**7**:277–284.
- Skurkovich SV, Klinova EG, Eremkina EI & Levina NV. Immunosuppressive effect of an anti-interferon serum. *Nature* 1974;**247**:551–552.
- Skurkovich SV, Skurkovich B & Kelly JA. *Med Hypotheses* 2002;**59**:770–780.
- Slavin AJ, Tarner IH, Nakajima A, Urbanek-Ruiz I, McBride J, Contag CH & Farthman CG. *Autoimm Rev* 2002;**1**:213–219.
- Sleeman MA, Fraser JK, Murison JG, Kelly SL, Prestidge RL, Palmer DJ, Watson JD & Kumble KD. *Int Immunol* 2000;**12**:677–689.
- Smilenov LB, Mikhailov A, Pelham RJ, Marcantonio EE & Gundersen GG. *Science* 1999;**286**:1172–1174.
- Smith CW, Marlin SD, Rothlein R, Toman C & Anderson DC. *J Clin Invest* 1989;**83**:2008–2017.
- Smith JA. Neutrophils, host defense, and inflammation:a double-edged sword. *J Leukoc Biol* 1994;**56**:672–686.
- Smith JP, Morris-Downes M, Brennan FR, Wallace GJ & Amor S. *J Neuroimmunol* 2000;**106**:60–68.
- Smits E, Burvenich C, Guidry A & Roets E. *Infect Immun* 1998;**66**:2529–2534.
- Soler D, Humphreys TL, Spinola SM & Campbell JJ. *Blood* 2003;**101**:1677–1683.

- Solito E, Romero IA, Marullo S, Russo-Marie F & Weksler BB. *J Immunol* 2000;**165**: 1573–1581.
- Somersalo K, Tarkkanen J, Patarroyo M & Sakcela E. *J Immunol* 1992;**149**:590–598.
- Soriano SG, Coxon A, Wang YF, Frosch MP, Lipton SA, Hickey PR & Mayadas TN. *Stroke* 1999;**30**:134–139.
- Sorkness RL, Mehta H, Kaplan MR, Miyasaka M, Hefle SL & Lemanske RF. *Pediatr Res* 2000;**47**:819–824.
- Souza HS, Elia CCS, Spencer J & MacDonald TT. *Gut* 1999;**45**:856–863.
- Sozzani S, Allavena P, Vecchi I & Mantovani A. *J Clin Immunol* 2000;**20**:151–160.
- Spano JP, Andre F, Morat L, Sabatier L, Besse B, Combadiere C, Deterre P, Martin A, Azorin J, Valeyre D, Khayat D, Le Chevalier T & Soria JC. *Ann Oncol* 2004;**15**:613–617.
- Spertini O, Luscinskas FW, Gimbrone MA & Tedder TF. *J Exper Med* 1992;**175**: 1789–1792.
- Spillman C, Osorio D & Waugh R. *Ann Biomed Engin* 2002;**30**:1002–1011.
- Springer TA. *Cell* 1994;**76**:301–314.
- Springer TA. *Nature* 1990;**346**:425–433.
- Squier MK, Sehnert AJ & Cohen JJ. *J Leukoc Biol* 1995;**57**:2–10.
- Sriramarao P, DiScipio RG, Cobb RR, Cybulsky M, Stachnick G, Castaneda D, Elices M & Broide DH. *Blood* 2000;**95**:592–601.
- Sriramarao P, Norton CR, Borgstrom P, DiScipio RG, Wolitzky BA & Broide DH. *J Immunol* 1996;**157**:4672–5680.
- Srivastava P. *Annu Rev Immunol* 2002;**20**:395–425.
- Stahl GL, Fletcher MP & Longhurst JC. *Clin Res* 1991;**39**:89A.
- Steeber DA, Tang MLK, Green NE, Zhang X-Q, Sloane JE & Tedder TF. *J Immunol* 1999;**163**:2176–2186.
- Steiling H, Munz B, Werner S & Brauchle M. *Exp Cell Res* 1999;**247**:484–494.
- Stein JV, Rot A, Luo Y, Narasimhaswamy M, Nakano H, Gunn MD, Matsukawa A, Quackenbush EJ, Dorf ME & von Andrian UH. *J Exp Med* 2000;**191**:61–76.
- Stengel D, Bauwens K, Keh D, Gerlach H, Ekkernkamp A, Tauber R, & Kerner T. *Clin Chem* 2005;**51**:16–24.
- Stone PC, Lally F, Rahman M, Smith E, Buckley CD, Nash GB & Rainger GE. *J Leukoc Biol* 2005;**77**:44–51.
- Strauch UG, Mueller RC, Li XY, Cernandas M, Higgins JMC, Binion DG & Parker CM. *J Immunol* 2001;**166**:3506–3514.
- Streeter PR, Berg EL, Rouse BTN, Bargatze RF & Butcher EC. *Nature* 1988;**331**:41–46.
- Strobl H & Knapp W. *Micr Infect* 1999;**1**:1283–1290.
- Stuyt RJL, Netea MG, Geijtenbeek TBH, Kullberg BJ, Dinarello CA & van der Meer JWM. *Immunology* 2003;**110**:329–334.
- Subramaniam M, Saffaripour S, Van De Water L, Frenette PS, Mayadas TN, Hynes RO & Wagner DD. *Am J Pathol* 1997;**150**:1701–1709.
- Suchard SJ & Boxer LA. *J Immunol* 1994;**152**:290–300.
- Suenaert P, Bulteel V, Lemmens L, Noman M, Geypens B, Van Assche G, Geboes K, Ceuhhens JL & Rutgeerts P. *Am J Gastroenterol* 2002;**97**:2000–2004.
- Sugimoto T, Kanatani M, Kano J, Kaji H, Tsukamoto T, Yamaguchi T, Fukase M & Chihara K. *J Bone Miner Res* 1993;**8**:1445–1452.

- Sui Y, Li S, Pinson D, Adany I, Li Z, Villinger F, Narayan O & Buch S. *Am J Pathol* 2005;**166**:355–365.
- Sułowska Z, Pietruszynski R, Dworniak D, Tchórzewski H & Sidorkiewics M. *J Viral Hepat* 1996;**3**:293–239.
- Sun J, Paddock C, Shubert J, Zhang H-B, Amin K, Newman PJ & Albeida SM. *J Cell Sci* 2000;**113**:1459–1469.
- Surbatovic M, Jovanovic K, Vojvodic D. et al. *Vojnosanit Pregl* 2004 ;**61**–:137–143.
- Suzuki ST. *Exp Cell Res* 2000;**261**:13–18.
- Suzuki Y, Gomez-Guerrero C, Shirato I, Lopez-Franco O, Gallego-Delgado J, Sanjuan G, Lazaro A, Hernandez-Vargas P, Okumura K, Tomino Y, Ra C & Egido J. *J Immunol* 2003;**170**:3243–3255.
- Sveen K. *Acta Path Microbiol Scand* 1979;**87B**:285–290.
- Swarte VVR, Mebius RE, Joziassse DH, van den Eijnden DH & Kraal G. *Eur J Immunol* 1998;**28**:2864–2871.
- Swerlick RA, Lee KH, Li L-J, Sepp NT, Caughman SW & Lawley TJ. *J Immunol* 1992;**149**: 698–705.
- Syrgos KN, Salgami E, Karayinnakis N, Sekara E & Roussou P. *Anticancer Res* 2004;**24**: 1243–1247.
- Szekanecz Z, Kim J & Koch AE. *Sem Immunol* 2003;**15**:15–21.
- Tachimoto H, Burdick MM, Hudson SA, Kikuchi M, Konstantopoulos K & Bochner BS. *J Immunol* 2000a;**165**:2748–2754.
- Taha RA, Minshall EM, Leung DYM, Boguniewicz M, Luster A, Muro S, Toda M & Hamid QA. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**105**:1002–1007.
- Taira E, Kohama K, Tsukamoto Y, Okumura S & Miki N. *J Cell Physiol.* 2004;**198**: 377–387.
- Takahashi H, Tsuda Y, Kobayashi M. et al. *J Leukoc Biol* 2006 ;**79**:789–796.
- Takano K & Nakagawa H. *Inflamm Res* 2001;**50**:503–508.
- Takano K, Al-Mokdad M, Shibata F, Tsuchiyra H & Nakagawa H. *Inflammation* 1999;**23**: 411–424.
- Takaoka AS, Yamada T, Gotoh M, Kanai Y, Imai K & Hirohashi S. *J Biol Chem* 1998;**273**: 33848–33855.
- Tamion F, Richard V, Bonmarchand G, Leroy J, Hiron M, Daveau M, Thuillez C & Lebreton JP. *Crit Care Med* 2000;**28**:2522–2257.
- Tan JQ, Jacobi HH, Jing C, Reimert CM, Quan S, Dissing S, Poulsen LK & Skov PS. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**106**:313–320.
- Tan JQ, Sha Q, Gong FL, Larsen CG & Thestrup-Pedersen K. *J Immunol* 1999;**162**: 4285–4292.
- Tan X, Wong ST, Ghebrehiwet B, Storm DR & Bordin S. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;**87**:193–204.
- Tanaka Y, Adams DH, Hubscher S, Hirano H, Siebenlist U & Shaw S.. *Nature* 1993;**361**: 79–82.
- Tang KQ, Nie DT, Cai YL & Honn KV. *Biochem Biophys Res Comm* 1999;**264**:127–132.
- Tang ML, Hale LP, Steeber DA, Tedder TF. *J Immunol* 1997;**158**:5191–5199.
- Tangemann K, Gunn MA, Giblin P & Rosen SD. *J Immunol* 1998;**161**:6330–6337.
- Taooka Y, Chen J, Wednock T & Sheppard D. *J Cell Biol* 1999;**145**:413–420.

- Turner IH, Slavin AJ, McBride J, Levecnik A, Smith R, Nolan GP, Contag CH & Fathman CG. *Ann NY Acad Sci* 2003;**998**:512–519.
- Taub D, Dastyh J, Inamura N, Upton J, Kelvin D, Metcalfe D & Oppenheim J. *J Immunol* 1995;**154**:2393–2402.
- Taub DD, Ortaldo JR, Turcovski-Corrales SM, Key ML, Longo DL & Murphy WJ. *J Leukoc Biol* 1996;**59**:81–89.
- Taylor ML, Brummet ME, Hudson SA, Miura K & Bochner BS. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**106**:918–924.
- Teixeira MM & Hellewell PG. *J Immunol* 1998;**161**:2516–2523.
- Teixeira MM, Robinson MK, Shock A & Hellewell PG. *Br J Pharmacol* 2001;**132**:596–604.
- Tekstra J, Beekhuizen H, Van de Gevel JS, Van Benten IJ, Tuk CW & Beelen RHJ. *Clin Exper Immunol* 1999;**117**:489–495.
- Teran LM. *Immunol Today* 2000;**21**:235–242.
- Tessier PA, Naccache PH, Diener KR, Gladue RP, Neote KS, Clark-Lewis I & McColl SR. *J Immunol* 1998;**161**:1204–1211.
- Thanaporn P, Myers DD, Wroblewski SK, Hawley AE, Farris DM, Wakefield TW & Henke PK. *Surgery* 2003;**134**:365–371.
- Thatte J, Sungbartl K, Smith ML, Wethmar K, Day K & Ley K. *FASEB J* 2001;**15** (Pt. 1): A332.
- Thomas GJ, Poomsawat S, Lewis MP, Hart IR, Speight PM & Marshall JF. *J Invest Dermatol* 2001;**116**:898–904.
- Thompson RD, Wakelin MW, Larbi KY, Dewar A, Asimakopoulos G, Horton MA, Nakada MT & Nourshargh S. *J Immunol* 2000;**165**:426–434.
- Thomsen AR, Nansen A, Madsen AN, Bartholdy C & Christensen JP. *Immunol Lett* 2003;**85**: 119–127.
- Thorlacius H, Vollmar B, Guo Y, Mak TW, Pfeundsschuh MM, Menger MD & Schmits R. *Br J Haematol* 2000;**110**:424–429.
- Thornhill MH, Kyan-Aung U, Lee TH & Haskard DO. *Immunology* 1990;**69**:287–292.
- Thornhill MH, Wellcome SM, Mahiouz DL, Lanchbury JSS, Kyan-Aung U & Haskard DO. *J Immunol* 1991;**146**:592–598.
- Thornton BP, Větvička V, Pitman J, Goldman RC & Ross GD. *J Immunol* 1996;**156**: 1235–1246.
- Tian L, Kilgannon P, Yoshihara Y, Mori K, Gallatin WM, Carpén & Gahmberg CG. *Eur J Immunol* 2000a;**30**:810–818.
- Tian L, Nyman H, Kilgannon P, Yoshihara Y, Mori K, Andersson LC, Kaukinen S, Rauvala H, Gallatin WM & Gahmberg CG. *J Cell Biol* 2000b;**150**:243–252.
- Ticchioni M, Raimondi V, Lamy L, Wijdenes J, Lindberg FP, Brown EJ & Bernard A. *FASEB J* 2001;**15**:341–350.
- Tiger CF, Fougères F, Grundstrom G, Velling T & Gullberg D. *Devel Biol* 2001;**237**: 116–129.
- Tohka S, Laukkanen ML, Jalkanen S & Salmi M. *FASEB J* 2001;**15**:373–382.
- Tomhave ED, Richardson RM, Didsbury JR, Menard L, Snyderman R & Ali H. *J Immunol* 1994;**153**:3267–3275.
- Tomimoto H, Akigushi I, Akiyama H, Kimura J & Yanagihara T. *Am J Pathol* 1993;**143**: 579–586.

- Tonnel AB, Lelong J & Grigoriu BD. *Rev Franc Allergol Immunol Clin* 2004;**44**:65–70.
- Tonnesen MG, Anderson DC, Springer TA, Knedler A, Avdi N & Henson PM. *J Clin Invest* 1989;**83**:637–646.
- Tourkin A, Anderson T, Leroy EC & Hoffman S. *Cell Adh Commun* 1993;**1**:161–176.
- Trautmann A, Toksoy A, Engelhard E, Brocker EB & Gillizer R. *J Pathol* 2000;**190**:100–106.
- Trifilieff A, Fujitani Y, Mentz F, Douglas B, Fuentes M & Bertrand C. *J Immunol* 2000;**165**:1526–1533.
- Tripp RA, Moore D & Anderson LJ. *Cytokine* 2000;**12**:801–807.
- Troelstra A, De Graaf-Miltenburg LAM, Van Bommel T, Verhoef J, Van Kessel KPM & van Strijp JAG. *J Immunol* 1999;**162**:4220–4225.
- Trumel C, Si-Tahar M, Balloy V, Chignard M, Chap H, Payraastre B, Plantavid M & Pidard D. *FEBS Lett* 2000;**484**:184–188.
- Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A. et al. *Crit Care Med* 2002 ;**30**: 1015–1023.
- Tsicopoulos A, Hamid Q, Haczku A, Jacobson MR, Durham SR, North J, Barkans J, Corrigan CJ, Meng Q, Moqbel R & Kay AB. *J Allergy Clin Immunol* 1994;**94**:764–772.
- Tsicopoulos A, Pestel J, Fahy O, Vorng H, Vandenbusche F, Porte H, Eraldi L, Wurtz A, Akoum H, Hamid Q, Weallaert B & Tonnel AB. *Am J Pathol* 1998;**152**:1681–1688.
- Tsokos M. *Legal Med* 2003;**5**:73–86.
- Tumpey TM, Fenton R, Molesworth-Kenyon S, Oakes JE & Lausch RN. Role for macrophage inflammatory protein 2 (MIP-2), MIP-1 $\alpha$ , and interleukin-1 $\alpha$  in the delayed-type hypersensitivity response to viral antigen. *J Virol* 2002;**76**:8050–8057.
- Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Aksoy Y, Bicer A, Yetkin G & Yetkin E. *Coron Artery Dis* 2005;**16**:45–50.
- Turk JL. «Delayed Hypersensitivity», 2<sup>nd</sup> ed. (A. Neuberger & E.L. Tatum, eds.). North-Holland Publ. Comp., Amsterdam-Oxford and Elsevier, New York, 1975.
- Turunen R, Andersson S, Nupponen I, Kautiainen H, Siitonen S & Repo H. *Pediatr Res* 2005;**57**:270–275.
- Ulfman LH, Kuijper PHM, van der Linden JAM, Lammers J-WJ, Zwaginga JJ & Koenderman L. *J Immunol* 1999;**163**:343–350.
- Umehara H, Bloom ET, Okazaki T, Domae N & Imai T. *Trends Immunol* 2001;**22**: 602–607.
- Ushakova GA, Berezin VA & Nerush PA. *Neurophysiology* 2000;**32**:321–325.
- Utreras E, Ossandon P, Acuna-Castillo C, Varela-Nallar L, Muller C, Arraztoa JA, Cardenas H & Imarai M. *J Reprod Fertil* 2000;**120**:115–123.
- Vaage J & Lindblad WJ. *J Leukoc Biol* 1990;**48**:274–280.
- Vainer B & Nielsen OH. *Scand J Gastroenterol* 2003;**38**:283–287.
- Vainer B, Nielsen OH & Horn T. *Am J Surg Pathol* 2000;**24**:1115–1124.
- van Bockel EA, Tulleken JE, Muller Kobold AC. *Intensive Care Med* 2003 ;**29**: 1598–1600.
- Van Dalen PJ, van Deutekom-Mulder EC, de Graaf J & van Steenberghe TJM. *J Med Microbiol* 1998;**47**:135–140.
- Van den Berg R, Faber-Krol MC, Sim RB & Daha MR. *J Immunol* 1998;**161**:6924–6930.
- Van der Flier A. *Cell Tissue Res* 2001;**305**:285–298.
- van der Laan LJ, Kangas M, Dopp EA, Broug-Holub E, Elomaa O, Tryggvason K, Kraal G. *Immunol Lett* 1997;**57**:203–208.

- Van der Laan N, de Leij L & ten Duis HJ. *Acta Histochem* 2001;**103**:139–149.
- Van Egmond M, Van Vuuren AJH, Morton HC, Van Spriel AB, Shen L, Hofhuis FMA, Saito T, Mayadas TN, Verbeek JS & Van DeWinkel JGJ. *Blood* 1999;**93**:4387–4394.
- Van Kooyk V, van de Wiel-van Kemade P, Weder P, Kuijpers TW & Figdor CG. *J Cell Biol* 1994;**124**:1061–1070.
- Van Kooyk Y & Figdor CG. *Curr Opin Cell Biol* 2000;**12**:542–547.
- van Seventer GA, Newman W, Shimizu Y, Nutman TB, Tanaka Y, Horgan KJ, Copal TV, Enniis E, O'Sullivan D, Grey H & Shaw S. *J Exp Med* 1991;**174**:901–913.
- van Zante A & Rosen SD. *Biochem Soc Transact* 2003;**31** (Pt.2):313–317.
- Vandenbroucke-Grauls CM, Thijssen HM, Tetteroo PA, Rozemuller E & Verhoef J. *Scand J Immunol* 1989;**30**:91–98.
- Vaporciyan AA, DeLisser HM, Yan H-C, Mendiguren II, Thom SR, Jones ML, Ward PA & Albelda SM. *Science* 1993;**262**:1580–1582.
- Varga EM, Jacobson MR, Till SJ, Masuyama K, O'Brien F, Lund V, Scadding GK, Hamid QA & Durham SR. *Allergy* 1999;**54**:338–345.
- Varon D, Jackson DE, Shenkman B, Dardik R, Tamarin I, Savion N & Newman PJ. *Blood* 1998;**91**:500–507.
- Velling T, Kusche-Gullberg M, Sejersen T & Gullberg D. *J Biol Chem* 1999;**274**:25735–25742.
- Verdrengh M, Erlandsson-Harris H & Tarkowski A. *Eur J Immunol* 2000;**30**:1606–1613.
- Veres G, Westerholm-Ormio M, Kokkonen J, Arato A & Savilahti E. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;**37**:27–34.
- Vestweber D & Blanks JE. *Physiol Rev* 1999;**79**:181–213.
- Vicari AP & Caux C. *Cytok Growth Factor Rev* 2002;**13**:143–154.
- Villiger PM, Terkeltaub R & Lotz M. *J Immunol* 1992;**149**:722–727.
- Vizirianakis IS, Yao CC, Chen YO, Ziober BL, Tsiftoglou AS & Kramer RH. *Arch Biochem Biophys* 2001;**385**:108–116.
- Vogel LA, Lester TL, Van Cleave VH & Metzger DW. *Eur J Immunol* 1996;**26**:219–223.
- Von Andrian UH, Chambers JD, Berg EL, Michie SA, Brown DA, Karolak D, Ramezani L, Berger EM, Arfors KE & Butcher EC. *Blood* 1993;**82**:181–191.
- Von Andrian UH, Chambers JD, Berg EL, Michie SA, Brown DA, Karolak D, Ramezani L, Berger EM, Arfors KE & Butcher EC. *Blood* 1993;**82**:181–191.
- Von Andrian UH, Chambers JD, McEvoy LM, Bargatze RF, Arfors K-E & Butcher EC. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;**88**:7538–7542.
- Von Andrian UH, Hansell P, Chambers JD, Berger EM, Filho IT, Butcher EC & Arfors K-E. *Am J Physiol* 1992;**263**:H1034–H1044.
- von Asmuth EJU & Buurman WA. *J Immunol* 1995;**154**:1383–1390.
- von Asmuth EJU, Smeets EF, Ginsel LA, Onderwater JJM, Leeuwenberg JFM & Buurman WA. *Eur J Immunol* 1992;**22**:2519–2526.
- Von der Ohe M, Alstaedt J & Rink L. *J Interferon Cytok Res* 2001;**21**:241–247.
- Wacker DA, Santella JB, Gardner DS, Varnes JG, Estrella M, DeLucca GV, Ko SS, Tanabe K, Watson PS, Welch PK, Covington M, Stowell NC, Wadman EA, Davies P, Solomon KA, Newton RC, Trainor GL, Friedman SM, Decicco CP & Duncia JV. *Bioorg Med Chem Lett* 2002;**12**:1785–1789.
- Wagener C & Ergün S. *Exp Cell Res* 2000;**262**:19–24.

- Wakugawa M, Nakamura K, Kakinuma T, Onai N, Matsushima K & Tamaki K. *J Invest Dermatol* 2001;**117**:188–196.
- Walcheck B, Kahn J, Fisher JM, Wang BB, Fisk RS, Payan DG, Feehan C, Betageri R, Darlak K, Spatola AF & Takashi KK. *Nature* 1996b;**280**:720–723.
- Walcheck B, Moore KL, McEver RP & Kishimoto TK. *J Clin Invest* 1996a;**98**:1081–1087.
- Waldorf HA, Walsh LJ, Schechter NM & Murphy GF. *Am J Pathol* 1991;**138**:477–486.
- Walz A, Meloni F, Clark-Lewis I, von Tscharner V & Baggiolini M. *J Leukoc Biol* 1991;**50**:279–286.
- Wan MX, Wang YS, Liu Q, Schramm R & Thorlacius H. *Brit J Pharmacol* 2003;**138**:698–706.
- Wang H-W, Tedla N, Lloyd AR, Wakefield D & McNeil HP. *J Clin Invest* 1998;**102**:1617–1626.
- Wang JH, Redmond HP, Watson WG, Duggan S, McCarthy J, Barry M & Bouchier-Hayes D. *Cell Immunol* 1996;**168**:91–99.
- Wang JM, Homer RJ, Chen QS & Elias JA. *J Immunol* 2000a;**165**:4051–4061.
- Wang JM, Homer RJ, Hong L, Cohn L, Lee CG, Jung SS & Elias JA. *J Immunol* 2000b;**165**:2222–2231.
- Wang LS, Liu HJ, Broxmeyer HE & Lu L. *In vivo* 2000;**14**:3311–337.
- Wang SH, Fan YJ, Han XB, Yang J, Bilenki L & Yang X. *J Immunol* 2001;**166**:2741–2749.
- Wang SZ & Forsyth KD. *Respirology* 2000;**5**:1–10.
- Wang Z-M, Liu C & Dziarski R. *J Biol Chem* 2000;**275**:20260–20267.
- Ward PA & Becker EL. *J Exp Med* 1968;**127**:693–709.
- Wardlaw AJ. *Clin Med* 2001;**1**:214–218.
- Warnock RA, Askari S, Butcher EC & von Andrian UH. *J Exper Med* 1998;**187**:205–216.
- Wassenaar TM & Gaastra W. *FEMS Microbiol Lett* 2001;**201**:1–7.
- Watarai Y, Koga S, Paolone DR, Engeman TM, Tannenbaum C, Hamilton TA & Fairchild RL. *J Immunol* 2000;**164**:6027–6033.
- Watson RW, Redmond HP, Wang JH, Condron C & Bouchier-Hayes D. *J Immunol* 1996;**156**:3986–3992.
- Watson SP & Gibbins JG. *Immunol Today* 1998;**19**:260–264.
- Watts C & Amigorena S. *Sem Immunol* 2001;**13**:373–379.
- Weaver KD, Branch CA, Hernandez L, Miller CH & Quattrocchi KB. *J Trauma* 2000;**48**:1081–1090.
- Webb DC, McKenzie AR, Matthaei KI, Rothenberg ME & Foster PS. *Immunol Cell Biol* 2001;**79**:165–169.
- Weber C & Springer TA. *J Immunol* 1998;**161**:6825–6834.
- Weber C, Alon R, Moser B & Springer TA. *J Cell Biol* 1996;**134**:1063–1073.
- Weber C, Draude G, Weber KSC, Wubert J, Lorenz RL & Weber PC. *Atherosclerosis* 1999;**145**:115–123.
- Weber C, Weber KSC, Klier C, Gu SH, Wank R, Horuk R & Nelson PJ. *Blood* 2001;**97**:1144–1146.
- Weber C. *J Mol Med* 2003;**81**:4–19.
- Weber KSC, von Hundelshausen P, Clark-Lewis I, Weber PC & Weber C. *Eur J Immunol* 1999;**29**:700–712.

- Weerasinghe D, McHugh KP, Ross FP, Brown EJ, Gisler RH & Imhof BA. *J Cell Biol* 1998;**142**:595–607.
- Wehrle-Haller B & Imhof BA. *J Pathol* 2003;**200**:481–487.
- Weiner HL. *Immunol Rev* 2001;**182**:207–214.
- Weninger W, Crowley MA, Manjunath N & von Andrian UH. *J Exper Med* 2001;**194**: 953–966.
- Weyrich AS, McIntyre TM, McEver RP, Prescott SM & Zimmerman GA. *J Clin Invest* 1995;**95**:2297–2303.
- Whitlock BB, Gardai S, Fadok V, Bratton D & Henson PM. *J Cell Biol* 2000;**151**: 1305–1320.
- Whittock NV, Hunt DM, Rickman L, Malhi S, Vogazianou AP, Dawson LF, Eady RAJ, Buxton RS & McGrath JA. *Biochem Biophys Res Comm* 2000;**276**:454–460.
- Wickel DJ, Mercer-Jones M, Peyton JC, Shrotri MS & Cheadle WF. *Shock* 1998;**10**:265–269.
- Wiedermann CJ, Reinisch N, Bellmann R, Schratzberger P, Kowald E & Kähler CM. *J Leukoc Biol* 1995;**58**:438–444.
- Wiley RE, Palmer K, Gajewska BU, Stämpfli MR, Alvarez D, Coyle AJ, Gutierrez-Ramos JC, Jordana M. *J Immunol* 2001;**166**:2750–2759.
- Wilhelmi MH, Leyh RG, Wilhelmi M & Haverich A. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;**27**: 122–127.
- Willeke T, Behrens S, Scharffetter-Kochanek K, Gaehtgens P & Walzog B. *J Leukoc Biol* 2000;**68**:284–292.
- Willemsen RA, Debets R, Chames P & Bolhuis RLH. *Hum Immunol* 2003;**64**:56–68.
- Winn RK & Harlan JM. *J Clin Invest* 1993;**92**:1168–1173.
- Winter PM, Moeawski AM, Caruthers SD, Fihrop RW, Zhang H, Williams TA, Allen JS, Lacy EK, Robertson JD, Lanza GM & Wickline SA. *Circulation* 2003;**108**:2270–2274.
- Wisselink MA, van Kessel KPM & Willemsse T. *Vet Immunol Immunopathol* 1997;**57**: 179–186.
- Witowski J, Książek K & Jörres A. *Cell Mol Life Sci* 2004;**61**:567–579.
- Witte MB & Barbul A. General principles of wound healing. In: Barbul A (ed.). «Wound Healing». *Surg Clin N Amer* 1997;**77**:509–628.
- Witzenbichler B, Westermann D, Knueppel S, Schultheiss HP & Tschope C. *Circulation*. 2005;**111**:97–105.
- Wizemann TM & Laskin DL. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1994;**11**:358–365.
- Woltmann G, McNulty CA, Dewson G, Symon FA & Wardlaw AJ. *Blood* 2000;**95**: 3146–3152.
- Wonerow P, Pearce AC, Vaux DJ, Watson SP. *J Biol Chem* 2003;**278**:37520–37529.
- Wong CK, Ip WK & Lam CWK. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2003;**29**:133–147.
- Wong MM & Fish EN. *Sem Immunol* 2003;**15**:5–14.
- Worthylake RA & Burridge K. *Curr Opin Cell Biol* 2001;**13**:569–577.
- Woywodt A, Ludwig-D, Neustock P, Kruse A, Schwarting K, Jantschrek G, Kirchner H & Stange EF. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;**11**:267–276.
- Wright AE & Douglas SR. *Proc Roy Soc London* 1903;**73**:357–370.
- Wrighton CJ, Hofer-Warbinek R, Moll T, Eytner R, Bach FH & de Martin R. *J Exper Med* 1996;**183**:1013–1022.
- Wu M, Fang H & Hwang ST. *J Immunol* 2001;**167**:4791–4795.

- Wu XB, Helfrich MH, Horton MA, Feigen LP & Lefkowitz JB. *J Clin Invest* 1994;**94**: 928–936.
- Wunder C, Eichelbröner O, Roewer N. *Inflamm Res* 2004 ;**53**:158–163.
- Xiang W, Wimberger P, Dreier T, Diebold J, Mayr D, Bauerle PA & Kimmig-R. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;**129**:341–348.
- Xie H, Lim Y-C, Lusinskas FW & Lichtman AH. *J Exper Med* 1999;**189**:1765–1776.
- Xu H, Manivannan A, Liversidge J, Sharp PF, Forrester JA & Crane IJ. *J Neuroimmunol* 2003;
- Xu Z, Zhao S, Li Q, Nie S & Zhou H. *Clin Chem Acta* 2003;**338**:17–24.
- Yager DR, Chen SM, Ward SI, Olutoye OO, Diegelmann RF & Cohen K. *Wound Rep Reg* 1997;**5**:23–32.
- Yamagami S, Tamura M, Hayashi M, Endo N, Tanabe H, Katsuura Y & Komoriya K.. *J Leukoc Biol* 1999;**65**:744–749.
- Yamaguchi Y, Hihara J, Hironaka K et.al. *Oncol Rep* 2006 ;**15**:895–901.
- Yamamoto H & Nagata M. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;**120**:24–26.
- Yamamoto H, Segdwick JB & Busse WW. *J Immunol* 1998;**161**:971–977.
- Yamamoto T. *Pathol Int* 2000;**50**:863–871.
- Yamasawa H, Ishii Y & Kitamura S. *Inflammation* 1999;**23**:263–274.
- Yanaba K, Kaburagi Y, Takehara K, Steeber DA, Tedder TF & Sato S. *Am J Pathol* 2003;**162**:1463–1473.
- Yauch RL, Berditchevski F, Harler MB, Reichner J & Hemler ME. *Mol Biol Cell* 1998;**9**: 2751–2765.
- Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F & Karin N. *Nature* 1992;**356**:63–66.
- Yi YJ, Lee CH, Lui QH, Freedman BD & Collman RG. *J Neurovirol* 2004;**10** (suppl.1): 91–96.
- Yin JJ, Whiting D, Fischbein MP, Banerji A, Irie Y, Stein D, Fischbein MC, Proudfoot AEI, Laks H, Berliner JA & Ardehali A. *Circulation* 2004;**109**:932–937.
- Yin JK, Anderson JM & Ziats NP. *Tissue Engin* 1999;**5**:67–77.
- Ying S, Meng Q, Zeibexoglou K, Robinson DS, Macfarlane A, Humbert M & Kay AB. *J Immunol* 1999;**163**:6321–6329.
- Ying S, Taborda-Barata L, Meng Q, Humbert M & Kay MB. *J Exp Med* 1995;**181**: 2153–2159.
- Ylanne J, Chen Y, O'Toole TE, Loftus JC, Takada Y & Ginsberg MH. *J Cell Biol* 1993;**122**: 223–233.
- Yoneyama H, Matsuno K, Zhang YY, Murai M, Itakura M, Ishikawa S, Hasegawa G, Naito M, Asakura H & Matsushima K. *J Exp Med* 2001;**193**:35–49.
- Yoshida R, Oku T, Takikawa O, Einaga-Naito K, Yoneda Y, Hirota R & Kubota T. *Microbiol Immunol* 2000;**44**:57–67.
- Yoshikawa M, Matsumoto K, Iida M, Akasawa A, Morityama H & Saito H. *Internat Arch Allergy Immunol* 2002;**128** (Suppl. 1):3–11.
- Yu P, Lee Y, Liu W, Chin RK, Wang J, Wang Y, Schietinger A, Philip M, Schreiber H & Fu Y-X. *Nat Immunol* 2004;**5**:141–149.
- Yun JK, Anderson JM & Ziats NP. *Tissue Eng* 1999;**5**:67–77.
- Zadeh MS, Kolb JP, Geromin D, D'Anna R, Boulmerka A, Marconi A, Dugas B, Marsak C & D'Alessio P. *J Leukoc Biol* 2000;**67**:327–334.

- Zelenika D, Adams E, Humm S, Graca L, Thompson S, Cobbold SP & Waldman H. *J Immunol* 2002;**168**:1069–1079.
- Zen K & Parkos CA. *Curr Opin Cell Biol* 2003;**15**:557–564.
- Zernecke A, Weber KSC, Erwig-LP, Kluth DC, Schöppel B, Rees AJ & Weber C. *J Immunol* 2001;**166**:5755–5762.
- Zhang GX, Baker CM, Kolson DL & Rostami AM. *Mult Scler* 2000;**6**:3–13.
- Zhang XF & Feng MF. *Immunol Cell Biol* 2000;**78**:633–640.
- Zhang XP, Kelemen SE & Eisen HJ. *Transplantation* 2000;**70**:505–513.
- Zhang Y & Neelamegham S. *Biophys J* 2002;**83**:1934–1952.
- Zhu XD, Munoz NM, Kim KP, Sano H, Cho W & Leff AR. *J Immunol* 1999;**163**:3423–3429.
- Zimmerman GA. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001;**98**:10023–10024.
- Zimmermann N & Rothenberg ME. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**111**:97–105.
- Zimmermann N, Conkright JJ & Rothenberg ME. *J Biol Chem* 1999;**274**:12611–12618.
- Zimmermann N, Hershey GK, Foster PS & Rothenberg ME. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**111**:227–242.
- Zinkernagel RM. *Sem Immunol* 2000;**12**:163–171.
- Zohlhörer D, Brand K, Schipek K, Pogatsa-Murray G, Schömlig-A & Neumann F-J. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000;**20**:353–359.
- Zolkiewska A & Moss J. *J Biol Chem* 1993;**268**:25273–25276.
- Zou LP, Pelidou SH, Abbas N, Deretzi G, Mix E, Schaltzberg M, Winblad B & Zhu J. *J Neuroimmunol* 1999;**98**:168–175.
- Zupanc GKH, Kompass KS, Horshcke I, Ott R & Schwarz H. *Exp Neurol* 1998;**152**:221–230.

*Научное издание*

**БЕЛОЦКИЙ Сандро М.  
АВТАЛИОН Рами Р.**

**ВОСПАЛЕНИЕ  
Мобилизация клеток  
и клинические эффекты**

Зав. редакцией к.б.н. *Е.В. Мосткова*  
Оформление *С.О. Мясникова*  
Корректор *Б.Б. Кузнецова*  
Верстка *Д.В. Фирстов*

ISBN 978-5-9518-0227-9



ISBN 978-5-9518-0227-9

Подписано в печать 31.10.2007. Формат 70×100 1/16.  
Печ.л.15. Бумага офсетная. Печать офсетная.  
Тираж 2000 экз. Заказ 7468

ООО «Издательство БИНОМ»  
103473, Москва, ул. Краснопролетарская, 16

При участии ООО «Эмпреза»  
Отпечатано в ОАО «ИПК «Ульяновский Дом печати»  
432980, г. Ульяновск, ул. Гончарова, 14