

Специальность 03.03.03 – Иммунология

УДК 61

## РОЛЬ НК-КЛЕТОК В ПРОТИВОВИРУСНОМ ИММУНИТЕТЕ

Макунина Е.В.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера

Минздрава России, Пермь, Россия

(614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail: helenmcqueen@ya.ru

**Резюме статьи.** Натуральные киллеры (NK) являются частью врожденной иммунной защиты против инфекции и рака. Механизмы влияния NK-клеток на инфицированные вирусом клетки различны и напрямую связаны с работой ингибиторных и активационных клеточных рецепторов. Немаловажную роль в активации NK-клеток и, соответственно, в развитии воспаления играют цитокины, в особенности интерфероны I типа (IFN), IL-12, IL-15 и IL-18. Помимо цитокинов контроль активности NK-клеток осуществляется при помощи Трег субпопуляции Т-лимфоцитов. По причине высокой значимости этих лимфоцитов для сохранения нормального состояния организма человека, важно знать результаты нарушений, связанных с аномалиями NK-клеток, а также возможные механизмы воздействия на NK-клетки при помощи различных препаратов, которые оказывают стимулирующее воздействие на NK-клетки, что благоприятно сказывается на защите организма.

**Ключевые слова:** натуральные киллеры, противовирусный иммунитет, цитокины.

## THE ROLE OF NK-CELLS IN ANTIOVIRUS IMMUNITY

Macunina E.V.

*Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia*

**Abstract.** Natural killer (NK) cells are part of the innate immune defense against infection and cancer. The mechanisms of the NK cells effect on virus-infected cells are different and directly related to the work of inhibitory and activation cell receptors. Cytokines, especially type I interferons (IFN), IL-12, IL-15 and IL-18 play an important role in the activation of NK cells and, accordingly, in the development of inflammation. In addition to cytokines, NK cell activity is monitored using the Treg subpopulation of T-lymphocytes. Because of the high importance of these lymphocytes to maintain the normal state of the human body, it is important to know the results of abnormalities associated with anomalies of NK cells and mechanisms of action on NK cells by various drugs which can stimulate NK cells, what is favorable affects on the protection of the body.

**Keywords:** Natural killers, antiviral immunity, cytokines.

**Введение.** Естественные киллеры, натуральные киллеры, NK - клетки – большие гранулярные лимфоциты периферической крови и лимфоидных органов [3].

В цитоплазме этих клеток содержатся гранулы с белком перфорином, вызывающим образование в мембранах клеток-мишеней пор (каналов), и гранзимами (семейство сериновых протеаз, нарушающих ДНК, прохождение клеточного цикла и растворяющих ядро при входе в клетку [4]). Эти гранулы высвобождаются из цитоплазмы клеток в процессе взаимодействия

последних с клетками-мишенями (инфицированными вирусом или опухолевыми). Противовирусный эффект этих клеток неспецифичен.

НК-клетки атакуют клетки-мишени двумя путями: а) с помощью активационного рецептора распознают клетки-мишени, не экспрессирующие молекулы гистосовместимости I класса и лизируют их; б) распознают и лизируют клетки с помощью механизма антителозависимой цитотоксичности, взаимодействуя с фиксированными на их мембране вирусспецифическими антителами посредством Fc-рецепторов.

### **Рецепторы НК-клеток**

На поверхности мембраны НК-клеток имеется два типа рецепторов – активационный и ингибиторный [3].

Для контроля несоответствующих активирующих сигналов существует набор ингибиторных рецепторов, которые подавляют активацию НК-клеток. К ним относятся лектиноподобные гетеродимеры, такие как CD94-NKG2A, KIRs, обнаруженные у людей, или лектинподобные гомодимеры Ly49, обнаруженные у мышей. Эти ингибирующие рецепторы "исследуют" молекулы МНС класса I и защищают здоровые клетки от неадекватного опосредованного НК-клетками киллинга [4].

При взаимодействии МНС1 и ингибиторного рецептора, на мембране НК-клеток возникает ингибиторный сигнал, который и предупреждает лизис клеток-мишеней. Так нормальные соматические клетки защищаются от повреждающего действия естественных киллеров, т.е. они могут активировать ингибиторный рецептор. Инфицированные же вирусом клетки-мишени, как правило, характеризуются сниженной экспрессией молекул I класса на своей поверхности. Естественно, что такие клетки-мишени эффективнее распознаются активационным рецептором этих клеток. А так как ингибиторный сигнал при этом недостаточен или вовсе отсутствует, то, естественно, формирование активационного сигнала превалирует. В результате происходит быстрое прикрепление НК-клеток к поверхности клетки-мишени, из гранул высвобождаются молекулы перфорина, которые достигают мембраны инфицированной вирусом клетки и вызывают ее повреждение путем образования трансмембранного канала. Через это отверстие в цитоплазму клетки-мишени проникают белки-гранзимы, запускающие механизм апоптоза. Клетки-мишени при этом погибают [3].

В дополнение к рецепторам, активирующим НК-клетки, стимуляция Toll-подобного рецептора (TLR) на НК-клетках играет важную роль в их активации. Было показано, что TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 экспрессируются на человеческих НК-клетках, и что лиганды для этих TLR могут активировать НК-клетки человека *in vitro*. Аналогично, прямая активация TLR4 бактериальным компонентом фимбриального белка FimH, по-видимому, важна для активации НК-клеток.

## **Цитокины, участвующие в активации НК-клеток**

Помимо прямой стимуляции через активирующие рецепторы НК-клетки на начальных стадиях вирусной инфекции могут активироваться цитокинами.

Четыре основных цитокина, участвующих в активации НК-клеток, представляют собой интерфероны I типа (IFN), IL-12, IL-15 и IL-18. Эти цитокины могут продуцироваться непосредственно инфицированными клетками, а также активированными дендритными клетками или макрофагами.

IFN I типа непосредственно активируют НК-клетки для усиления цитотоксичности. Эта роль IFN типа I была хорошо установлена в условиях инфицирования MCMV (мышиний цитомегаловирус), LCMV (вирус лимфоцитарного хориоменингита) и несколькими другими вирусами. Они также могут индуцировать секрецию IL-15, цитокина, способного индуцировать пролиферацию НК-клеток.

В отличие от IFN типа I, IL-12 активирует НК-клетки для увеличения продукции IFN- $\gamma$ . Секреция IFN- $\gamma$  повышает функциональную активность НК-клеток, что создает условия ранней защиты от некоторых инфекций до тех пор, пока в реакцию не вступят Т-клетки, продуцирующие тот же цитокин. Вирус простого герпеса (HSV) вызывает более выраженную секрецию IL-12 и IFN типа I как у мышей, так и у людей, тогда как у пациентов с ВИЧ наблюдается снижение выработки ИЛ-12, который коррелирует со степенью активации НК-клеток, соответственно. Другой цитокин, IL-18, также может индуцировать продукцию IFN- $\gamma$  НК-клетками. И IL-12, и IL-18 необходимы для первичных НК-клеток в ответе на вирусную инфекцию [4].

## **Влияние Т-рег на НК-клетки**

Помимо влияния цитокинов доказано влияние на НК-клетки Т-регуляторных клеток. Естественные CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> Т-регуляторные клетки (Трег) составляют у человека около 5% периферических CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и поддерживают гомеостаз периферической аутоотолерантности посредством супрессии аутореактивных Т-клеток. На мышинных опухолевых моделях показан возможный механизм, с помощью которого Трег вызывают угнетение литической и секреторной функций натуральных киллеров (НК) *in vitro* и контролируют их пролиферацию. Под действием растворимого фактора роста опухоли  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), продуцируемого опухолевыми клетками и связанного с мембраной Т-регуляторных лимфоцитов, у НК-клеток снижается экспрессия системы молекул, ассоциированных с цепью МНС I класса (NKG2D). Это приводит к угнетению функциональной активности натуральных киллеров и позволяет Трег контролировать НК в норме и при опухолевом росте. Удаление CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> Т-регуляторных клеток вызывает резкое увеличение темпов пролиферации натуральных киллеров, равно как и их цитотоксической активности. При этом НК-клеточный

гомеостаз зависит не только от функционирования Т-регуляторных лимфоцитов. Однако активность НК обратно пропорциональна частоте встречаемости Трег у онкологических пациентов, а удаление Трег может стимулировать НК-опосредованный лизис опухолевых клеток *ex vivo* [2].

### **Рекрутирование НК-клеток в место заражения**

Контроль за вирусными инфекциями требует не только соответствующей активации НК-клеток, но и эффективного рекрутирования активированных НК-клеток к месту инфекции. В нормальном состоянии НК-клетки могут быть найдены в селезенке, легких, костном мозге, лимфатических узлах, мононуклеарных клетках периферической крови и печени. Сфингозин-1-фосфат играет важную роль в миграции лимфоцитов, а S1P5R, рецептор, связанный с G-белком (GPCR), дифференциально экспрессируется на НК-клетках для контроля их развития и нормального состояния.

При попадании в организм инфекции НК-клетки мигрируют в направлении заражения и накапливаются там. В целом, в транспорт НК-клеток в места воспаления вовлечены четыре типа рецепторов хемокинов: CCR2, CCR5, CXCR3 и CX3CR1. Все, кроме CX3CR1, как было показано, играют роль в хемотаксисе к местам вирусного заражения. В частности, CCR2 и CCR5 имеют решающее значение для транспортировки в печень при инфицировании MCMV. CCR5 индуцирует попадание НК-клеток в центральную нервную систему при инфекции HSV-2. CXCR3 помогает движению НК-клеток в печень при заражении вирусом денге и, наряду с CD62L, как правило, облегчает миграцию в лимфатические узлы при воспалении. Однако до конца механизмы миграции НК-клеток в область воспаления до конца не известны.

### **Реакция НК-клеток на инфицированные вирусом клетки**

После активации и рекрутирования в место заражения НК-клетки используют три основные стратегии для уничтожения инфицированных вирусом клеток: производство цитокинов, секрецию цитолитических гранул и цитолиз. Выработка IFN- $\gamma$  является важной эффекторной функцией активированных НК-клеток. IFN- $\gamma$  оказывает непосредственное влияние на то, чтобы клетки хозяина были менее восприимчивы к вирусу и могли действовать дистантно, чтобы предотвратить инфицирование других клеток. Он также рекрутирует и активирует другие эффекторные лейкоциты, включая цитотоксические Т-лимфоциты и CD4 + Т-хелперы 1 типа [4].

### **Нарушения, связанные с НК-клетками**

Важность НК-клеток для здоровья человека была подчеркнута растущим числом лиц, у которых отсутствуют НК-клетки и / или их функции. В настоящее время известно более 40 случаев поражения НК-клеток. Аномалии НК-клеток, однако, в некоторых случаях представляют собой основной иммунологический дефект. В совокупности эти условия

называются дефицитом NK-клеток. Недавние достижения добавили ясности в этот диагноз и выявили дефекты в трех разных генах, которые могут вызывать дефицит NK-клеток (NKD): GATA2, MCM4 и FCGR3A. У больных могут отсутствовать либо сами NK-клетки (CNKD), либо их функции (FNKD). Хотя сообщается о различных методах лечения пациентов с CNKD и FNKD, но никогда не проводилось организованного клинического испытания какой-либо терапии у этих пациентов. Большинство терапевтических подходов сосредоточено на восприимчивости к герпесвирусам и применении профилактических противовирусных препаратов [5].

### **Влияние на NK-клетки**

Как говорилось ранее, NK-клетки играют важную роль в контроле за вирусными инфекциями организма, поэтому закономерно встает вопрос о стимуляции активности этих клеток, а также и других клеток врожденного иммунитета для защиты организма. Возможность такого влияния была найдена воздействием на клетки-эффекторы врожденного иммунитета некоторых препаратов иммуномодулирующего действия.

При проведении эксперимента на мышах для изучения действия иммуномодулирующих препаратов, таких как: поликомпонентная вакцина Иммуновак, состоящая из антигенных компонентов *St. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* и *E. Coli*; стафило-протейно-синегнойная жидкая вакцина (СПСА); стимфорте (водная вытяжка из органов и тканей ужей); фукоидан (сульфатированный гетерополисахарид из бурых водорослей) и нуклеинат натрия (низкомолекулярная NaPHK, полученная при гидролизе кормовых дрожжей), было выявлено, что они оказывают стимулирующее действие на клетки-эффекторы врожденного иммунитета и вызывают пролиферативные процессы в лимфоидной ткани различных зон иммунокомпетентных органов. При этом наибольшей активностью обладали иммуномодуляторы бактериального происхождения, поскольку в их составе имелись патоген-ассоциированные молекулярные структуры микроорганизмов, являющиеся лигандами для рецепторов клеток врожденного иммунитета и приводящие к их активации [1].

### **Литература**

1. Лебединская О.В., Лебединская Е.А., Годовалов А.П., Ахматова Н.К. Цитотоксическая активность мононуклеарных лейкоцитов мышей при действии иммуномодулирующих препаратов различного происхождения // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 4-5. – С. 322.
2. Лебединская О.В., Велижева Н.П., Чикилева И.О., Годовалов А.П., Киселевский М.В. Динамика накопления и морфология CD4+/CD25+ Т-клеток в популяции лимфокин-активированных киллеров // Морфологические ведомости. – 2010. – № 3. – С. 24-29.

3. Титов Л.П., Карпов И.А. Противовирусный иммунитет: молекулярно-клеточные механизмы, закономерности развития и иммунопатология // Медицинский журнал. – 2007. – №1(19). – С. 4-14.
4. Brandstadter J.D., Yang Y. Natural Killer Cell Responses to Viral Infection // J. Innate Immun. – 2011. – Vol. 3(3). – P. 274–279.
5. Orange J.S. Natural killer cell deficiency // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 132(3). – P. 515–526.