

**Н.Н. Попов, Е.А. Романова**

---

# **ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ**



**Харьков**

**Н.Н. Попов**  
**Е.А. Романова**

# **ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ**

Харьков – 2001

УДК 612.017  
ББК 28.073

Рекомендовано к печати Ученым советом Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина.

**Рецензенты:**

д-р мед. наук, профессор Малый В.П. (заведующий кафедрой инфекционных болезней ХМАПО);

д-р мед. наук, профессор Минухин В.В. (профессор кафедры медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии ХГМУ).

**Авторы:**

заведующий кафедрой общей и клинической иммунологии и аллергологии факультета фундаментальной медицины Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина, д-р мед. наук, проф. Н.Н. Попов;  
ассистент кафедры Е.А. Романова

В книге в форме лекций, в соответствии с программой по иммунологии, изложены основные данные с учетом последних научных достижений о строении и функции иммунной системы, закономерностях развития иммунных реакций, механизмах их контроля и регуляции.

Для студентов медицинских и биологических факультетов Университетов, аспирантов, врачей и научных сотрудников, занимающихся вопросами иммунологии.

ISBN 966-623-120-4

© Н.Н. Попов, Е.А. Романова, 2001

Центральна наукова бібліотека  
ХНУ ім. В.Н.Каразіна  
інв. № \_\_\_\_\_

2

## ВВЕДЕНИЕ

Иммунология в XXI столетие вошла одновременно как фундаментальная и прикладная дисциплина. Она обладает своим объектом и специфическими методами исследования, собственной терминологией.

У истоков развития иммунологии стояли многие выдающиеся ученые химики, биохимики, физиологи, медики. За выдающиеся открытия в области иммунологии 20 ученым присуждены Нобелевские премии.

Сейчас иммунология является бурно развивающейся наукой, без которой немислимо решение многих актуальных проблем, стоящих перед человечеством, таких как продление жизни человека, борьба с инфекциями, трансплантация органов и тканей, борьба с онкозаболеваниями. В настоящее время хорошо известно, что в развитии преобладающего числа заболеваний иммунные механизмы играют существенную роль, а значит для понимания их патогенеза, постановки диагноза и выбора адекватной терапии необходимы иммунологические знания. В свою очередь, знания в области клинической иммунологии требуют усвоения основ иммунологии, без которых невозможно понимание закономерностей функционирования иммунной системы и развития иммунопатологических реакций. Настоящая книга посвящена именно этой цели. В ней, в форме лекций, с учетом программы по иммунологии и последних данных, изложены основные положения о строении и функции иммунной системы, клетках иммунной системы, механизмах распознавания чужеродных антигенных структур, строении и функциях иммуноглобулинов, закономерностях развития и реализации иммунных реакций, механизмах их контроля и регуляции, приводятся данные о строении и функции главного комплекса гистосовместимости, механизмах развития и поддержания толерантности, теории иммунитета. Наличие в книге множества рисунков, таблиц и схем позволит быстро и качественно усвоить весь приведенный материал.

Иммунология является обязательной дисциплиной в подготовке биологов и врачей всех специальностей.

**ИММУНОЛОГИЯ КАК РАЗДЕЛ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ**  
**Возникновение и основные этапы развития иммунологии**  
**Нобелевские лауреаты в иммунологии**  
**Крупнейшие внедрения, связанные с иммунологией в медицине**

*Иммунология* – это наука о строении и закономерностях функционирования иммунной системы, её заболеваниях и способах иммунотерапии. Иммунология изучает:

- 1) Строение иммунной системы;
- 2) Закономерности и механизмы развития иммунных реакций;
- 3) Механизмы контроля и регуляции иммунных реакций;
- 4) Болезни иммунной системы и её дисфункции;
- 5) Условия и закономерности развития иммунопатологических реакций и способы их коррекции;
- 6) Возможность использования резервов и механизмов иммунной системы в борьбе с инфекционными и неинфекционными заболеваниями;
- 7) Иммунологические проблемы трансплантации органов и тканей.

Иммунология, относительно молодая наука, насчитывает немногим более 100 лет. Вместе с тем из письменности и литературы, дошедших до наших дней, известно, что защитные силы организма люди с древних времён использовали в борьбе с инфекционными заболеваниями. Так, было известно, что лица, перенёсшие чуму, повторно не заболевают ею, а переболевшие коровьей оспой, которая у человека протекает легко, не заболевают натуральной оспой. Зная это, китайцы с давних времен с целью предупреждения заболевания оспой втягивали в нос измельченные и высушенные оспенные корочки больных, в Греции прокалывали кожу иглами, смоченными гноем оспенных пустул, в Турции — в скарифицированную кожу втирали гной пустул больных. Такое заражение вызывало заболевание в легкой форме и предупреждало заболевание в тяжелой форме. Такой метод профилактики заболеваний получил название «вариоляция». В Европу этот метод пришел в начале XVIII века из Турции. По утверждению Вольтера, турки переняли этот обычай прививать от оспы у черкесов, которые вводили детям содержимое оспенных пустул для сохранения красоты девушек, которых они дорого продавали в Турцию и Персию.

Первым врачом, который успешно превратил народные наблюдения о том, что люди, перенесшие коровью оспу, не заболевают натуральной оспой в общедоступный метод защиты от этого заболевания, был Эдвард Дженнер. В 1796 г. он впервые предложил противосспенные прививки. Э. Дженнером был организован в Лондоне первый в мире оспопрививочный пункт. Хотя метод получил общее признание и широко стал применяться в Европе, к тому времени ни Э. Дженнером, ни другими врачами не были поняты основы защиты ор-

организма от инфекций, не были сформулированы основные принципы создания иммунитета против инфекций. С оспой научились бороться, но иммунологии как науки не возникло.

*Иммунология как наука* возникла в восьмидесятые годы XIX-го столетия. Её появление связано с именем французского учёного Луи Пастера (химика по образованию). В 1880 г. Л. Пастер, работая с культурой куриной холеры, заметил, что микробы в результате длительного хранения изменяют свои биологические свойства, снижают вирулентность. Такие микробы, будучи введенными в организм, не вызывают заболевания, а создают невосприимчивость к нему. На заседании Парижской Академии наук в 1886 г. Л. Пастер высказал гениальную мысль о возможности защиты от инфекции путем введения ослабленных микроорганизмов. Позднее этот принцип Л. Пастер использовал для создания препаратов, защищающих от сибирской язвы, бешенства. Такие ослабленные культуры микроорганизмов получили название вакцин, а метод профилактики заболеваний – вакцинации. В 1887 г. разработанной им вакциной Л. Пастер впервые спас от бешенства мальчика, укушенного бешеной собакой.

Луи Пастер впервые сформулировал основные принципы создания вакцин из микробов и разработал способ создания иммунитета к инфекционным заболеваниям путем активной иммунизации. Принципы, заложенные Л. Пастером в создании вакцин, используются и до настоящего времени. Так, Макс Тейлеру за создание вакцины из аттенуированных штаммов против желтой лихорадки в 1951 г. присуждена Нобелевская премия.

В 1886 г. Теобальд Смит обнаружил, что вакциной могут служить и убитые микробы, а Эмиль Беринг и Шибасабуро Китагато (1890 г.) на примере бульонных культур возбудителей дифтерии показали, что вещества, выделяемые микроорганизмами, также могут формировать иммунитет. Э. Беринг и Шибасабуро Китагато установили, что после введения токсина дифтерийной палочки в крови животных появляется особое вещество, нейтрализующее токсин и предотвращающее заболевание. Вещество, обезвреживающее токсин, было названо антитоксином. Вскоре антитоксические сыворотки стали применяться в лечении дифтерии и столбняка. Этот метод лечения получил название пассивной иммунизации. В 1901 г. Э. Берингу за исследование основ сывороточной терапии и, в частности, за применение её против дифтерии, была присуждена Нобелевская премия по медицине. Таким образом, к концу XIX-го столетия научились проводить профилактическую иммунизацию, предупреждая целый ряд инфекционных заболеваний. Однако, к этому времени врачи, зная практические способы создания иммунитета, не могли объяснить механизмы его возникновения и способы защиты организма от инфекций.

В развитие теории иммунитета наибольший вклад внесли И. И. Мечников – основоположник клеточной теории иммунитета и П. Эрлих – создатель гуморальной теории иммунитета.

В 1884 г., работая в Италии, в лаборатории по исследованию биологии моря, И.И. Мечников обнаружил, что у личинок морской звезды и других морских беспозвоночных имеются мобильные клетки, способные поглощать инородные тела. Эти мобильные клетки были названы им фагоцитами, а процесс поглощения чужеродных частиц – фагоцитозом. Впоследствии И. Мечниковым и его сотрудниками фагоциты были обнаружены у различных видов животных и человека.

В 1884 г. И. И. Мечниковым впервые было сформулировано положение о том, что основную роль в защите организма от инфекций играют фагоцитирующие клетки. Таким образом, появилась первая экспериментально обоснованная теория иммунитета,

получившая название фагоцитарной теории. И. Мечников также впервые ввел понятие «клеточный иммунитет».

Клеточная теория иммунитета со стороны ряда исследователей встретила небезосновательную критику. Так, в 1888 г. Д. Наттолл нашёл в сыворотке здоровых животных вещества, токсичные для микроорганизмов и показал, что их антимикробное действие значительно повышается при иммунизации. Впоследствии эти вещества получили название антител.

Вскоре в сыворотке животных был обнаружен термолабильный защитный фактор, способный вызывать лизис бактерий, названный П. Эрлихом комплементом.

Самый сильный удар по клеточной теории иммунитета нанесло открытие Беринга и Китазато, которые в 1890 г. показали, что иммунитет к дифтерии и столбняку обусловлен циркулирующими антителами, а не фагоцитами.

Ученик И. Мечникова Ж. Борде описал лизис эритроцитов антителами и комплементом, что также подтверждало гуморальную природу защиты организма от инфекций.

Наибольший вклад в развитие гуморальной теории иммунитета внес немецкий учёный Пауль Эрлих. Он считал, что защиту организма от инфекций обеспечивают гуморальные факторы сыворотки. Учёный впервые показал, что антисыворотки можно получать не только к бактериям и их токсинам, а и к ядам немикробного происхождения и чужеродным белкам. П. Эрлих впервые объяснил механизм образования антител в сформулированной им теории «боковых цепей».

Шагом к примирению клеточной и гуморальной теории иммунитета явились работы Э. Райта и С. Р. Дугласа, которые, исследуя процессы опсонизации микроорганизмов, обнаружили, что гуморальные антитела, специфически взаимодействуя с микробами, подготавливают их к фагоцитозу макрофагами.

В 1908 г. Шведская академия наук удостоила Нобелевской премии по медицине за развитие учения об иммунитете И. И. Мечникова и П. Эрлиха.

Однако, до 50-х годов XX столетия большим признанием среди учёных и врачей пользовалась только гуморальная теория иммунитета, клеточная же теория иммунитета всё это время оставалась в тени.

Стремительное развитие иммунологической науки в конце XIX столетия и первой половины XX столетия привело к выделению в иммунологии отдельных направлений. Так, появилась *серология* и *иммунодиагностика*, *иммуногематология*, *аллергология* и *иммунопатология*, *иммуногенетика*, *трансплантационная иммунология*.

Основой развития *серологии* и *иммунодиагностики* явились открытия в конце XIX столетия реакций агглютинации и преципитации, разработка в 1901 году реакции связывания комплемента. Открытие (1899 год) системы комплемента и разработка метода выявления комплемента принадлежит Ж. Борде, которому в 1919 году за работу по исследованию комплемента была присуждена Нобелевская премия. На основании идеи Ж. Борде Вассерманом была разработана проба связывания комплемента для диагностики сифилиса, получившая его имя. В последующие годы иммунология была обогащена рядом новых серологических методов исследования. Так, в 1929 г. М. Гейдельбергер описал количественную преципитацию, в 1938 г. А. Тезелиус разработал метод электрофореза, в 1942 г. А. Кунс предложил метод иммунофлюоресценции, в 1945 г. Р.А. Кумбс разработал антиглобулиновый тест, в 1946 г. Ж. Уден, О. Ухтерлони – метод иммунодиффузии, в 1953 г. Г. Грабарь – иммуноэлектрофорез. Таким образом, открытия в области иммунологии дали в руки врачей мощный инструмент идентификации бактерий, диагностики инфекций, оценки иммунитета.

Возникновение *иммуногематологии* связано с открытием групп крови. В 1901 г. К. Ландштейнер в сыворотке людей выявил два типа изоантител названных  $\alpha$  и  $\beta$ , способных агглютинировать эритроциты других индивидуумов. Детальное изучение этого феномена привело к открытию на эритроцитах антигенов А и В, по наличию которых кровь всех людей делится на 4 группы. Открытие групп крови АВО послужило основой для рационального подхода к переливанию крови.

В 1926 г. К. Ландштейнер и Ф. Левин открывают группы крови системы MN, а в 1940 г. К. Ландштейнер и А. Виннер обнаруживают на эритроцитах резус-фактор, имеющий значение при переливании крови и являющийся основной причиной гемолитической болезни новорожденных.

В 1930 г. К. Ландштейнеру за открытие групп крови у человека присуждается Нобелевская премия.

Сейчас на эритроцитах человека выявлено 14 изоантигенных систем, включающих более 70 различных антигенов. В сыворотке крови человека содержится около 40 различных типов антигенов.

В 1958 г. на лейкоцитах человека обнаружены антигены HLA-системы, играющие решающую роль в развитии иммунологических реакций при трансплантации органов и тканей.

Начало учению об *аллергии* и *иммунопатологии* положили работы Р. Коха. При изучении туберкулезных бацилл он установил, что их введение в кожу зараженного туберкулезом животного вызывает сильное местное воспаление с образованием гранул, в то время как у нормальных животных такая инъекция вызывает лишь незначительную местную реакцию. Этот феномен получил название феномена Коха. В 1905 г. Р. Коху за обширные исследования туберкулёза, открытие возбудителя туберкулёза и изучение туберкулина присуждается Нобелевская премия.

В 1902 г. французские учёные Ш. Рише и П. Портье во время исследований продуктов моря впервые наблюдали системный анафилактический шок на эти вещества. Затем было установлено, что эта реакция может развиваться почти на любой антиген и подчиняется законам иммунологической специфичности. За исследования анафилаксии Ш. Рише в 1913 г. присуждается Нобелевская премия.

В 1903 г. М. Артюс сообщил о местной форме анафилаксии, которая позднее стала известна как реакция Артюса. Было установлено, что если предварительно сенсибилизированному животному повторно ввести внутрикожно тот же антиген, то в месте введения развивается воспалительная реакция, сопровождающаяся интенсивной инфильтрацией лейкоцитами, геморрагиями и сосудистым некрозом. Было показано, что в основе реакции Артюса лежат иммунологические феномены.

В 1905 г. К. Пирке и Б. Шик заметили, что применение лошадиной противодифтерийной и противостолбнячной сыворотки в больших количествах приводит к системному заболеванию, сопровождающемуся лихорадкой, высыпаниями и в ряде случаев – поражению суставов и почек. Это заболевание получило название «сывороточной болезни». Было установлено, что оно связано с образованием антител к белкам введенной сыворотки. В 1906 г. К. Пирке вводит понятие «аллергия». (Аллергия – в переводе с греческого означает «изменённая реактивность»).

В 1957 г. швейцарскому физиологу и фармакологу Д. Бове за разработку антигистаминных препаратов для лечения аллергии присуждается Нобелевская премия.



В 90-х годах XIX-го столетия работами П. Эрлиха было установлено, что на компоненты собственной сыворотки и другие собственные вещества организм не вырабатывает антител и не развивает иммунной реакции. В то же время И. Мечников обнаружил, что на собственные спермии организм способен вырабатывать антитела, обладающие цитотоксическими свойствами. Это обнаружение положило начало изучению феноменов аутоаллергий, при которых иммунологические реакции оказываются направленными против собственных тканей организма. Вскоре участие аутоаллергий в развитии отдельных заболеваний получило подтверждение в экспериментальных работах и клинической практике. Так, были открыты заболевания, при которых в сыворотке обнаруживались аутоантитела и аутоцитотоксические клетки: болезнь Хошимото, аллергический энцефалит, гемолитическая анемия и др. Из этого направления исследований родилась отдельная область патологии – *иммунопатология*.

Основой развития современной *иммуногенетики* явились работы Д. Снелла, Ж. Доссе, Б. Бенацерафа. В 1948 г. генетик Д. Снелл, изучая механизмы отторжения опухоли у конгенных линий животных, впервые идентифицировал локус, играющий важную роль в развитии этой реакции, получивший название H-2 (H – от слова *hystocompatibility*). Было установлено, что обнаруженный локус представляет собой комплекс тесно сцепленных генов. В 1950-е годы Ж. Доссе обнаружил, что после гемотрансфузий в крови реципиентов появляются антитела против лейкоцитарных антигенов. Изучение и идентификация лейкоцитарных антигенов привели к открытию в 1958 году системы HLA (HLA – *human leukocyte antigen*), которые, как было установлено в дальнейшем, играют решающую роль в отторжении пересаженных органов и тканей. Системы H-2 у мышей, и HLA – у человека были названы главным комплексом гистосовместимости (ГКГ). Б. Бенацераф и его сотрудники в 1963 г. показали, что многие из генов, расположенных в ГКГ, контролируют силу иммунного ответа. Гены, контролирующие иммунный ответ, были названы Ig-генами (*Immune response genes*). В дальнейших исследованиях была доказана сцепленность некоторых генов ГКГ с развитием ряда хронических заболеваний.

Б. Бенацерафу, Ж. Доссе, Д. Снеллу в 1980 г. за работы по изучению генетически детерминированных структур клеточной поверхности, регулирующих иммунологические реакции, присуждается Нобелевская премия.

Возникновение *трансплантационной иммунологии* связано с поиском путей улучшения приживления кожных и других тканевых трансплантатов.

В 1940-х годах П. Медавар в своих работах показывает, что отторжение чужеродного кожного трансплантата подчиняется законам иммунологической специфичности. В 1945–1947 гг. Р. Оуэн обнаружил, что разнояйцевые телята-близнецы, которые в период внутриутробного развития имеют общую систему кровообращения и химеризм по клеткам крови, не способны к развитию иммунных реакций на антигены партнёра. Вскоре М. Бернет и Ф. Феннер с учётом этих наблюдений и на основании своих исследований высказывают гипотезу о том, что способность различать собственные и чужеродные антигены не является врождённой, а формируется в эмбриональном и постнатальном периодах развития организма. В дальнейшем эти идеи Бернет развивает в своей клонально-селекционной теории образования антител (1958г.). В 1953 г. П. Медавар и его сотрудники на мышах чистых линий подтвердили гипотезу Бернета-Феннера, получив толерантность к кожному трансплантату. Обнаруженному феномену П. Медавар дал название «приобретённой иммунологической толерантности». В 1960г. М. Бернету и П. Медавара за открытие приобретённой иммунологической толерантности была присуждена Нобелевская премия.

Прогресс в области иммунологии во второй половине 20-го века связан с развитием учения о Т- и В-клетках иммунной системы, роли центральных и периферических органов иммунитета в становлении иммунореактивности организма и развитии клеточных и гуморальных иммунных реакций.

В 1955 г. было обнаружено, что удаление сумки Фабрициуса у птиц снижает способность развивать гуморальный иммунный ответ. В 1962 г. Дж. Миллер в опытах по неонатальной тимэктомии мышей показал, что за формирование клеточных иммунных реакций ответственность несет тимус. Эти открытия послужили основанием для заключения о том, что иммунная система состоит из тимусзависимого и тимуснезависимого компартмента, Т-звена и В-звена, главными клетками которых являются Т-лимфоциты и В-лимфоциты.

В 60-х годах XX-го столетия Дж. Миллер и Г. Кламан устанавливают, что развитие гуморального иммунитета требует взаимодействия Т- и В-клеток и макрофагов.

В 1968–1969 гг. Д. Дюмонд открывает ряд лимфокинов, продуцируемых лимфоцитами, которые, как устанавливается вскоре, чрезвычайно важны для кооперативного взаимодействия иммунокомпетентных клеток, их созревания и дифференцировки.

В 1970-х годах на лимфоцитах выявляют целую гамму рецепторов, через которые происходит иммунная и нейроэндокринная регуляция их функций. Обнаружение на лимфоцитах рецепторов к нейропептидам и гормонам послужило толчком к развитию учения о нейроэндокринной регуляции иммунных реакций.

Важной вехой в развитии иммунологии в этот период явилась разработка методов культивирования лимфоцитов и кроветворных клеток, метода получения моноклональных антител с помощью гибридомной технологии (Келер, Мильштейн, 1975). Получение моноклональных антител позволило фенотипировать лимфоциты и значительно усовершенствовать иммунологические методы исследования. Бурное развитие иммунологии во второй половине XX столетия привело к выделению в ней таких направлений, как *иммунохимия, молекулярная иммунология, радиационная иммунология, иммунобиотехнология, иммунология эмбриогенеза, онкоиммунология.*

В настоящее время выделяют: 1) *общую иммунологию*, 2) *клиническую иммунологию*. В *клинической иммунологии различают: а) инфекционную иммунологию; б) неинфекционную иммунологию* (деление в определённой степени условно).

В центре внимания клинической иммунологии находятся заболевания самой иммунной системы, а также заболевания, связанные с аномальным функционированием иммунной системы и иммунопатологическими реакциями.

Иммунология как самостоятельная научная дисциплина обладает собственной терминологией и специфическими методами исследования. В мире издаётся более 50 журналов, посвящённых вопросам иммунологии. Все иммунологи в своих странах объединены в общества иммунологов, которые, в свою очередь, объединены в международный союз иммунологических обществ.

На Украине приказом по Министерству здравоохранения введена специальность – врач-клинический иммунолог и врач-аллерголог.

С иммунологией связаны такие крупнейшие достижения в медицине, имеющие значение для всего человечества, как:

1) Решение проблемы вакцинации против особо опасных инфекций (оспы, бешенства, сибирской язвы, столбняка, дифтерии, полиомиелита, газовой гангрены и др.).

В 1978 г. Всемирной организацией здравоохранения официально объявлено о ликвидации оспы на земном шаре. В связи с этим оспопрививание прекращено во многих странах мира, включая СНГ.

2) Решение проблемы переливания крови путём определения групп крови и резус фактора.

3) Внедрение в практику иммунологических методов исследования, ставших основой диагностики многих инфекционных и неинфекционных болезней (дифтерии, холеры, чумы, СПИД и др., врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояний, аллергий, заболеваний соединительной ткани, злокачественных болезней, аутоиммунной патологии, иммунологических конфликтов при беременности).

4) Открытие иммунологической толерантности и лекарственной иммунодепрессии, что сделало реальностью пересадку органов и тканей. Благодаря этому, ежегодно в мире пересаживаются десятки тысяч трансплантатов почек, костного мозга, сосудов и других органов.

5) Решение проблемы предупреждения и лечения гемолитической болезни новорожденных. В основе диагностики, профилактики и лечения этой патологии лежат иммунологические методы.

Кроме того, иммунология внесла крупный вклад в решение проблемы пересадки органов и тканей, лечения первичных и вторичных иммунодефицитных состояний, аутоиммунных болезней, аллергий, опухолей, инфекционно-воспалительных заболеваний, понимание и расшифровку процесса старения, создание нового типа лекарственных средств (Табл. 1-1).

#### Важнейшие даты в истории иммунологии

1721	Леди Монтегю	Вариоляция
1798	Эдвард Дженнер	Вакцинация коровьей оспой
1884	Илья Мечников (Нобелевская премия 1908 г.)	Фагоцитоз, клеточный иммунитет
1885	Луи Пастер	Вакцинация против бешенства
1890	Роберт Кох (Нобелевская премия 1905 г.)	Кожная реакция при аллергии замедленного типа
1891	Эмиль фон Беринг (Нобелевская премия 1901 г.)	Пассивная иммунизация против дифтерии и столбняка
1897	Пауль Эрлих (Нобелевская премия 1908 г.)	Теория боковых цепей
1899	Жюль Борде (Нобелевская премия 1919 г.)	Комплемент
1900	Карл Ландштейнер (Нобелевская премия 1930 г.)	Группы крови АВО
1902	Шарль Рише (Нобелевская премия 1913 г.)	Анафилаксия
1903	Морис Артюс	Феномен Артюса
1905	Клеменс фон Пирке	Сывороточная болезнь (1906 г. понятие «аллергия»)

## Важнейшие даты в истории иммунологии (продолжение)

1921	Карл Праусниц, Хайнц Кюстнер	Реагины
1929	Михаэль Гейдельбергер	Количественная преципитация
1938	Арне Тизелиус (Нобелевская премия 1948 г.)	Электрофорез
1938	Элвин Кэбот	Антитела – это гаммаглобулины
1942	Альберт Кунс	Иммунофлуоресценция
1945	Роберт А. Кумбс	Антиглобулиновый тест
1946	Жак Уден, Ойон Ухтерлони	Иммунодиффузия
1948	Джордж Снелл (Нобелевская премия 1980 г.)	Система H-2, конгенные линии животных
1953	Пьер Грабарь	Иммуноэлектрофорез
1957	Алик Айзекс, Жан Линдеман	Интерферон
1958	МакФарлейн Бернет (Нобелевская премия 1960 г.)	Клонально-селекционная теория образования антител
1958	Питер Медавар (Нобелевская премия 1960 г.)	Иммунологическая толерантность
1958	Родни Р. Портер (Нобелевская премия 1972 г.)	Структура иммуноглобулинов
1959	Джеральд М. Эдельман (Нобелевская премия 1972 г.)	Аминокислотная последовательность иммуноглобулинов
1958	Жанн Дассе (Нобелевская премия 1980 г.)	Система HLA
1963	Томас Б. Томази	Секреторный IgA
1963	Барух Бенацераф	Iг-гены
1966	Кимисиге Исидзака	IgE
1969	Дадли Дьюмонд	Лимфокины
1975	Цезарь Мильстайн Джордж Кёлер	Получение моноклональных антител при помощи слияния клеток
1984	Ц. Мильстайн, Дж. Кёлер и Нильс Эрне (Нобелевская премия, 1984 г.)	Получение моноклональных АТ и обоснование сетевой регуляции иммуногенеза
1987	С. Тонегава (Нобелевская премия, 1987 г.)	Открытие генетической основы разнообразия антител
1996	П. Догерти, Р. Цинкер-Нагель (Нобелевская премия, 1996 г.)	Открытие явления двойного распознавания.

Таблица 1-1. Вклад иммунологии в развитие медицины, биологии и биотехнологии

Иммунология – фундаментальной биологии	Иммунология – медицине
Генетика (иммуногенетика)	Вакцины против инфекций
Молекулярная биология	Переливание крови
Развитие, взаимодействие и гибридизация клеток	Аутоиммунные болезни
Эбзаймы: антитела – ферменты	Аллергии, астма и др.
Классификация микроорганизмов	Иммунодефициты: первичные, вторичные, СПИД
Иммунная биотехнология	Пересадка органов (почка, костный мозг и др.)
Радиоиммунные, иммуноферментные и другие тест-системы высшей точности и специфичности	Пульмонология: хронические бронхиты, хронические пневмонии
Генетическая и клеточная инженерия	Рак и старение
Гибридомы и моноклональные антитела: диагностические и лечебные	Оценка иммунного статуса
Аффинная хроматография и специфическая гемосорбция	Имунофармакология – лекарства нового («своеродного») типа: интерфероны, интерлейкины, миелопептиды, тимозины
Генно-инженерные и искусственные полимер-субъединичные вакцины	Резус-несовместимость матери и плода и другая акушерская патология
Эбзаймы: антитела – ферменты	
Новый тип лекарств «своеродного» происхождения: интерфероны, интерлейкины, миелопептиды и др.	

## Глава 2

# ЭВОЛЮЦИЯ ИММУНИТЕТА

*Иммунитет* – это способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности или измененного своего. В понятие живых тел и веществ входят микроорганизмы, простейшие, клетки, ткани, органические соединения и отдельные макромолекулы. Иммунитет – понятие, свойственное для целого организма, и не может быть применено в отношении отдельных органов, тканей или клеток. С позиций общей биологии иммунитет – это механизм поддержания гомеостаза организма, структурного постоянства макромолекул, клеток и тканей. Иммунитет – важный элемент сохранения индивидуальности организма. В основе иммунитета лежит способность клеток иммунной системы распознавать «свое» и «чужое» и развивать специфические (иммунные) реакции на «чужое».

### Филогенез иммунного ответа

Основные этапы формирования защитных иммунных реакций представлены на рис 2-1.

В эволюции формирование защитных механизмов началось с появления неспецифических средств защиты, к которым, по мере усложнения организации индивидуумов, вначале прибавились клеточные иммунные реакции, а затем гуморальные иммунные реакции. По мере возрастания сложности организма происходило совершенствование и усложнение форм защиты. Первой защитной реакцией, появившейся у многоклеточных организмов, явился фагоцитоз. В эволюционном ряду фагоцитоз впервые встречается у губок – наиболее древних организмов. Этой способностью у губок обладают клетки мезоглии – амебоциты. У млекопитающих и человека, находящихся на верхней эволюционной ступени, фагоцитарной способностью наделены гранулоциты крови, а также свободные и тканевые макрофаги.

Неспецифические защитные гуморальные факторы впервые в эволюционном ряду появляются у беспозвоночных – кольчатых червей. В их тканевой жидкости обнаруживаются вещества, способные адсорбироваться на поверхности чужеродных частиц, индуцируя или усиливая их фагоцитоз. Неспецифические защитные гуморальные факторы, подобные тем, которые определяются в крови млекопитающих и человека, впервые в эволюционном ряду появляются у низших позвоночных.

Признаки аллотрансплантационных реакций впервые отмечаются у некоторых видов губок и кишечнорастворимых. Было замечено, что губки одной колонии способны отторгать за 7–9 дней пересаженные ветви губок другой колонии. Развитие иммунных клеточных механизмов отторжения аллотрансплантата впервые отмечается у беспозвоночных – кольчатых червей, моллюсков, членистоногих, иглокожих, обо-

лочников. Клеточные иммунные реакции, подобные реакциям млекопитающих, впервые формируются у низших позвоночных, у которых появляются первые элементы лимфоидной ткани и Т-лимфоциты.

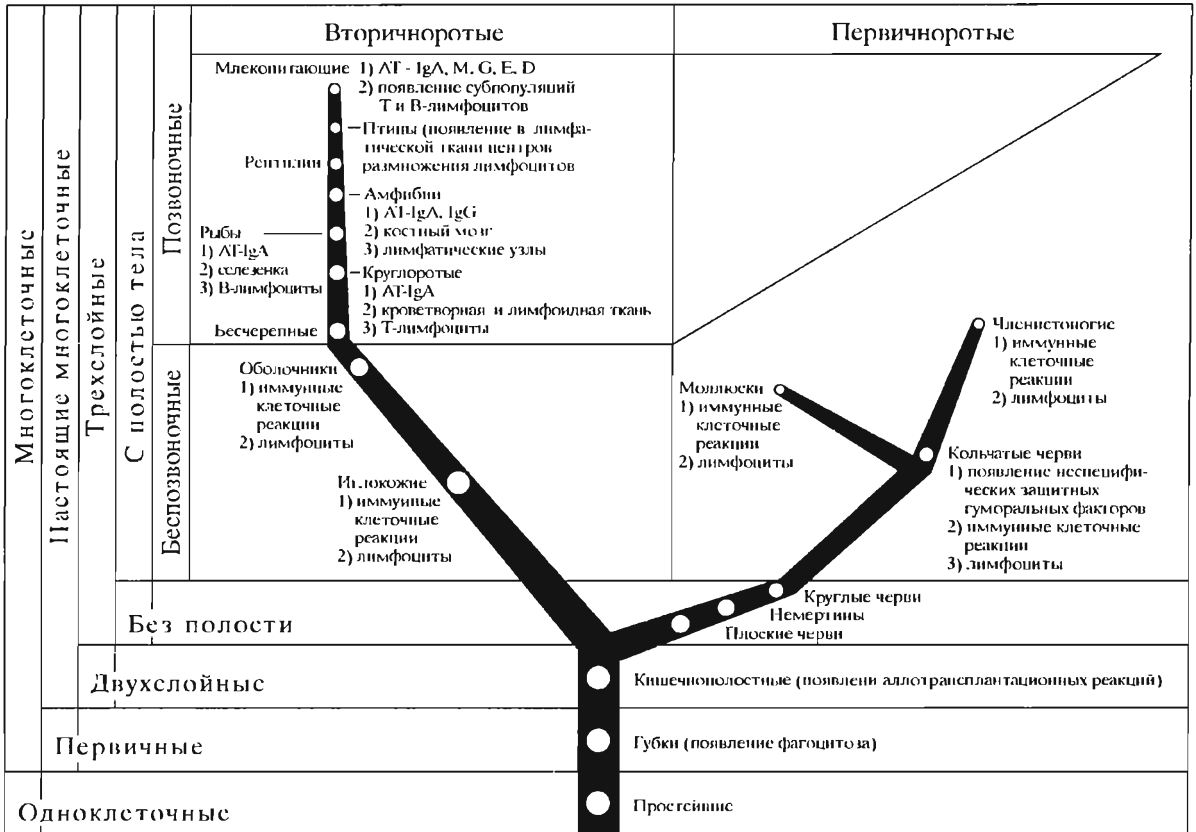


Рис. 2-1. Филогенез иммунного ответа

Способность к продукции антител впервые появляется только у позвоночных, начиная с круглоротых. Миксины, принадлежащие к низшим круглоротым, продуцируют антитела, относящиеся к макроглобулиновой фракции белков. Хрящевые и костные рыбы, стоящие выше на эволюционной лестнице, синтезируют иммуноглобулины только одного класса – IgM. Амфибии уже способны к продукции двух классов иммуноглобулинов – IgG, IgM. Млекопитающие продуцируют пять классов иммуноглобулинов – IgA, IgD, IgM, IgG, IgE.

Лимфоциты впервые в эволюционном ряду появляются у беспозвоночных – червей, моллюсков, членистоногих, иглокожих, оболочников (Рис. 2-2). У этих представителей лимфоциты, подобно лимфоцитам млекопитающих, способны отвечать пролиферацией на митогены, трансплантационные антигены, адоптивно переносить иммунитет.

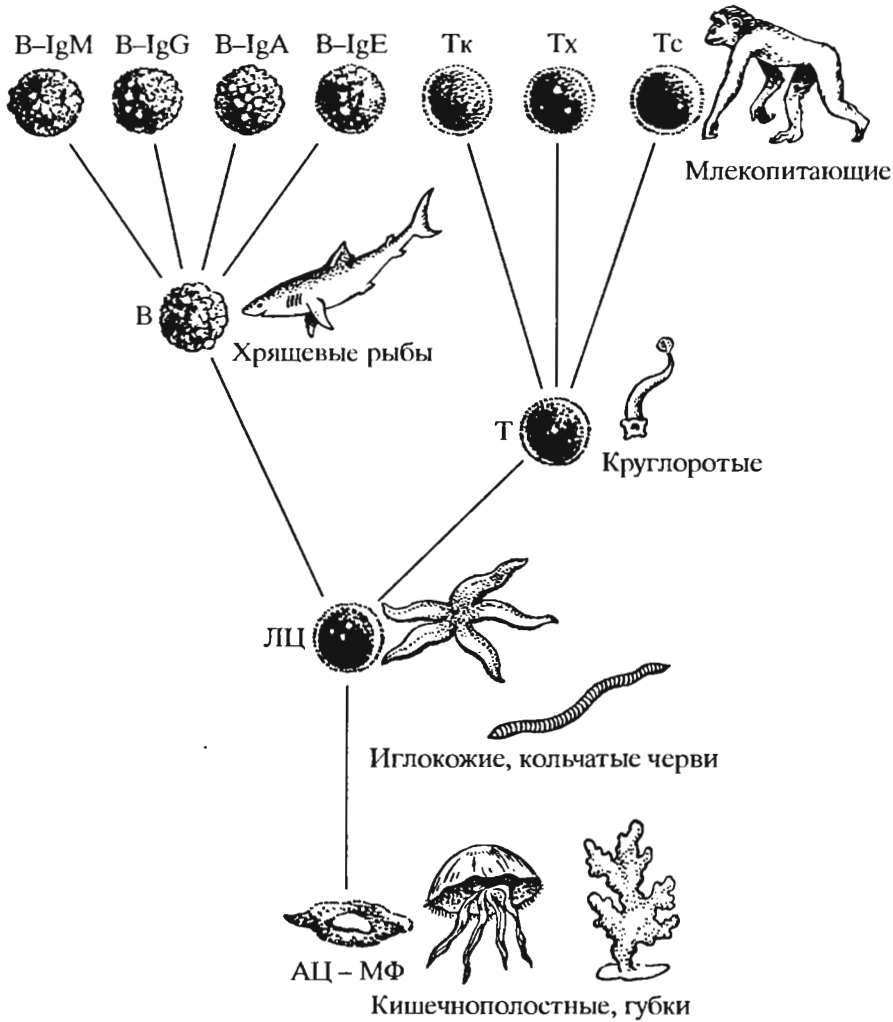


Рис. 2-2. Эволюция происхождения лимфоцитов (В.Г. Галактионов, 1998)

Первые элементы кроветворной и лимфоидной ткани появляются у низших позвоночных (Рис. 2-3). У круглоротых, наиболее ранних представителей низших позвоночных, элементы кроветворной ткани локализуются в слизистой и подслизистой оболочках кишечника. У этих организмов впервые определяются тимус и Т-лимфоциты. В-лимфоциты и селезенка впервые обнаруживаются у хрящевых рыб. У более поздних классов позвоночных – амфибий, лимфомиелоидная ткань пополняется костным мозгом и лимфатическими узлами. Полного развития лимфомиелоидная ткань достигает у птиц и млекопитающих. У этих представителей впервые в лимфоидной ткани возникают центры размножения лимфоидных клеток. У млекопитающих в результате разнонаправленной дифференцировки Т- и В-лимфоцитов появляются отдельные их субпопуляции. В Т-ряду лимфоцитов – Т-клетки хелперы, Т-клетки супрессоры, Т-клетки киллеры; в ряду В-клеток – В-лимфоциты, экспрессирующие иммуноглобулиновые молекулы разных классов.



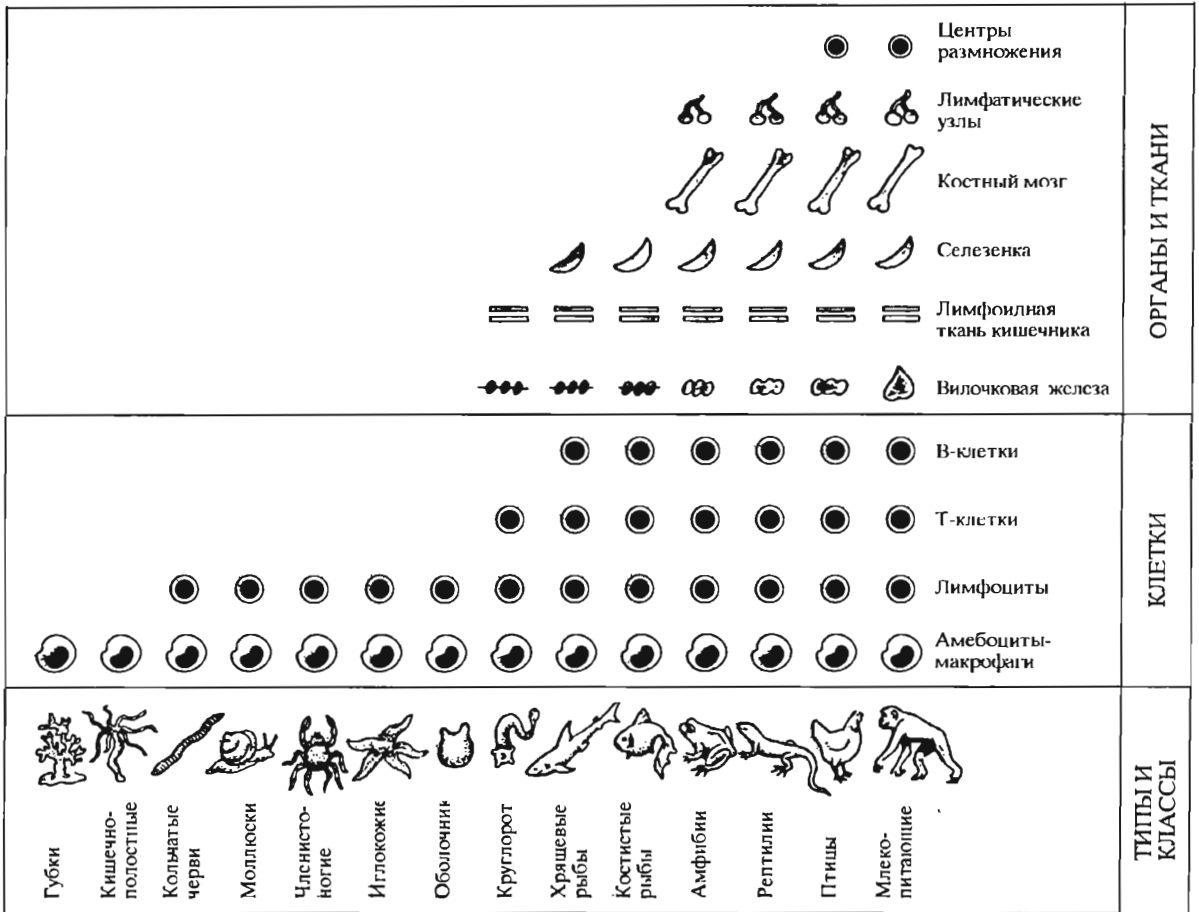


Рис. 2-3. Эволюционное происхождение иммунокомпетентных клеток и органов (В.Г. Галактионов, 1998)

### Онтогенез иммунного ответа

Становление иммунологической реактивности в онтогенезе напрямую связано с развитием лимфоидной и миелоидной тканей. С формированием этих тканей происходит появление лимфоидных клеток – основных носителей иммунных реакций.

В эмбриогенезе гемопоэз впервые появляется в стенке желточного мешка с конца второй недели эмбрионального развития (Рис. 2-4). Здесь впервые из мезенхимы формируются стволовые гемопоэтические клетки, способные давать начало всем клеткам крови. В желточном мешке из стволовой клетки в основном продуцируются эритроциты и в небольшом количестве гранулоциты – нейтрофилы, эозинофилы.

С 5-ой недели развития плода гемопоэз перемещается в печень, где из гемопоэтических клеток (мигрировавших сюда из желточного мешка) формируются эритроциты, гранулоциты, мегакариоциты. С 7-ой недели эмбриогенеза в печени появляются первые Т- и В-лимфоциты. Часть из них проявляет свойства зрелых Т-клеток, о чем свидетельствует их способность к реакции в СКЛ. Закладка костного мозга, центрального органа кроветворения и иммунитета, начинается со второго месяца эмбрионального развития.

Мигрирующие сюда гемопоэтические клетки формируют вместе со стромальными элементами кости гемопоэтическую ткань. С пятого месяца эмбрионального развития костный мозг у плода становится основным кроветворным органом. Эту функцию он сохраняет за собой в течение всей жизни. Весь этот период он является основным источником кроветворных клеток, а также основным продуцентом В-лимфоцитов.

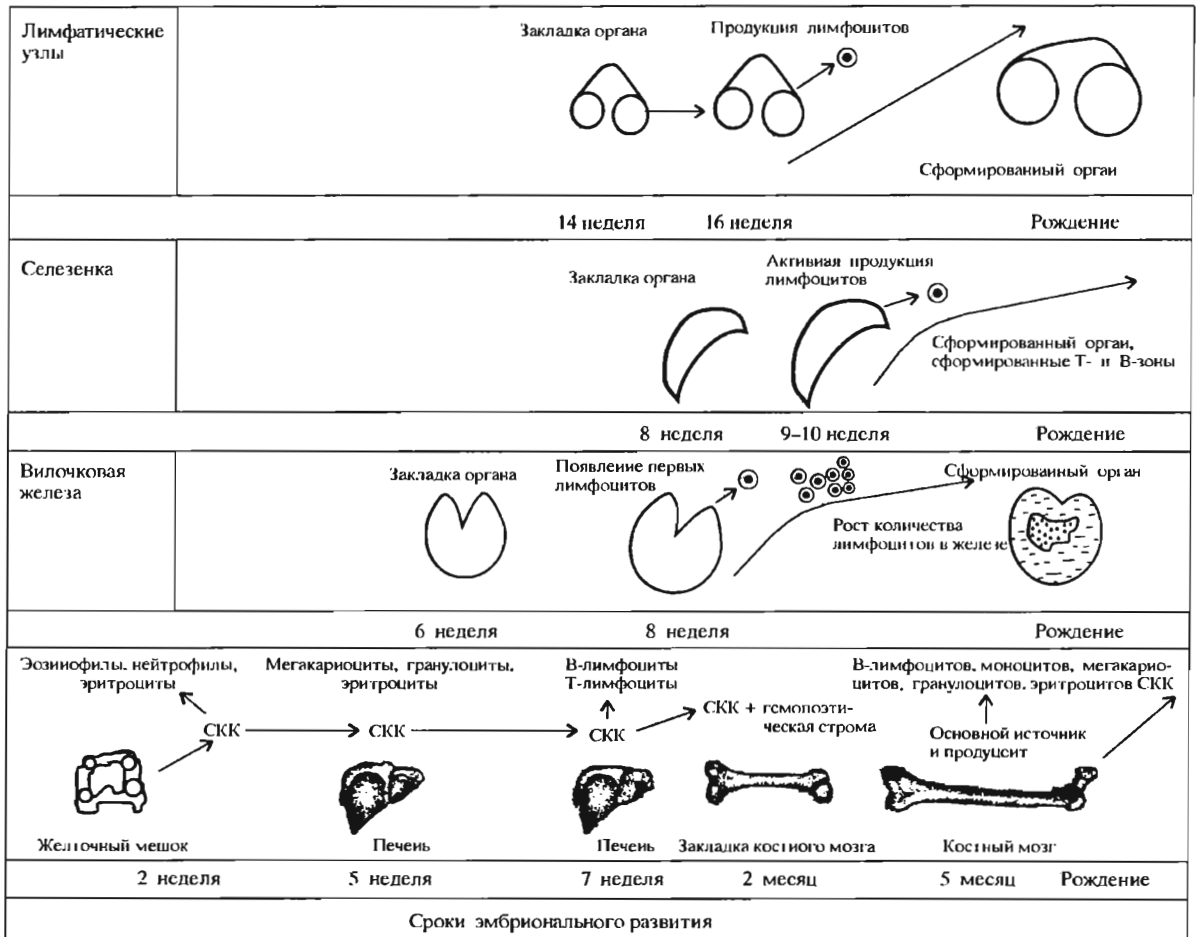


Рис. 2-4. Онтогенез иммунной системы

Первый лимфоидный орган, появляющийся в эмбриогенезе – вилочковая железа. Её закладка начинается с 6 недели эмбриогенеза, а первые лимфоциты в железе появляются с 8 недели внутриутробного развития. По мере развития органа, количество лимфоцитов в железе увеличивается вначале за счет усиления миграции пре-Т-клеток из эмбриональной печени, затем из костного мозга, а также в результате активной пролиферации в самой железе. К моменту рождения орган представляет собой полностью сформированную железу. Продуцируемые в железе Т-лимфоциты после созревания покидают орган и заселяют Т-зоны селезенки и лимфоузлов. Наибольшую активность тимус как эндокринный орган и как продуцент Т-клеток проявляет с момента рождения до

созревания организма. В этот период тимус имеет относительно большой размер и массу и наибольший индекс соотношения коркового и медуллярного слоев. После 16–18 лет относительная масса органа уменьшается, в коре и медуллярной зоне железы происходит постепенное снижение количества лимфоцитов. К 40–50 годам наблюдается истончение коркового слоя и частичное замещение паренхимы органа жировой тканью. Однако до конца жизни полной инволюции железы не происходит.

Закладка селезёнки происходит на 8 неделе эмбриогенеза, а активный процесс её заселения лимфоцитами тимуса и костного мозга, а также продукция в ней лимфоцитов начинается с 9–10 недели эмбриогенеза. К концу эмбриогенеза селезёнка имеет морфологию зрелого органа, сформированную белую и красную пульпу, Т- и В-зоны. В зрелой селезёнке В-лимфоциты составляют 70%, а Т-лимфоциты – 30% общего содержания лимфоцитов в органе.

Закладка лимфатических узлов у плода происходит на 14 неделе эмбриогенеза, с 16 недели в них отмечается продукция первых лимфоцитов. К концу эмбриогенеза лимфатические узлы как лимфоидная ткань полностью сформированы. В зрелых лимфоузлах содержится около 70% В-лимфоцитов и 30% Т-лимфоцитов от общего числа клеток в органе.

Таким образом, к моменту рождения лимфомиелоидный комплекс у человека полностью сформирован.

Становление иммунных реакций в эмбриогенезе имеет следующую динамику (Рис. 2-5).



Рис. 2-5. Онтогенез иммунных реакций

В течение первой половины эмбриогенеза плод не способен к развитию иммунных реакций в силу несформированности иммунной системы. Со второй половины (с 4 ме-

сяца эмбрионального развития) плод постепенно приобретает способность к развитию гуморальных и клеточных иммунных реакций. Способность к их развитию у плода происходит практически параллельно. К моменту рождения плод способен развивать клеточные иммунные реакции, реакции трансплантационного иммунитета и продуцировать специфические антитела, а также формировать клетки иммунологической памяти.

В момент рождения у ребенка наблюдается физиологический лейкоцитоз, достигающий до  $12-15 \times 10^9$  кл./л. Среди ядерных клеток крови более 35% приходится на долю лимфоцитов. Из общего числа лимфоцитов около половины составляют Т-клетки. Около 60% всех Т-лимфоцитов составляют клетки с хелперными функциями и около 15% – Т-супрессоры. Интенсивность реакции бласттрансформации на Т-митогены в этот период соответствует норме взрослых лиц. В клетках новорожденных отмечается более высокий уровень метаболизма, чем у взрослых, в них увеличен синтез ДНК и РНК. В то же время клетки новорожденных проявляют сниженную лимфокинпродуцирующую активность и способность индуцировать кожные реакции.

Количество В-клеток у новорожденных обычно повышено в относительных и абсолютных величинах. На клетках обнаруживаются IgM- и IgG-рецепторы. У новорожденных в крови определяется высокий уровень IgG и лишь следовые количества всех других классов иммуноглобулинов. Высокий уровень IgG у новорожденных обусловлен его трансплacentарным переходом от матери. Следует заметить, что концентрация IgG в крови плода с 26 недели эмбриогенеза достигает уровня его содержания у матери и в течение всего внутриутробного периода он является основным фактором иммунной защиты плода.

Синтез IgM после рождения ребенка резко возрастает и достигает значений нормы взрослого к 1 году жизни. Концентрация собственного IgG в сыворотке крови детей достигает нормы взрослых к 7–8 годам, а Ig A – к 10 годам. Антителообразование у новорожденных, как правило, протекает по первичному типу и требует поступления в организм большого количества антигена. У новорожденных, по сравнению со взрослыми, также замедлен процесс переключения синтеза антител с класса IgM на IgG (у детей он составляет 20–40 дней, у взрослых – 5–20 дней). Следует также отметить, что в слизистых покровах дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем у детей до 4-летнего возраста снижено содержание лимфоидных узелков. Плазматические клетки, расположенные здесь, начинают продуцировать секреторный IgA с 1 недели жизни. Формирование полноценного местного иммунитета завершается к 7 году жизни.

У новорожденных число нейтрофилов в крови относительно велико: при рождении составляет 50–70% от общего числа лейкоцитов,  $4,5-20 \times 10^9$ /л; с 4-х суток снижается до 30–40%;  $2,5-6 \times 10^9$ /л. Моноциты в течение всего периода новорожденности составляют 4–9%,  $0,6-2 \times 10^9$ /л. Нейтрофилы обладают нормальной фагоцитирующей способностью. Однако, у фагоцитов снижена переваривающая способность и хемотаксис, а также кислородзависимая метаболическая активность.

Пик иммунной реактивности человека наблюдается с 10 до 40 лет. В течение жизни у человека не наблюдается существенного колебания в процентном содержании отдельных популяций лимфоцитов в крови. Существенные изменения в абсолютном их содержании наблюдаются только с 3 лет до 10 лет (Табл. 2-1; 2-2). С 55–60 лет начинается постепенное уменьшение пула столовых кроветворных клеток, снижение их способности к трансформации в клетки крови и, в частности, лимфоциты. У людей старше 60 лет снижена способность к выработке антител в ответ на иммунизацию многими

вакцинами. У лиц в возрасте 65–75 лет антителообразующая способность составляет 30–50% от ее величины у молодого организма. На вакцинацию вырабатываются, как правило, низкоавидные антитела класса IgM.

У пожилых лиц также снижены реакции гиперчувствительности замедленного типа, реакции трансплантационного иммунитета, фагоцитарная и бактерицидная активность макрофагов. Наблюдается также уменьшение активности лизоцима, общей бактерицидности сыворотки, образования интерферона, снижение интенсивности воспалительной реакции.

К главным причинам снижения иммунной реактивности в старости относятся:

1. Количественный дефицит стволовых кроветворных клеток и клеток-предшественников Т- и В-лимфоцитов;
2. Уменьшение интенсивности общей миграции лимфоидных клеток, их миграции из центральных органов в периферические; снижение полноценности кооперации Т- и В-лимфоцитов;
3. Снижение в иммунокомпетентных клетках активности метаболических процессов и биоэнергетики клеток;
4. Снижение продукции клетками лимфокинов и снижение чувствительности клеток к действию активационных, ростовых и дифференцирующих факторов.

Таблица 2-1. Показатели Т-звена иммунной системы здоровых лиц.  $M \pm m$

Возраст	Количество, $\frac{\%}{10^9 / л}$				Показатель функциональной активности	
	Tл	Ta	Tх	Tс	РБТЛ, (индекс стимуляции), %	СТА, усл.ед.
1–12 мес	$\frac{76 \pm 7,0}{3,4 \pm 0,3}$	$\frac{73 \pm 5,4}{2,5 \pm 0,2}$	$\frac{32 \pm 1,9}{1,1 \pm 0,1}$	$\frac{18 \pm 1,5}{0,6 \pm 0,05}$	$62 \pm 1,7$	$5,9 \pm 1,0$
1–2 года	$\frac{67 \pm 6,1}{2,6 \pm 0,2}$	$\frac{45 \pm 4,0}{1,5 \pm 0,2}$	$\frac{39 \pm 3,2}{1,0 \pm 0,08}$	$\frac{19 \pm 2,0}{0,5 \pm 0,05}$	$56 \pm 1,9$	$5,9 \pm 1,0$
3–5 лет	$\frac{65 \pm 6,1}{20 \pm 0,2}$	$\frac{35 \pm 3,1}{1,1 \pm 0,1}$	$\frac{35 \pm 3,1}{0,7 \pm 0,06}$	$\frac{17 \pm 1,5}{0,3 \pm 0,02}$	$64 \pm 1,5$	$5,8 \pm 0,7$
6–11 лет	$\frac{65 \pm 6,1}{1,8 \pm 0,2}$	$\frac{34 \pm 2,5}{0,6 \pm 0,06}$	$\frac{37 \pm 3,1}{0,7 \pm 0,05}$	$\frac{16 \pm 2,0}{0,3 \pm 0,02}$	$64 \pm 2,1$	$5,7 \pm 1,4$
12–14 лет	$\frac{63 \pm 4,9}{1,3 \pm 0,1}$	$\frac{34 \pm 4,0}{0,5 \pm 0,05}$	$\frac{37 \pm 2,9}{0,5 \pm 0,03}$	$\frac{15 \pm 1,5}{0,2 \pm 0,02}$	$64 \pm 1,8$	$5,5 \pm 0,8$
18–45 лет	$\frac{64 \pm 2,5}{1,1 \pm 0,1}$	—	$\frac{35 \pm 2,4}{0,4 \pm 0,03}$	$\frac{14,7 \pm 1,5}{0,2 \pm 0,02}$	$56 \pm 1,9$	$4,6 \pm 1,2$

Примечание. Показатели для возраста 18–45 лет по С. С. Кисзон и соавт. (1989). Tл – Т-лимфоциты; Та – активная фракция Т-лимфоцитов; Tх – Т-хелперы, Tс – Т-супрессоры; РБТЛ - реакция бласттрансформации лимфоцитов с митогеном ФГА; СТА — сывороточная тимическая активность.

Таблица 2-2. Показатели В-звена иммунной системы здоровых лиц.  $M \pm m$ 

Возраст	Количество В-лимфоцитов		Содержание иммуноглобулинов		
	%	$10^9/\text{л}$	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л
1-12 мес	$22 \pm 2,0$	$1,0 \pm 0,1$	$0,36 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,06$	$4,8 \pm 0,5$
1-2 года	$22 \pm 2,0$	$0,8 \pm 0,09$	$0,59 \pm 0,05$	$1,23 \pm 0,18$	$11,3 \pm 1,3$
3-5 лет	$23 \pm 2,5$	$0,8 \pm 0,08$	$0,9 \pm 0,09$	$1,2 \pm 0,14$	$10,0 \pm 1,5$
6-11 лет	$19 \pm 1,5$	$0,5 \pm 0,04$	$1,2 \pm 0,11$	$1,2 \pm 0,12$	$10,8 \pm 1,5$
12-14 лет	$22 \pm 2,5$	$0,5 \pm 0,06$	$1,5 \pm 0,13$	$0,8 \pm 0,08$	$11,1 \pm 1,0$
Взрослые	$23 \pm 1,8$	$0,4 \pm 0,03$	$2,3 \pm 0,22$	$1,3 \pm 0,15$	$12,7 \pm 1,2$

Примечание. Сведения о количественных показателях В-звена иммунной системы и функциональной активности клеток в возрастной группе 12–14 лет и у взрослых приведены по данным разных исследователей [Кисзон С.С. и др., Тутрнер К., 1975, и др.].

Таблица 2-3. Динамика иммунологических факторов у здоровых новорожденных и детей раннего возраста

Фактор	Сроки обследования				
	При рождении	7–10 дней	2–3 недели	2–3 месяца	1–3 года
Пропердин, ед.	$1,52 \pm 0,14$	$3,12 \pm 0,17$	$3,72 \pm 0,16$	$3,3 \pm 0,2$	$3,59 \pm 0,16$
Комплемент, усл. ед.	$41,8 \pm 1,8$	$49,8 \pm 0,2$	$52,8 \pm 1,6$	$49,0 \pm 1,8$	$52,8 \pm 2,6$
Лизоцим, усл. ед.	$3,2 \pm 0,08$	$3,7 \pm 0,1$	$3,32 \pm 0,09$	$3,23 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,12$
IgM, г/л	$0,175 \pm 0,025$	$0,225 \pm 0,025$	–	–	$0,97 \pm 0,06$
IgG, г/л	$11,7 \pm 0,42$	$11,47 \pm 0,69$	–	–	$8,45 \pm 0,21$
IgA, г/л	0	0	0	–	$0,71 \pm 0,03$

В пуповинной крови новорожденных определяются IgM и IgG; IgA и IgE обнаруживаются крайне редко. Синтез IgM резко возрастает, достигая максимума на 2–3 неделе жизни ребенка, затем к месячному возрасту снижается, в дальнейшем медленно возрастает, достигая к 6–12 месяцам уровня взрослых.

Таблица 2-4. Показатели крови здоровых детей

Показатель	Возраст			
	3–12 мес	1–3 года	8–10 лет	12–14 лет
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	10,3	9,3	7,8	7,5
Лимфоциты, $\%(10^9/\text{л})$	56,3 (5,8)	50 (4,65)	41 (3)	33,2 (2,5)
Нейтрофилы:				
Палочкоядерные, %	3,3	3,6	2,4	2,5
Сегментоядерные, %	25,9	34,1	45,6	53,0
Моноциты, %	11,2	10,2	8,6	8,6
Эозинофилы, %	2,1	1,8	2,0	2,2
Базофилы, %	0,2	0,3	0,4	0,4

## МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ

4  
1 Защита организма от всего чужеродного (микроорганизмов, чужеродных макромолекул, клеток, тканей) осуществляется с помощью неспецифических факторов защиты и специфических факторов защиты – иммунных реакций. 3

Факторы специфической и неспецифической защиты организма тесно связаны между собой и взаимодействуют в синергизме. Более того, неспецифические факторы защиты являются основой для выработки полноценного иммунитета.

Неспецифические факторы защиты возникли в филогенезе раньше, чем иммунные механизмы и первыми включаются в защиту организма от различных антигенных раздражителей, степень их активности не зависит от иммуногенных свойств и кратности воздействия патогена.

Иммунные факторы защиты действуют строго специфически (на антиген-А вырабатываются только анти-А-антитела или анти-А-клетки), и в отличие от неспецифических факторов защиты сила иммунной реакции регулируется антигеном, его типом (белок, полисахарид), количеством и кратностью воздействия.

**К неспецифическим факторам защиты организма относятся:**

1. Защитные факторы кожи и слизистых оболочек.

Кожа и слизистые покровы образуют первый барьер защиты организма от инфекций и других вредных воздействий.

2. Воспалительные реакции.

3. Гуморальные вещества сыворотки и тканевой жидкости (гуморальные факторы защиты).

4. Клетки с фагоцитарными и цитотоксическими свойствами (клеточные факторы защиты).

**Специфические факторы защиты или иммунные механизмы защиты включают:**

1. Гуморальный иммунитет.

2. Клеточный иммунитет.

**1. Защитные свойства кожи и слизистых оболочек обусловлены:**

а) механической барьерной функцией кожи и слизистых покровов. Нормальная неповрежденная кожа и слизистые оболочки непроницаемы для микроорганизмов;

б) присутствием на поверхности кожи жирных кислот, смазывающих и обеззараживающих поверхность кожи;

в) кислой реакцией секретов, выделяющихся на поверхность кожи и слизистых оболочек, содержанием в секретах лизоцима, пропердина и других ферментативных систем, действующих бактерицидно на микроорганизмы. На кожу открываются потовые и сальные железы, секреты которых имеют кислую рН.



В секретах желудка и кишечника содержатся пищеварительные ферменты, которые подавляют развитие микроорганизмов. Кислая реакция желудочного сока не пригодна для развития большинства микроорганизмов.

Слюна, слеза и другие секреты в норме обладают свойствами, не допускающими развития микроорганизмов.

## 2. Воспалительные реакции.

Воспалительная реакция является нормальной реакцией организма. Развитие воспалительной реакции приводит к привлечению к месту воспаления фагоцитирующих клеток и лимфоцитов, активации тканевых макрофагов и выделению из клеток, вовлеченных в воспаление, биологически активных соединений и веществ с бактерицидными и бактериостатическими свойствами.

Развитие острого воспаления также сопровождается активацией белков «острой фазы воспаления»: С-реактивного белка, сывороточного амилоидного А-белка,  $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_2$ -микроглобулина, фибриногена, церулоплазмينا, компонента комплемента С3, фактора В (Табл. 3-1). В свою очередь, активация этих белков приводит к активации системы комплемента, системы свертывания крови, фагоцитов, к выделению клетками крови и тканей протеолитических ферментов, способствующих деградации макромолекул и разрушению клеток.  $\Delta$

Таблица 3-1. Белки «острой фазы воспаления» и их свойства (клинические данные)

Изменение концентрации	Молекулярная масса, К	Нормальная концентрация в сыворотке, г/л	Место образования	Функция
1. Концентрация повышается на 50%				
Церулоплазмин	151	0,15–0,6	Печень	$\text{Ca}^{2+}$ - транспорт
С3	180	0,8–1,7	Макрофаги Печень	Опсонирование
2. Концентрация повышается в 2–3 раза				
$\alpha_1$ - Кислотный гликопротеин	40	0,55–1,4	Печень	Неизвестно
$\alpha_1$ - Антитрипсин	54	2–4	Печень Макрофаги	Ингибитор протеаз
$\alpha_1$ - Антихимотрипсин	68	3–4	Печень	Ингибитор протеаз
Гаптоглобин	100	0,4–1,8	Печень	Связывание гемоглобина
Фибриноген	340	2–4,5	Печень	Свертывание крови
3. Концентрация возрастает в 1000 раз				
CRP	107	0,008	Печень	Передача опсонизирующего эффекта
SAA	12	0,010	Печень	Неизвестно

Таким образом, развитие воспаления способствует локализации патологического процесса, элиминации из очага воспаления факторов, вызвавших воспаление, восстановлению структурной целостности ткани и органа. Схематично процесс острого воспаления приведен на рис. 3-1.

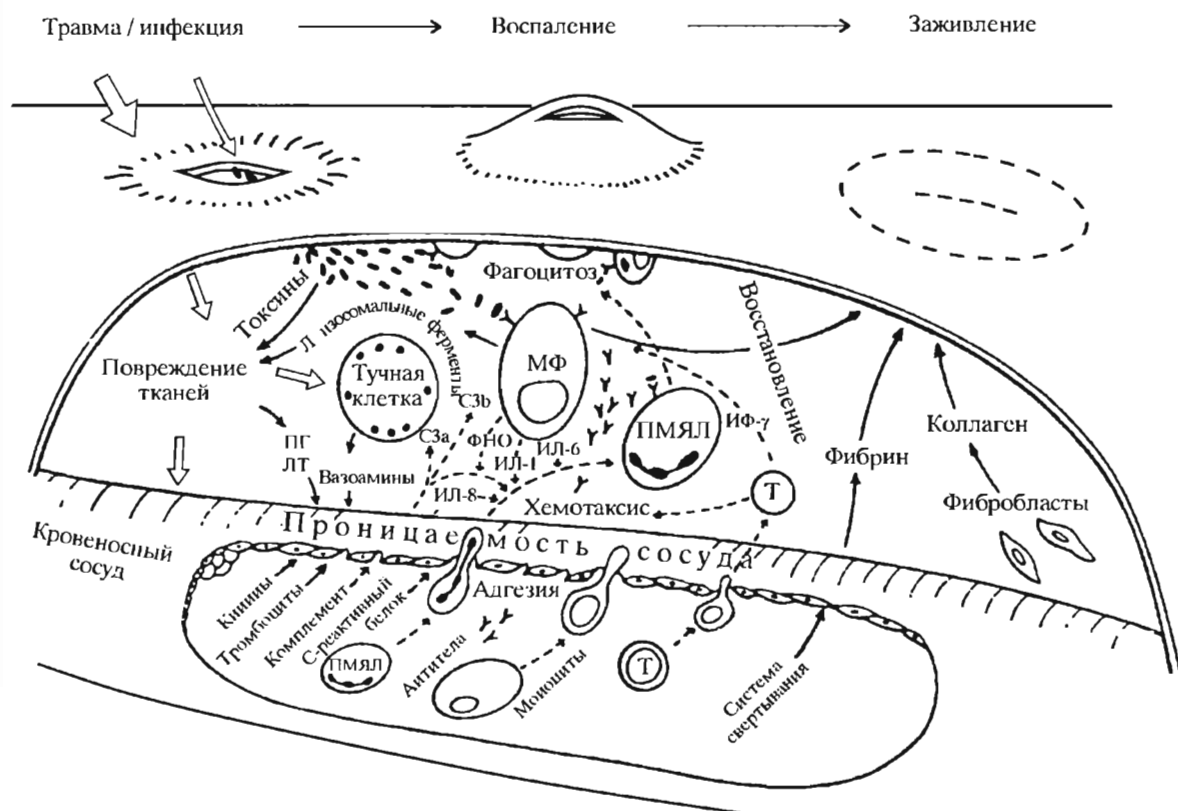


Рис. 3-1. Острое воспаление

Слева направо представлены процессы, происходящие в тканях и сосудах при повреждении тканей и развитии в них воспаления. Как правило, повреждение тканей сопровождается развитием инфекции (на рисунке бактерии обозначены черными палочками). Центральную роль в остром воспалительном процессе играют тканевые тучные клетки, макрофаги и поступающие из крови полиморфноядерные лейкоциты. Они являются источником биологически активных веществ, провоспалительных цитокинов, лизосомных ферментов, всех факторов проявления воспаления: покраснение, жар, отек, болезненность. При переходе острого воспаления в хроническое основная роль в поддержании воспаления переходит к макрофагам и Т-лимфоцитам.

### 3. Гуморальные факторы защиты

К неспецифическим гуморальным факторам защиты относятся: лизоцим, комплемент, пропердин, В-лизины, интерферон.

**Лизоцим.** Лизоцим открыт П. Л. Лашенко. В 1909 г. он впервые обнаружил, что яичный белок содержит особое вещество, способное бактерицидно действовать на не-

которые виды бактерий. Позже было установлено, что это действие обусловлено особым ферментом, который в 1922 г. Флемингом назван лизоцимом.

Сейчас установлено, что лизоцим представляет собой фермент мурамидазу, расщепляющий основное вещество стенки бактерий (murus – стенка). По своей природе лизоцим является белком, состоящим из 130–150 аминокислотных остатков. Оптимальную активность фермент проявляет при рН = 5,0–7,0 и температуре +60С°

Лизоцим содержится во многих секретах человека (слезе, слюне, молоке, кишечной слизи), скелетных мышцах, спинном и головном мозге, в околоплодных оболочках и водах плода. В плазме крови его концентрация составляет  $8,5 \pm 1,4$  мкг/л. Основная масса лизоцима в организме синтезируется тканевыми макрофагами и нейтрофилами. Из нейтрофилов он освобождается при дегрануляции. Показано, что уровень лизоцима снижается при заболеваниях крови, сопровождающихся нейтропенией, и повышается при заболеваниях, сопровождающихся нейтрофилезом. Снижение титра лизоцима в сыворотке наблюдается при тяжелых инфекционных заболеваниях, воспалении легких и др. Снижение до очень низких значений свидетельствует о неблагоприятном течении болезни.

Лизоцим оказывает следующие биологические эффекты:

- 1) повышает фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов (лизоцим, изменяя поверхностные свойства микробов, делает их легкодоступными фагоцитозу);
- 2) стимулирует синтез антител;
- 3) удаление лизоцима из крови приводит к снижению в сыворотке уровня комплемента, пропердина, В-лизинов;
- 4) усиливает литическое действие гидролитических ферментов на бактерии.

**Комплемент.** Система комплемента открыта в 1899 г. Ж. Борде. Комплемент представляет собой комплекс белков сыворотки крови, состоящий более чем из 20 компонентов. Основные компоненты комплемента обозначаются буквой С и имеют номера от 1 до 9: С1, С2, С3, С4, С5, С6, С7, С8, С9. (Табл. 3-2.).

Продуцируются компоненты комплемента в печени, костном мозге, селезёнке. Основными клетками продуцентами комплемента являются макрофаги. С1-компонент продуцируется эпителиоцитами кишечника.

Компоненты комплемента представлены в виде: проферментов (эстераз, протеиназ), белковых молекул, не обладающих ферментативной активностью, и в виде ингибиторов системы комплемента. В обычных условиях компоненты комплемента находятся в неактивной форме. Их активация происходит в результате отщепления от молекулы или присоединения к молекуле пептидных фрагментов. Факторами, активирующими систему комплемента, являются комплексы антиген-антитело, агрегированные иммуноглобулины, вирусы, бактерии.

Активация системы комплемента приводит к активации литических ферментов комплемента С5–С9, – так называемого мембрано-атакующего комплекса (МАК), который, встраиваясь в мембрану животных и микробных клеток, формирует трансмембранную пору, что приводит к гипергидратации клетки и её гибели. (Рис. 3-2, 3-3).

Таблица 3-2. Характеристика белков системы комплемента человека.

Обозначение	Содержание углеводов, %	Молекулярная масса, кД	Количество цепей	PI	Содержание в сыворотке, мг/л	$E_{280}^{1\%}$
Clq	8,5	459	18	10-10,6	80	6,80
Clr	9,4	170	2		34	11,50
C1s	7,1	85	1		30	16,90
C2	+	110	1	5,50	15	8,90
C4	6,9	198	3	6,40	350	8,30
C3	1,5	190	2	5,70	1200	9,70
C5	1,6	190	2	4,10	75	13,70
C6	5	128	1	6	70	10,80
C7	5	121	1	5,60	60	19,20
C8		163	3	6,50	80	16,00
C9	7,8	79	1	4,70	60	9,60
Фактор D	-	24	1	7,0; 7,4	2	
Фактор В	+	93	1	5,7; 6,6	210	
Пропердин Р	+	220	4	>9,5	26	
Фактор Н	+	150	1		480	
Фактор I	10,7	93	2		53	
S-белок, Витронектин	+	89	1(2)	3,90	500	
ClInh	35	104	1	2,70	190	
C4dp	3,5	540, 590	6-8		250	
DAF	35	74				
C8bp		65				
CR1	+	250	1			
CR2	+	140	1			
CR3	+	290	2			
C3a	-	9	1		70*	
C4a	-	9			22*	
C5a	27	11	1		4,9*	
Карбокси-пептидаза М (инактиватор анафилатоксинов)		310			35	
Clq-I	42	175				
M-Clq-I	44	1-2				
Протектин (CD 59)	+	1,8-20				

\* - в условиях полной активации

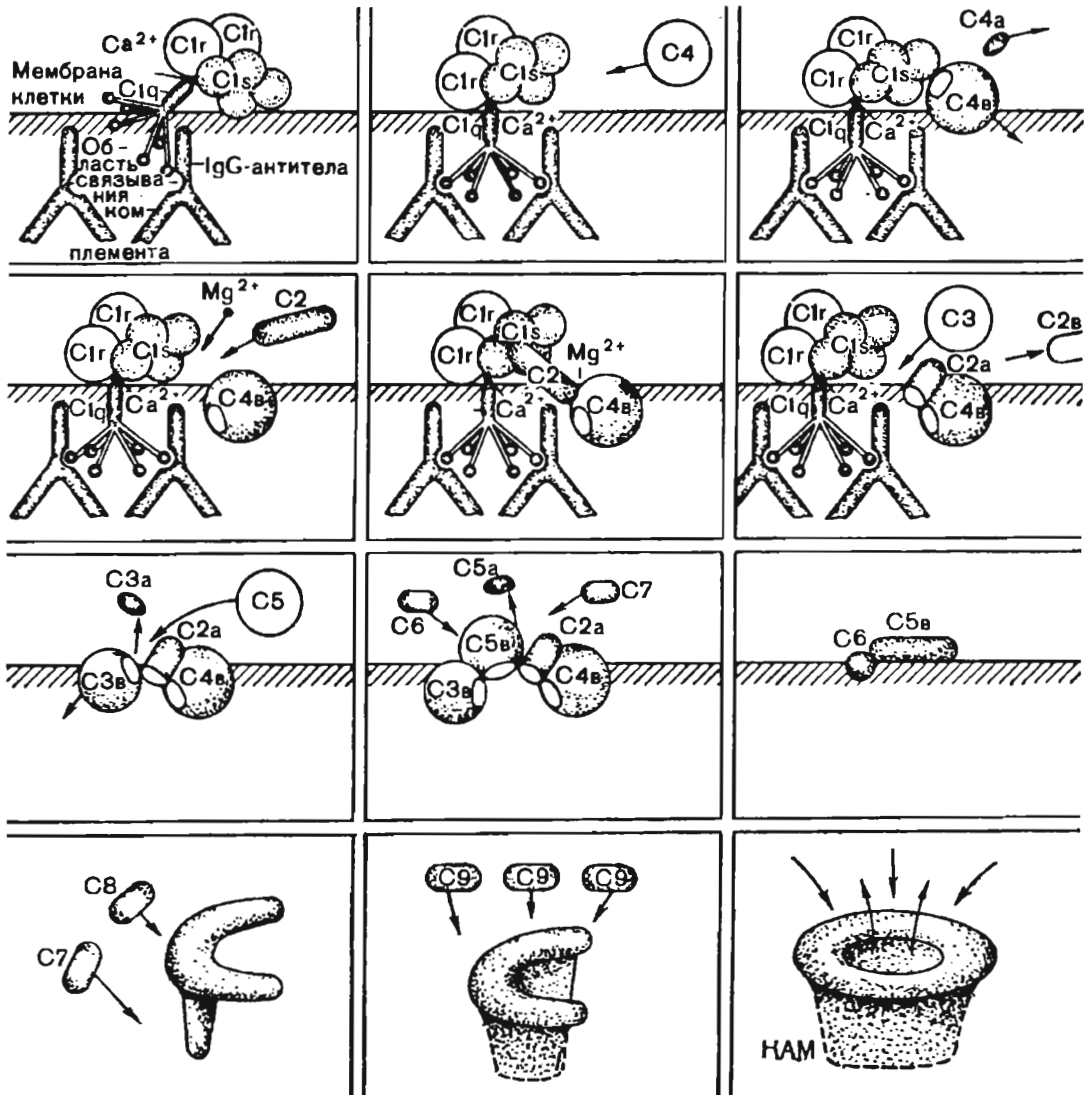


Рис. 3-2. Графическая модель активации комплемента

Существует 3 пути активации системы комплемента:

*Первый путь* - классический. (Рис. 3-2, 3-4, 3-5, 3-7).

При этом способе активация литических ферментов МАК C5–C9 осуществляется через каскадную активацию C1q, C1r, C1s, C4, C2, с последующим вовлечением в процесс центральных компонентов C3–C5 (Рис.3-2, 3-4). Основным активатором комплемента по классическому пути являются комплексы антиген-антитела, образованные иммуноглобулинами классов G или M, причем в случае IgG для активации необходимо, чтобы в иммунном комплексе были расположены рядом по крайней мере 2 молекулы иммуноглобулина. В деталях процесс выглядит следующим образом. Активация комплемента начинается со связывания активатора (комплекса АГ-АТ) с первым компонентом комплемента – C1q. В результате этого происходит активация C1q, которая передается C1r и C1s, представляющим собой протеиназы трипсинового типа. Воздейст-

вие C1s на компонент C4 приводит к его расщеплению на два пептида: C4a, обладающего свойством анафилатоксина, и C4b. Далее C4b, связываясь с компонентом C2, индуцирует его расщепление протеиназой C1s на фрагменты C2a и C2b.

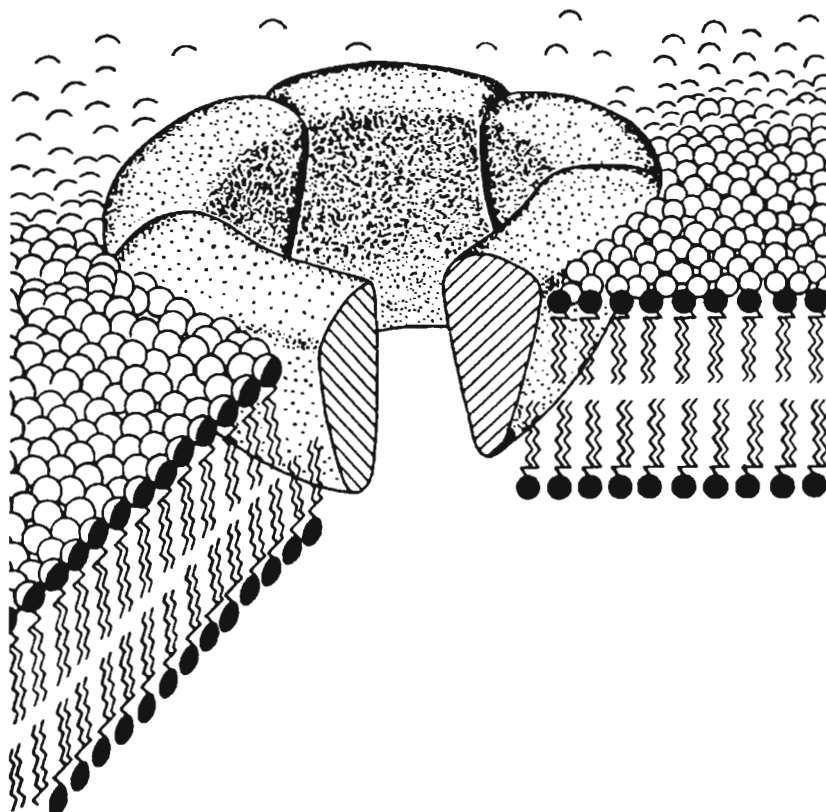


Рис. 3-3. Структура активированного комплемента

При этом C2a остается в связи с C4b, образуя единый комплекс C4bC2a, в котором фрагмент C2a функционирует в виде фермента C3-конвертазы. C3-конвертаза, воздействуя на компонент C3, расщепляет его на C3a (пептид, обладающий анафилактической активностью) и C3b. C3b, иммобилизовавшись на C4bC2a, образует комплекс C4bC2aC3b – C5-конвертазу, для которой субстратом является компонент C5. Под влиянием C5-конвертазы (C4bC2aC3b) молекула C5 расщепляется на фрагменты C5a и C5b. Далее образовавшийся фрагмент C5b связывает в растворе компоненты C6 и C7 с образованием тримолекулярного комплекса C5bC6C7. Этот комплекс, связавшись с мембраной клетки (соматической, микробной), присоединяет компонент C8, что приводит к формированию тетрамолекулярного соединения, катализирующего связывание и встраивание в мембрану нескольких (от 12 до 24) молекул компонента C9. Эллипсоидальные молекулы C9 приобретают вытянутую конформацию, «прошивают» насквозь бислойную липидную мембрану и формируют тороидальный канал. Образующееся отверстие диаметром около 100 Å позволяет свободно проходить через мембрану низкомолекулярным веществам, солям, но оно недостаточно для прохождения белков и других высокомолекулярных соединений.

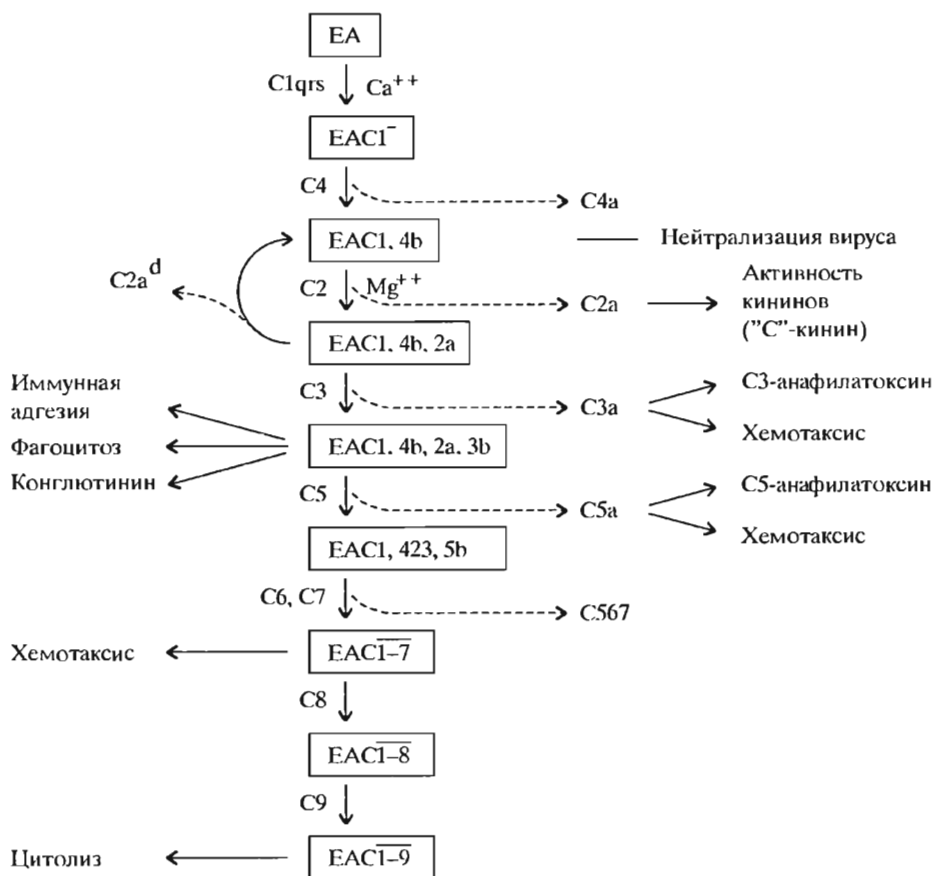


Рис. 3-4. Механизм классического пути активации комплемента.  
*Е* – эритроцит или другая клетка. *А* – антитело

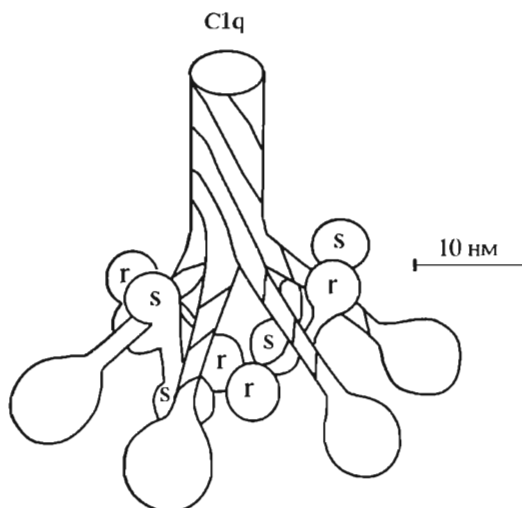


Рис. 3-5. Модель комплекса C1

Второй путь – обводной, альтернативный (Рис. 3-6, 3-7). Этот механизм активации комплемента запускается вирусами, бактериями, агрегированными иммуноглобулинами, протеолитическими ферментами.

При этом способе активация литических ферментов МАК С5–С9 начинается с активации С3 компонента. В этом механизме активации комплемента не участвуют первые три компонента комплемента С1, С4, С2, но в активации С3 дополнительно участвуют факторы В и Д.

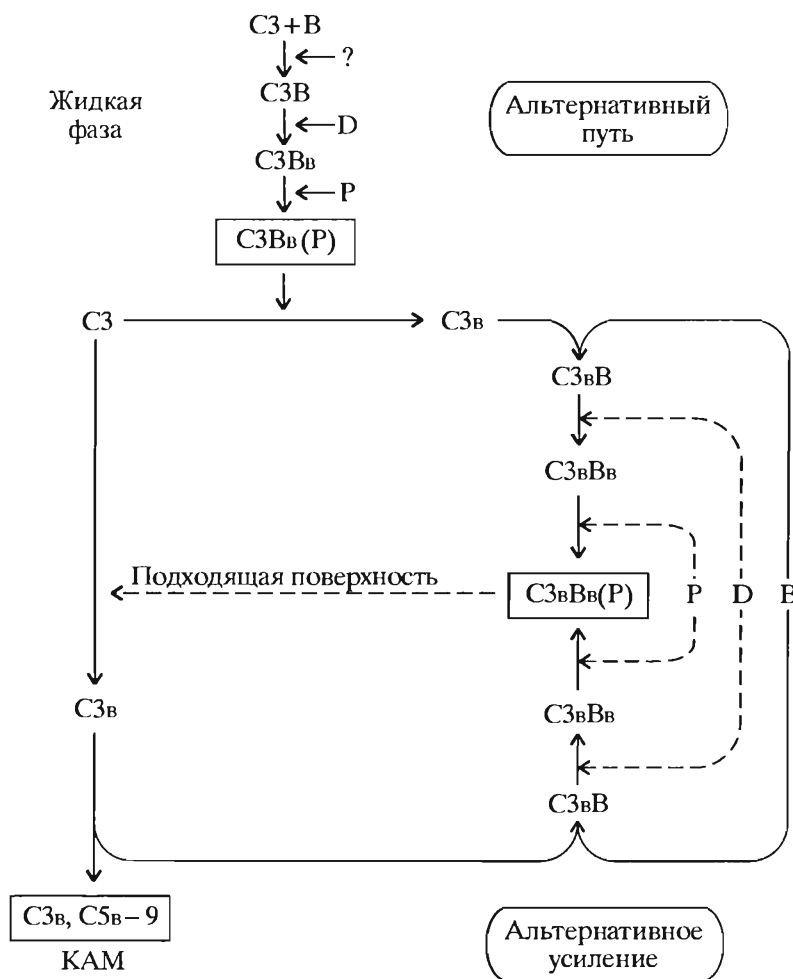


Рис. 3-6. Механизм альтернативного пути активации комплемента

В деталях процесс представляется следующим. В физиологических условиях в результате конформационных перестроек С3 молекул постоянно образуется небольшое количество С3b-подобных молекул ( $C3(H_2O)$ ). Последние, связываясь с фактором В, формируют комплекс  $C3(H_2O)B$ , который под влиянием протеиназы Д, для которой природным субстратом является фактор В, превращается в  $C3bB$  – С3-конвертазу. Образовавшийся фермент катализирует активацию новых молекул С3, превращая их в С3b, которые, в свою



очередь, дают начало новой С3-конвертазе (С3bBb). Таким образом, в нормальных физиологических условиях в организме постоянно образуется небольшое количество С3-конвертазы. При развитии инфекции формирующийся в процессе обычных физиологических реакций С3b иммобилизуется на поверхности микробных клеток и даёт начало образованию мембранной С3-конвертазы (С3bBb). Мембранная С3-конвертаза, дополнительно связывая молекулы С3b, превращается в С5-конвертазу альтернативного пути – С3b<sub>n</sub>Bb(P). Далее следует активация С5 и формирование мембрано-атакующего комплекса.

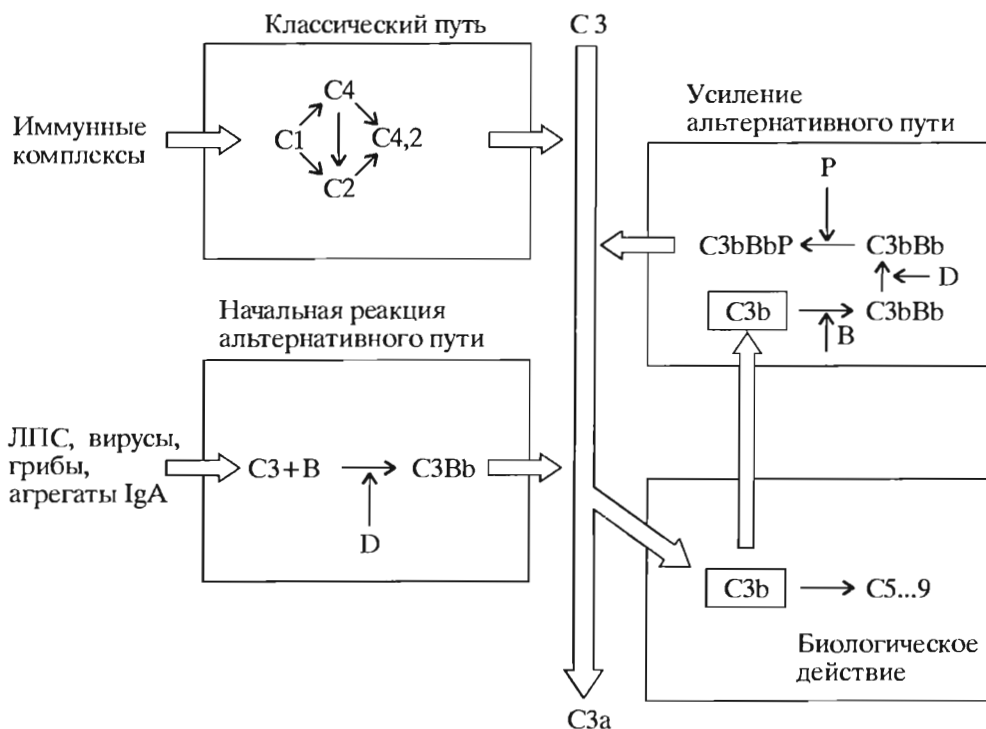


Рис. 3-7. Схема классического и альтернативного путей активации комплемента

Процесс протекает аналогично процессу C5→C9 классического пути. Следует заметить, что альтернативный путь активации комплемента является менее мощным, чем классический. Для активации по альтернативному пути не требуется, чтобы организм уже был знаком с инфекцией или наличия специфических антител.

Существование двух путей активации комплемента не означает, что всегда активируется лишь один из путей. При активации классического пути в результате действия классической С3-конвертазы образуется С3b, который с неизбежностью запускает альтернативный механизм.

Кроме того, было установлено, что С3-конвертаза альтернативного пути может активировать не только свой естественный субстрат – компонент С3, но и компоненты С4 и С2, причем как и в случае классического пути, С2 активируется в присутствии С4. Далее эти компоненты образуют С3-конвертазу классического пути. Таким образом,

следует всегда иметь в виду, что реально функционируют оба пути активации комплемента, которые дополняют и усиливают друг друга.

*Третий путь* представляет собой неспецифическую активацию системы комплемента протеиназами. Такими активаторами могут служить: трипсин, плазмин, калликреин, лизосомные протеазы и бактериальные ферменты. Активация системы комплемента при этом способе может происходить на любом отрезке от C1 до C5.

Активация системы комплемента способна вызывать следующие биологические эффекты:

- 1) лизис микробных и соматических клеток;
- 2) содействие отторжению трансплантата;
- 3) высвобождение из клеток биологически активных веществ;
- 4) усиление фагоцитоза;
- 5) агрегацию тромбоцитов, эозинофилов;
- 6) усиление лейкотаксиса, миграцию нейтрофилов из костного мозга и высвобождение из них гидролитических ферментов;
- 7) через выделение биологически активных веществ и увеличение проницаемости сосудов содействие развитию воспалительной реакции;
- 8) содействие индукции иммунного ответа;
- 9) активация свёртывающей системы крови.

В проявлении отмеченных феноменов принимают участие различные компоненты комплемента (Табл. 3-3).

**Таблица 3-3. Биологическая активность активированных компонентов комплемента**

Биологический феномен	Участвующие компоненты
Опсонизация	C1–C3
Конглоутинация	C1–C3
Нейтрализация вирусов	C1–C4
Образование гистамин-высвобождающих факторов (анафилатоксинов)	C1–C3/C5
Лейкотаксис	C1–C3 C5–C7
Цитолиз	C1–C9
Отторжение трансплантата	C1–C9

Врожденный дефицит компонентов комплемента снижает устойчивость организма к инфекционным и аутоиммунным заболеваниям.

Содержание комплемента в крови повышается при острых воспалительных процессах: полиартритах, остром ревматизме, дерматомиозитах, инфаркте миокарда и других состояниях.

Снижение синтеза компонентов комплемента наблюдается при тяжелых заболеваниях печени, уремии и использовании высоких концентраций кортикостероидов. Сниженная концентрация СЗ в сыворотке определяется при хронической иммунокомплексной патологии.

**Пропердин.** В 1954г. Пиллимер впервые обнаружил в крови особый вид белков, способных активировать комплемент. Этот белок получил название пропердин.

Пропердин относится к классу гамма-иммуноглобулинов, имеет м.м. 180 000 дальтон. В сыворотке здоровых людей он находится в неактивной форме. Активация пропердина происходит после соединения его с фактором В на поверхности клеток.

Активированный пропердин способствует:

- 1) активации комплемента;
- 2) освобождению гистамина из клеток;
- 3) продукции хемотаксических факторов, привлекающих фагоциты к месту воспаления;
- 4) процессу коагуляции крови;
- 5) формированию воспалительной реакции.

**Фактор В.** Представляет собой белок крови глобулиновой природы.

**Фактор Д.** Протеиназы, имеющие м.м. 23000. В крови представлены активной формой. Факторы В и Д участвуют в активации комплемента по альтернативному пути.

**В-лизины.** Белки крови различной молекулярной массы, обладающие бактерицидными свойствами. Бактерицидное действие В-лизины проявляют как в присутствии, так и в отсутствие комплемента и антител.

**2. Интерферон.** Комплекс молекул белковой природы, способных предотвращать и подавлять развитие вирусной инфекции. Появившийся в ответ на одну вирусную инфекцию, интерферон способен защищать организм от действия других вирусов. Действие интерферона неспецифично.

Существует 3 типа интерферона:

- 1) альфа-интерферон (лейкоцитарный), продуцируется лейкоцитами, представлен 25 подтипами;
- 2) бета-интерферон (фибробластный), продуцируется фибробластами, представлен 2 подтипами;
- 3) гамма-интерферон (иммунный), продуцируется, главным образом, лимфоцитами. Гамма-интерферон известен как один тип.

Образование интерферона происходит спонтанно, а также под влиянием вирусов.

Все типы и подтипы интерферонов имеют единый механизм антивирусного действия. Он представляется следующим: интерферон, связываясь со специфическими рецепторами незараженных клеток, вызывает в них биохимические и генетические изменения, приводящие к снижению трансляции м-РНК в клетках и активации латентных эндонуклеаз, которые, переходя в активную форму, способны вызывать деградацию м-РНК как вируса, так и самой клетки. Это приводит к тому, что клетки становятся нечувствительными к вирусной инфекции, создавая барьер вокруг очага инфекции. Интерферон играет важную роль в естественном выздоровлении человека от вирусной инфекции, а блокада его продукции приводит к увеличению заболеваемости и смертности.

В практике с лечебной и профилактической целью применяются препараты интерферонов при вирусных заболеваниях. ]

**4. Клеточные факторы неспецифической защиты организма**

Клеточная неспецифическая защита организма осуществляется двумя категориями клеток:

- 1) фагоцитами;
- 2) естественными киллерами (НК-клетками).

Среди фагоцитов различают: а) профессиональные фагоциты; б) факультативные фагоциты.

К профессиональным фагоцитам относятся нейтрофилы, моноциты крови и фиксированные макрофаги тканей (клетки микроглии нервной ткани, макрофаги печени, соединительной ткани, альвеолярные макрофаги лёгких, остеокласты костной ткани).

Эти клетки имеют на своей поверхности рецепторы к Fc-участку Ig и к C3b компоненту комплемента.

Полиморфноядерные нейтрофилы (микрофаги) обеспечивают основную защиту организма от пиогенных бактерий. Макрофаги (моноциты крови, тканевые макрофаги) являются основными клетками в борьбе с бактериями, вирусами и простейшими, которые могут существовать внутри клеток.

Распознавание профессиональными фагоцитами чужеродных веществ и микробных клеток происходит с помощью рецептора (неиммуноглобулиновой природы) с лектинотропными свойствами либо через антитела, C3 компонент комплемента, либо через АТ и СЗ, которые могут быть фиксированы на чужеродном веществе или на фагоците (Рис. 3-8).

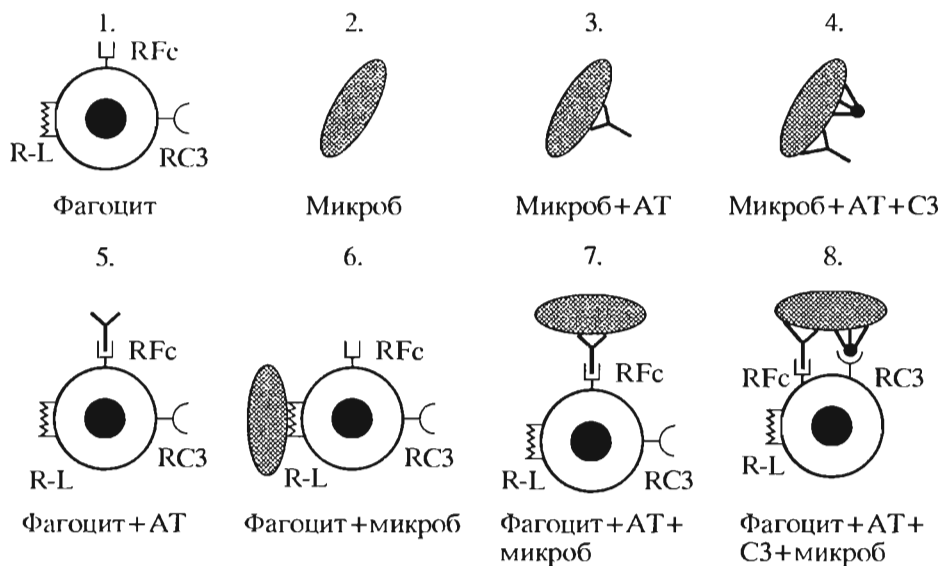


Рис. 3-8. Распознавание и взаимодействие фагоцита с микробом

Макрофаги, помимо участия в неспецифической защите организма, являются третьей категорией клеток, участвующих в развитии как гуморальных, так и клеточных иммунных реакций, а также в их регуляции. Эти клетки способны оказывать прямое цитотоксическое действие на опухолевые и чужеродные клетки посредством экзодукции активных форм кислорода и ФНО $\alpha$ . Ими продуцируется целая гамма биологически активных веществ – регуляторов разнообразных физиологических процессов организма (Табл. 3-4). Макрофаги принимают непосредственное участие в развитии, контроле и регуляции воспалительных реакций.

**Таблица 3-4. Продукты, синтезируемые и секретируемые макрофагами**

Классы веществ	Виды веществ
Ферменты - нейтральные протеазы - кислые гидролазы	Лизоцим Активатор плазминогена, коллагеназа, эластаза, ангиотензин- конвертаза Протеиназы, липазы, рибонуклеазы, глюкозидазы, фосфатазы, сульфатазы
Ингибиторы ферментов	$\alpha_1$ -Макроглобулин, ингибиторы плазминогена
Активные формы O <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ; O <sub>2</sub> <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> O <sub>2</sub> ; OH <sup>-</sup>
Медиаторы липидов	Метаболиты арахидоновой кислоты, ФАТ
Хемотаксины для ПМН	Лейкотриен B <sub>4</sub> , ФАТ, интерлейкин-1
Эндогенный пироген	Интерлейкин-1
Факторы комплемента	C1–C9, факторы B, D, пропердин, C31-INA, $\beta$ 1H
Связывающие и транспортные белки	Трансферрин, фибронектин, транскобаламин II
Факторы, стимулирующие репликацию	Интерлейкин-I для лимфоцитов G-CSF, GM-CSF для гранулоцитов и моноцитов Ангиобластный фактор, фибробластный фактор
Факторы, ингибирующие репликацию и оказывающие цитотоксичное действие	$\alpha$ -Интерферон, фактор некроза опухолей, интерлейкин-1

К факультативным фагоцитам относятся фибробласты соединительной ткани, эндотелиоциты синусов селезенки и печени, ретикулярные клетки костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, клетки Лангерганса кожи, эозинофилы крови. Эти клетки обладают слабой фагоцитарной активностью и на своей поверхности не несут рецепторов к Fc- фрагменту АТ и СЗ-компоненту комплемента. Система фагоцитарных клеток имеет следующий вид (Рис.3-9).

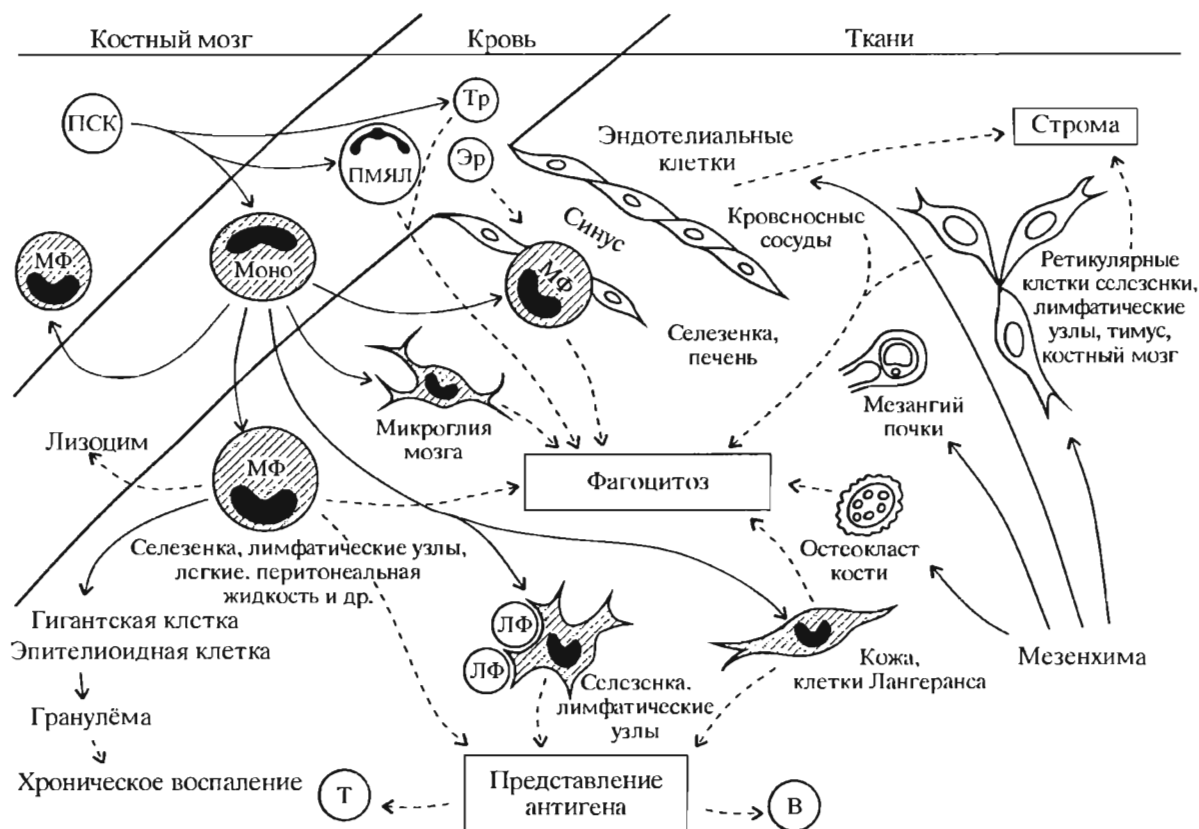


Рис. 3-9. Система фагоцитарных клеток

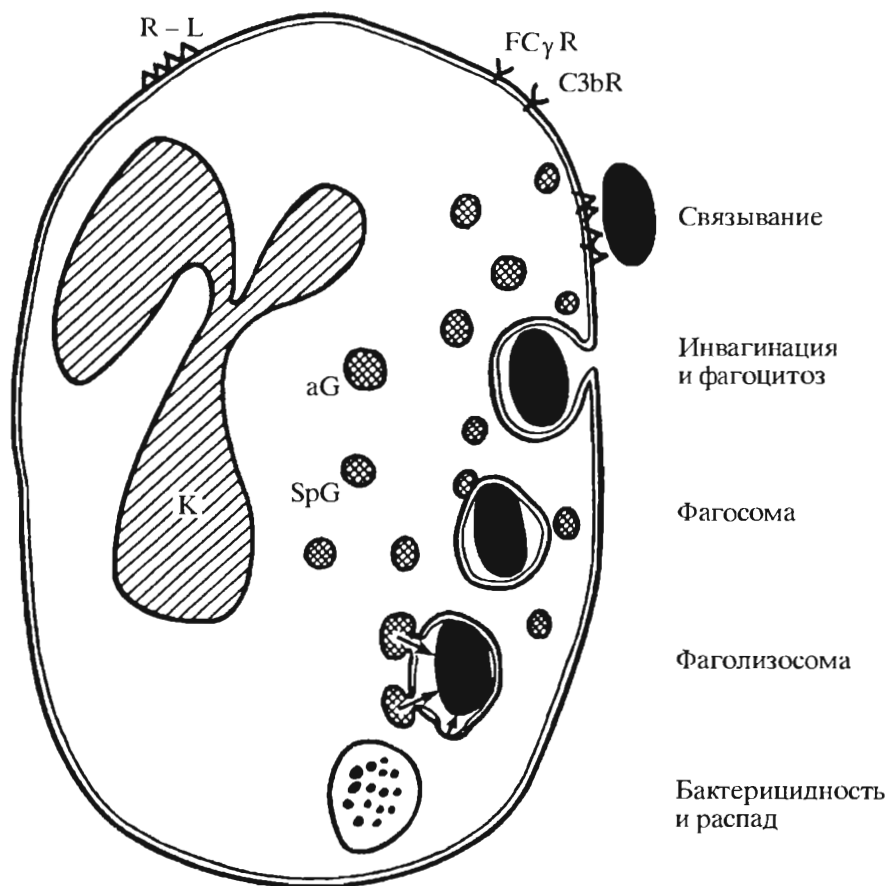
Эндотелиальные клетки выстилают внутреннюю поверхность кровеносных сосудов. Ретикулярные клетки являются основными стромальными элементами лимфоидных органов. Мезангий почечных клубочков способен фагоцитировать попавший туда материал, особенно комплексы антиген-антитело. Остеокласты обеспечивают резорбцию и формирование костной ткани. Дендритные клетки – клетки Лангерганса кожи, отдельные фолликулярные дендритные клетки селезенки и лимфатических узлов, способны захватывать комплексы АГ-АТ, участвуют в развитии иммунных реакций. Тромбоцит помимо активного участия в свертывании крови, способен фагоцитировать комплексы АГ-АТ. Эритроцит способен присоединять комплексы АГ-АТ-С посредством СR1-рецептора к комплементу (С) и транспортировать их в печень для удаления макрофагами. ПМЯЛ-полиморфноядерный лейкоцит – главная фагоцитирующая клетка крови. Моноцит – клетка крови, образующаяся в костном мозге, в тканях созревает в макрофаг. Макрофаги – основные клетки в борьбе с внутриклеточными инфекциями. Микроглия – клетки мозга; обладают фагоцитарной способностью, происходят из моноцитов крови. Гигантская клетка, эпителиоидная клетка – формируется из макрофагов, обнаруживается в местах хронического воспаления.

Фагоциты свое защитное действие реализуют через фагоцитоз и пиноцитоз. Фагоцитоз (пиноцитоз) представляет собой процесс активного поглощения чужеродного материала (Рис. 3-10). В фагоцитозе различают три стадии:

1 стадия: стадия адгезии частиц или молекул на фагоците.

*2 стадия:* стадия поглощения, когда твердые и растворимые частицы поглощаются клеткой и заключаются в фагосому, которая, в свою очередь, сливается с лизосомами клетки, образуя фаголизому.

*3 стадия:* стадия переваривания. На этой стадии поглощенные вещества под влиянием лизосомных ферментов подвергаются дезинтеграции.



*Рис. 3-10. Процесс фагоцитоза тест-частиц нейтрофильными гранулоцитами (К – клеточное ядро, aG – азурофильная гранула, SpG – специфическая гранула, C3bR – мембранные рецепторы для C3-компонента комплемента, Fc R – мембранные рецепторы для Fc фрагмента IgG, R-L – лектинотропный рецептор.)*

Для разрушения поглощенных микроорганизмов и вирусов фагоцитирующие клетки используют кислородзависимые и кислороднезависимые механизмы (Табл. 3-5). В случае действия кислородзависимого механизма уничтожение поглощенных микроорганизмов происходит в результате действия на него надпероксидных анионов ( $O_2^-$ ), пероксида водорода ( $H_2O_2$ ), синглетного кислорода ( $^1O_2$ ), гидроксильных радикалов (OH), образование которых происходит в результате активизации гексосомо-

нофосфатного шунта клеток. Более того, сочетание пероксида, миелопероксидазы и ионов галогенов создает мощную систему галогенирования, которая обладает сильным бактерицидным и вируцидным действием.

**Таблица 3-5. Антимикробные системы в фагоцитарных вакуолях**  
(Микробицидные соединения выделены жирным шрифтом.  $O_2^-$  – надпероксидный анион;  $^1O_2$  – синглетный (активный) кислород;  $OH$  – свободный гидроксид)

Кислородзависимые механизмы		
Глюкоза + НАДФ <sup>+</sup>	Гексозомонофосфатный шунт	Пентозофосфат + НАДФ•Н
НАДФ•Н + O <sub>2</sub>	Цитохром b <sub>245</sub>	НАДФ <sup>+</sup> + O <sub>2</sub> <sup>-</sup>
2O <sub>2</sub> <sup>-</sup> + 2H <sup>+</sup>	Спонтанная дисмутация	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + <sup>1</sup> O <sub>2</sub>
O <sub>2</sub> <sup>-</sup> + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		•НО + OH + <sup>1</sup> O <sub>2</sub>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + Cl <sup>-</sup>	Миелопероксидаза	ОСl + H <sub>2</sub> O
ОСl + H <sub>2</sub> O		<sup>1</sup> O <sub>2</sub> + Cl <sup>-</sup> + H <sub>2</sub> O
2O <sub>2</sub> <sup>-</sup> + 2H <sup>+</sup>	Надпероксиддисмутаза	O <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
2H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Каталаза	2H <sub>2</sub> O + O <sub>2</sub>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 60%;"> <p>Вспышка выделения O<sub>2</sub> + образование надпероксидных анионов</p> <p>Спонтанное образование последующих микробицидных агентов</p> <p>Миелопероксидаза генерирует образование микробицидных агентов</p> <p>Защитные механизмы, используемые хозяином при большом количестве микробов</p> </div> </div>		
Кислороднезависимые механизмы		
Катионные белки (включая катепсин G)	Повреждение мембран микроорганизмов	
Лизоцим	Расщепление мукопептидов клеточной стенки бактерий	
Лактоферрин	Лишение пролиферирующих бактерий железа	
Протеолитические ферменты	Переваривание убитых микроорганизмов	
Другие гидролитические ферменты		

При кислороднезависимом механизме уничтожение микробных клеток реализуется за счет протеиназного эффекта (Табл. 3-5). В этом случае разрушение происходит путем расщепления мукопептидов стенки бактерий катионными белками и лизоцимом. В переваривании убитых микробов активное участие принимают гидро-



литические ферменты лизосом, а образующиеся при этом продукты высвобождаются из клетки наружу. Схематично процесс разрушения и переваривания микробов приведен на рисунке 3-11.

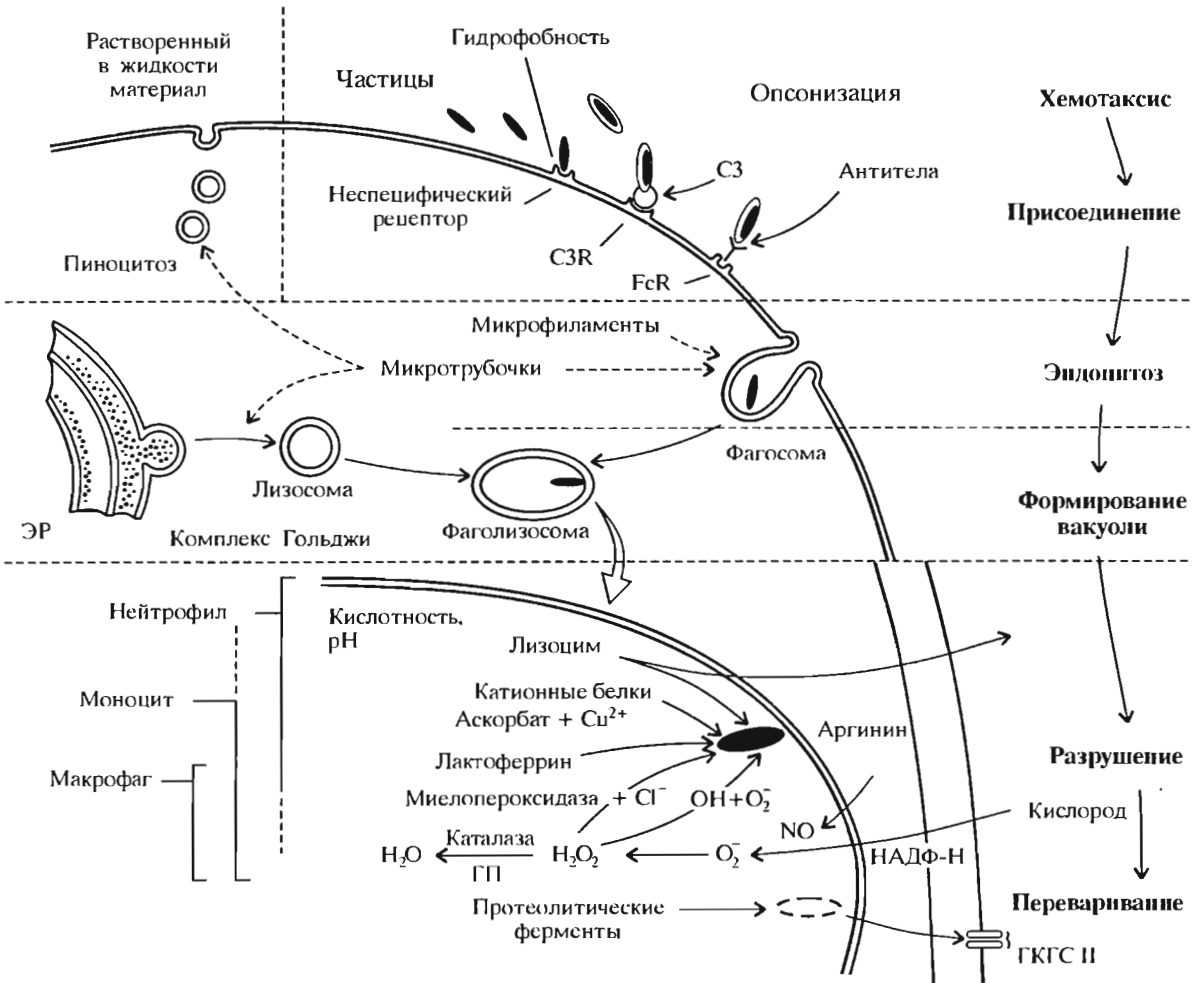


Рис.3-11. Механизм фагоцитоза, разрушения и переваривания микробов

Фагоцитированные микробы под влиянием бактерицидных систем в большинстве случаев погибают внутри фагоцита. Такой процесс, сопровождающийся гибелью бактерий, называется завершённым фагоцитозом. В некоторых случаях поглощенные микроорганизмы в результате пониженной бактерицидной активности фагоцитов или высокой устойчивости микробов к действию бактерицидных факторов могут выживать и активно размножаться внутри фагоцитов, обуславливая хроническое воспаление или хроническое течение инфекции. Это явление получило название незавершённого фагоцитоза. Наблюдается оно при туберкулезе, бруцеллезе, туляремии, гонорее и других инфекциях.

Другой категорией клеток, участвующих в неспецифической клеточной защите организма, являются НК-клетки. НК-клетки свое защитное действие реализуют через неспецифическое прямое цитотоксическое действие. Они способны вызвать цитоллиз клеток трансплантата, опухолевых клеток, клеток, инфицированных вирусом. Своё цитотоксическое действие НК-клетки при взаимодействии с клеткой-мишенью реализуют через продукцию перфоринов и фрагментиннов.

### **Специфические факторы защиты организма**

К специфическим факторам защиты организма относятся гуморальные и клеточные иммунные реакции. Иммунные реакции являются ведущими среди механизмов защиты организма. В результате их развития происходит быстрая и эффективная элиминация чужеродного материала (клеток, микроорганизмов, макромолекул). Развивающаяся в ходе иммунного ответа иммунная «память» обеспечивает эффективную защиту организма от повторной инфекции. Ответственными за иммунную «память» являются долгоживущие Т- и В-лимфоциты.

### **Виды защиты организма**

Среди видов защиты организма различают:

1. Видовую резистентность;
2. Пассивно приобретенный иммунитет;
3. Активно приобретенный иммунитет.

1. Видовая резистентность организма к инфекциям – это генетически обусловленная невосприимчивость одного вида животных к инфекционным заболеваниям других видов животных. Так, человек не восприимчив к чуме свиней, холере кур, инфекционной анемии лошадей и ряду других заболеваний.

В основе видовой резистентности организма лежат такие его биологические особенности как температура тела, отсутствие на клетках специфических рецепторов к определенным вирусам, иной, отличный метаболизм (повышенный или сниженный) клеток и тканей, рН среды, повышенная активность ферментов и другой их спектр, повышенная или отличная бактерицидность жидкостей организма и другие факторы.

2. Пассивно приобретенный иммунитет может быть: а) естественным, б) искусственным.

а) Естественный пассивный иммунитет формируется в результате поступления в организм естественным путем специфических антител. Такой иммунитет возникает у плода в результате поступления через плаценту антител класса IgG от матери или у ребенка в результате поступления антител IgA с молоком матери. Иммуноглобулины класса G обеспечивают общую защиту плода, иммуноглобулины класса А, оставаясь в кишечнике ребенка, обеспечивают защиту слизистой оболочки от действия вредных микроорганизмов.

б) Искусственный пассивный иммунитет развивается после введения иммунных сывороток. В настоящее время иммунные сыворотки используются как с лечебной, так и с профилактической целью. Так, в медицинской практике используются антистолбнячная, противодифтерийная, антистафилококковая сыворотки и другие. Таким обра-

зом, пассивно приобретенный иммунитет – это иммунитет, созданный путем переноса в организм готовых специфических антител.

3. Активно приобретенный иммунитет также бывает: а) естественным, б) искусственным.

а) Естественный активный иммунитет возникает после перенесенного инфекционного заболевания (например, такой иммунитет развивается после кори, коклюша).

б) Искусственный активный иммунитет возникает в результате вакцинации.

Пассивный иммунитет обеспечивает временную, непродолжительную защиту организма (как правило около 1 месяца). Это связано с тем, что введенные или попавшие естественным путем в организм антитела имеют ограниченный срок существования.

Активно приобретенный иммунитет, как правило, продолжителен (к отдельным инфекциям он пожизненный), связан с клетками иммунной «памяти» и более эффективен в защите организма от инфекций, чем пассивный иммунитет.

## Глава 4

### АНТИГЕНЫ

Антигены – это вещества, индуцирующие иммунный ответ. Теоретически любая молекула, способная вызывать иммунную реакцию, является антигеном. К антигенам относятся белки, сложные полипептиды, сложные полисахариды, липополисахариды, искусственные высокополимерные соединения. Антигенными свойствами обладают клетки и их фрагменты, микроорганизмы. Такие простые элементы, как железо, медь, сера и др., а также простые и сложные неорганические соединения – соли, кислоты и др. не являются антигенами.

Антигены обладают следующими свойствами:

- 1) иммуногенностью;
- 2) антигенностью;
- 3) специфичностью;
- 4) валентностью.

*2 св 60*

**Иммуногенность.** Способность антигена вызывать иммунный ответ называется иммуногенностью. Различные антигены обладают различной иммуногенностью. Степень иммуногенности антигена зависит от:

а) степени чужеродности вещества;

б) молекулярной массы антигена. Молекулы с молекулярной массой менее 5000, как правило, не иммуногенны. С увеличением молекулярной массы иммуногенность вещества возрастает. Корпускулярные антигены (эритроциты, бактерии) более иммуногенны, чем растворимые антигены. Этот факт связывают с тем, что высокомолекулярные и корпускулярные антигены более активно включают в иммунный процесс фагоцитирующие клетки и лимфоциты, чем низкомолекулярные вещества.

в) химического состава вещества. Для проявления иммуногенности важно, чтобы элементы антигена были представлены в различных сочетаниях. Если это белок, то сополимеры разных аминокислот гораздо иммуногеннее гомополимеров одной аминокислоты. Среди органических веществ наибольшей иммуногенностью обладают белки. Полисахариды обладают иммуногенностью только при большой молекулярной массе. Так, декстран с мол.м. 75000 не иммуногенен, а с мол.м. 600000 и выше уже обладает иммуногенностью. Нуклеиновые кислоты и липиды обычно неиммуногенны, но приобретают иммуногенность при конъюгации их с носителем, которым обычно бывает белок. Многие сложные липиды могут выступать в качестве гаптена.

г) Иммуногенность антигена также зависит от места его введения (п/к, в/м, через ЖКТ). Так, полиомиелитная вакцина наиболее напряженный иммунитет создает при пероральном введении, вакцина БЦЖ при в/к введении, вакцина против столбняка – при в/м введении.

д) Чувствительность антигена к катаболизму.

**Антигенность.** Способность вещества к специфическому взаимодействию с продуктами иммунного ответа называется антигенностью. Продуктами иммунного ответа являются специфические АТ, цитотоксические Т-лимфоциты и Т-лимфоциты ГЗТ. Взаимодействие АГ с АТ приводит к образованию иммунного комплекса АГ–АТ.

**Специфичность антигена.** Под специфичностью антигена понимают способность антигена избирательно реагировать со специфическими антителами или сенсibilизированными лимфоцитами. Специфичность антигена определяется антигенными детерминантами (эпитопами) (Рис. 4-1).

Антигенные детерминанты – это специфические участки молекулы антигена, к которым вырабатываются специфические антитела, и с которыми реагируют продукты иммунного ответа. Если антигеном является глобулярный белок, его детерминанты могут быть представлены до 10–16 аминокислотными остатками, если пептид – 5–6 аминокислотными остатками, если полисахарид – несколькими молекулами гексоз. У белков изменение одной единственной аминокислоты способно приводить к изменению специфичности антигена. У белков различают: а) секвенциальные детерминанты – детерминанты, образованные аминокислотной последовательностью (т.е. зависящие от первичной структуры белка), б) конформационные детерминанты – детерминанты, образованные третичной структурой белка. При иммунизации белком антитела, в основном, образуются к конформационным детерминантам. Изменение конформации белка приводит к изменению его антигенной специфичности.

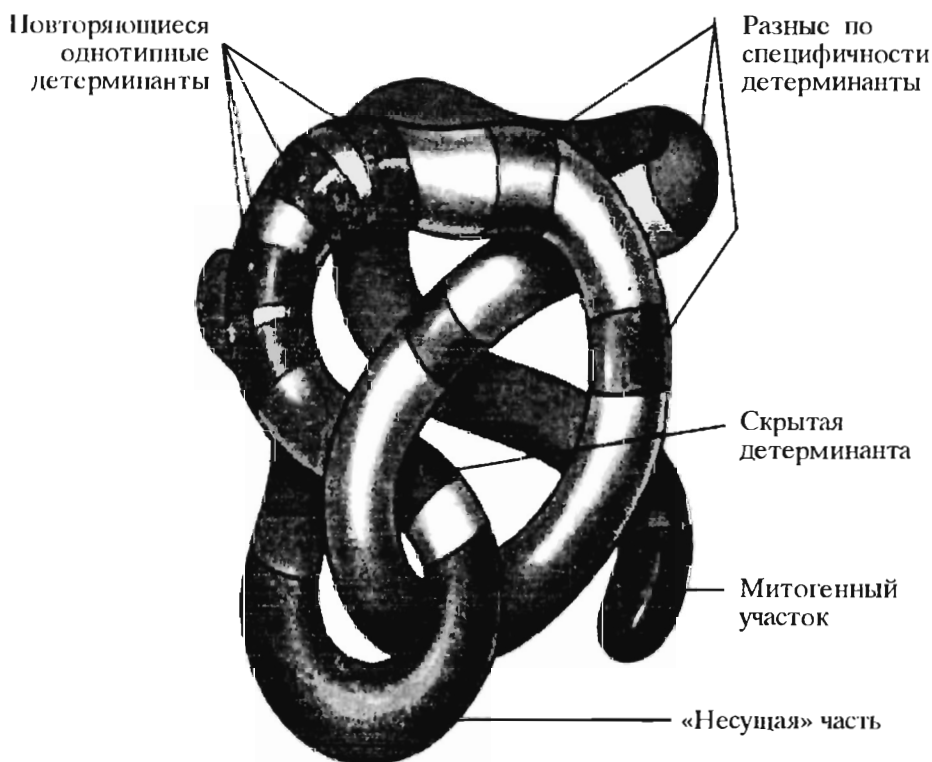


Рис. 4-1. Условный образ антигена

**Валентность антигена.** Число детерминант в молекуле антигена определяет валентность антигена (Рис. 4-1). Антигены, как правило, несут множество детерминант. Чем больше молекула антигена, чем больше содержит детерминант, тем выше её валентность. Учитывая, что молекулярный вес большинства антигенов довольно высокий, антигены, как правило, поливалентны. Кроме того, антигены обычно несут детерминанты разной специфичности. Вследствие этого на введение большинства антигенов происходит образование антител разной специфичности.

### Типы антигенов

По специфичности различают следующие типы антигенов:

1. *Видоспецифические антигены* – это антигены, присущие только одному виду организмов. Благодаря этим антигенам, представители одного вида организмов отличаются от представителей другого вида. Видовая специфичность присуща как макромолекулам, так и клеткам. Благодаря видовой специфичности антигенов, удается легко различать белки и клетки человека и животных.

2. *Группоспецифические антигены* – это антигены, обуславливающие различия между макромолекулами и клетками внутри вида. К групповым антигенам относятся эритроцитарные изоантигены, антигены гистосовместимости.

3. *Типоспецифические антигены* – это антигены, которые обуславливают различия среди штаммов одного вида микробов. Так, пневмококки по своим полисахаридным антигенам делятся на типы 1, 2, 3, 4 и т.д. Возбудители ботулизма по типу синтезируемого ими токсина (который является антигеном для организма) делятся на типы А, В, С, Д и Е.

4. *Гетероспецифические антигены.* Под гетероспецифическими антигенами понимают идентичные антигены, находящиеся на разных структурах, разных клетках и у разных видов организмов. Например, антиген Форсмана присутствует на эритроцитах овцы, лошади, собаки, кошки, мышей. Антиген А, определяющий вторую группу крови, обнаружен у вируса гриппа и у некоторых микроорганизмов.

5. *Органоспецифические антигены* – это антигены, специфические только для данного органа. Органоспецифические антигены выявлены в легких, печени, почках, нервной ткани, хрусталике глаза и др. органах.

6. *Тканеспецифические антигены* – антигены, характерные только для данного вида ткани.

7. *Органоидоспецифические антигены* – антигены, характерные только для данной органеллы. Так, антигены митохондрий отличны от антигенов ядра или микросом.

8. *Функциональноспецифические антигены* – антигены, которые связаны с функцией данной молекулы. Например, функциональноспецифическим антигеном инсулина является та часть молекулы, которая ответственна за специфическую функцию инсулина.

9. *Стадиоспецифические антигены* – антигены, встречающиеся только на отдельных стадиях развития организма. Так, у эмбриональных тканей определяются антигены, характерные только для эмбриональной стадии развития организма и отсутствующие у зрелого организма.

10. *Патологоспецифические антигены* – антигены, характерные только для патологически измененных тканей.

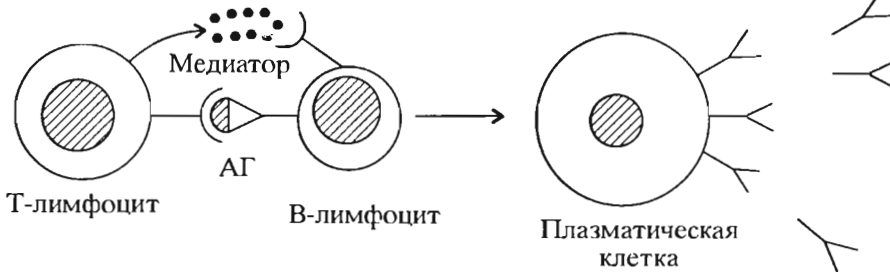
11. *Гаптеноспецифические антигены* – антигены, специфичность которых обусловлена гаптеновой группировкой.

**Гаптены.** Гаптены – это вещества, не способные вызывать иммунный ответ, но способные к иммунным реакциям, т.е. вещества, не обладающие иммуногенностью, но обладающие ангигенностью. Присоединение гаптана к белку, полисахариду или какому-либо высокомолекулярному соединению способно придавать ему способность вызывать иммунную реакцию. Этим объясняется появление аллергий на антибиотики, на простые химические соединения, которые сами по себе не являются ни аллергенами, ни антигенами, но которые приобретают эти свойства при соединении с белками крови. В роли гаптанов могут выступать липиды, нуклеиновые кислоты и простые химические вещества, такие как динитрофенил или метааминобензолсульфанат. Процесс соединения какой-либо макромолекулы с гаптановой группой называется конъюгацией. Связь гаптана с носителем может быть ковалентной или основываться на электростатических силах.

**Адьюванты.** Вещества, неспецифически усиливающие иммуногенность антигенов, называются адьювантами. В качестве адьювантов в практике используют гидроокись или фосфат алюминия, эмульсию минеральных масел. Адьювант Фрейнда, который часто используют в иммунологии, представляет собой смесь минерального масла, эмульгатора и убитых микобактерий туберкулеза. Механизм действия адьювантов сводится к депонированию антигена в тканях, стимуляции фагоцитоза, митогенному действию на лимфоциты. Названные эффекты приводят к усилению развития иммунных реакций на антиген.

**Т-зависимые и Т-независимые антигены.** Все антигены по их способности вовлекать в развитие гуморальной иммунной реакции Т-лимфоциты делятся на Т-зависимые и Т-независимые антигены. Преобладающее большинство встречающихся в природе антигенов относятся к группе Т-зависимых антигенов. Развитие иммунной реакции на эти антигены обязательно требует включения в иммунный процесс Т-лимфоцитов хелперов (Рис 4-2.).

### 1. Иммунная реакция на Т-зависимый антиген



### 2. Иммунная реакция на Т-независимый антиген

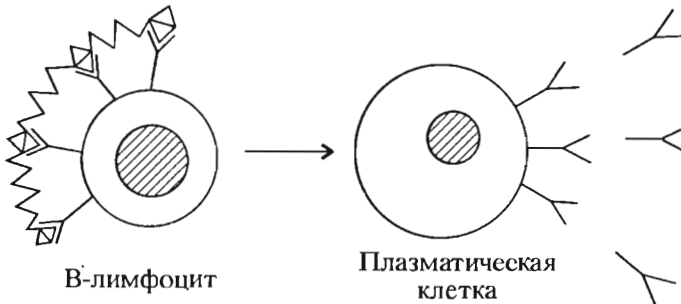


Рис. 4-2. Клетки, участвующие в развитии гуморальной иммунной реакции на Т-зависимые и Т-независимые антигены

Развитие иммунной реакции на Т-независимые антигены не требует включения в процесс Т-лимфоцитов (Рис. 4-2.). Эта группа антигенов небольшая, к ней относятся вещества относительно простого строения с повторяющимися последовательностями. Примером таких антигенов являются полимерная форма флагеллина, сополимеры Д-аминокислот, полисахариды и липополисахариды (Табл. 4-1.).

**Таблица 4-1. Характеристика тимуснезависимых антигенов**  
(по Baston A., Novard J.G., 1973)

Антиген	Сокращение	Структура мономера	Средняя молекулярная масса	Среднее число мономерных единиц
Пневмококковый полисахарид	S-111	Целлобиуроновая кислота, глюкозо-глюкуроновая кислота	200 000	500
Нативный леван	LE	Фруктоза	20 000 000	111 000
Липополисахарид	LPS	Детерминанты олигосахаридов на боковых цепях основного каркаса	10 000 000	Неизвестно
Поливинилпирролидон	PVP	$  \begin{array}{c}  -\text{CH}_2-\text{CH}- \\    \\  \text{N} \\  / \quad \backslash \\  \text{H}_2\text{C} \quad \text{O}=\text{C} \\    \quad \quad   \\  \text{H}_2\text{C} \quad \text{---} \quad \text{CH}_2  \end{array}  $	360 000	3 200
Полимеризованный флагеллин	POL	Белок	10 000 000	300



## Глава 5

### АНТИТЕЛА

Антитела – это иммунные белки, образующиеся в организме в ответ на поступление антигена и обладающие способностью специфически взаимодействовать с ним. В физико-химическом отношении антитела представляют собой гаммаглобулины (гликопротеиновые молекулы). Структура антитела позволяет называть их иммуноглобулинами. Таким образом, термины «антитело» и «иммуноглобулины» – синонимы. Термину «антитело» следует отдавать предпочтение, когда речь идет об иммуноглобулинах сыворотки с определенной специфичностью.

Суммарное содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови составляет около 2,5% сухого остатка, т.е. более 1/3 всех белков крови.

Антитела (иммуноглобулины) вырабатываются В-лимфоцитами (плазмочитами) в лимфоидных органах и местах скопления лимфоидной ткани, циркулируют в крови и жидкостях организма (лимфе, тканевой жидкости), а также содержатся в различных секретах организма (материнском молоке, слезе, слюне и др.). Для другого организма иммуноглобулины являются сильным антигеном.

#### Строение иммуноглобулинов

Все иммуноглобулины человека построены однотипно и состоят из двух идентичных тяжелых полипептидных цепей (Н-цепей, Heavy chains) и двух идентичных легких полипептидных цепей (L-цепей, Light chains), которые связаны между собой посредством ковалентных дисульфидных мостиков (-S-S-) (Рис. 5-1.).

Молекулярная масса Н-цепи – 50 000–70 000, L-цепи – 20000–25000.

Существует 5 типов Н-цепей, которые получили название  $\gamma$  (гамма),  $\alpha$  (альфа),  $\mu$  (мю),  $\epsilon$  (эпсилон),  $\delta$  (дельта) и два типа L-цепей  $\kappa$  (каппа) и  $\lambda$  (лямбда). У человека соотношение каппа- и лямбда- цепей в составе иммуноглобулинов составляет примерно 2:1.

Н-цепи, независимо от класса иммуноглобулинов, могут быть связаны либо с каппа-, либо с лямбда-типом L-цепи. В соответствии с типом Н-цепи ( $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ), существует пять классов иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Каждый класс иммуноглобулинов обладает особыми свойствами и биологической активностью. В сыворотке иммуноглобулины G составляют 70-80% от общего количества иммуноглобулинов, иммуноглобулины A – 10–15%, иммуноглобулины M – 5–10%, иммуноглобулины D и E – около 0,2%.

Каждая полипептидная L- и Н-цепь состоит из варибельной области (V-области,  $V_L$  и  $V_H$ ) и константной области (C-области,  $C_L$  и  $C_H$ ) (Рис. 5-1). У каждой легкой цепи имеется одна V-область и одна C-область. У каждой тяжелой цепи имеется одна V-область и 3 или 4 гомологичные константные области. IgG, IgD, IgA имеют три константные области, IgM, IgE – 4 константные области.

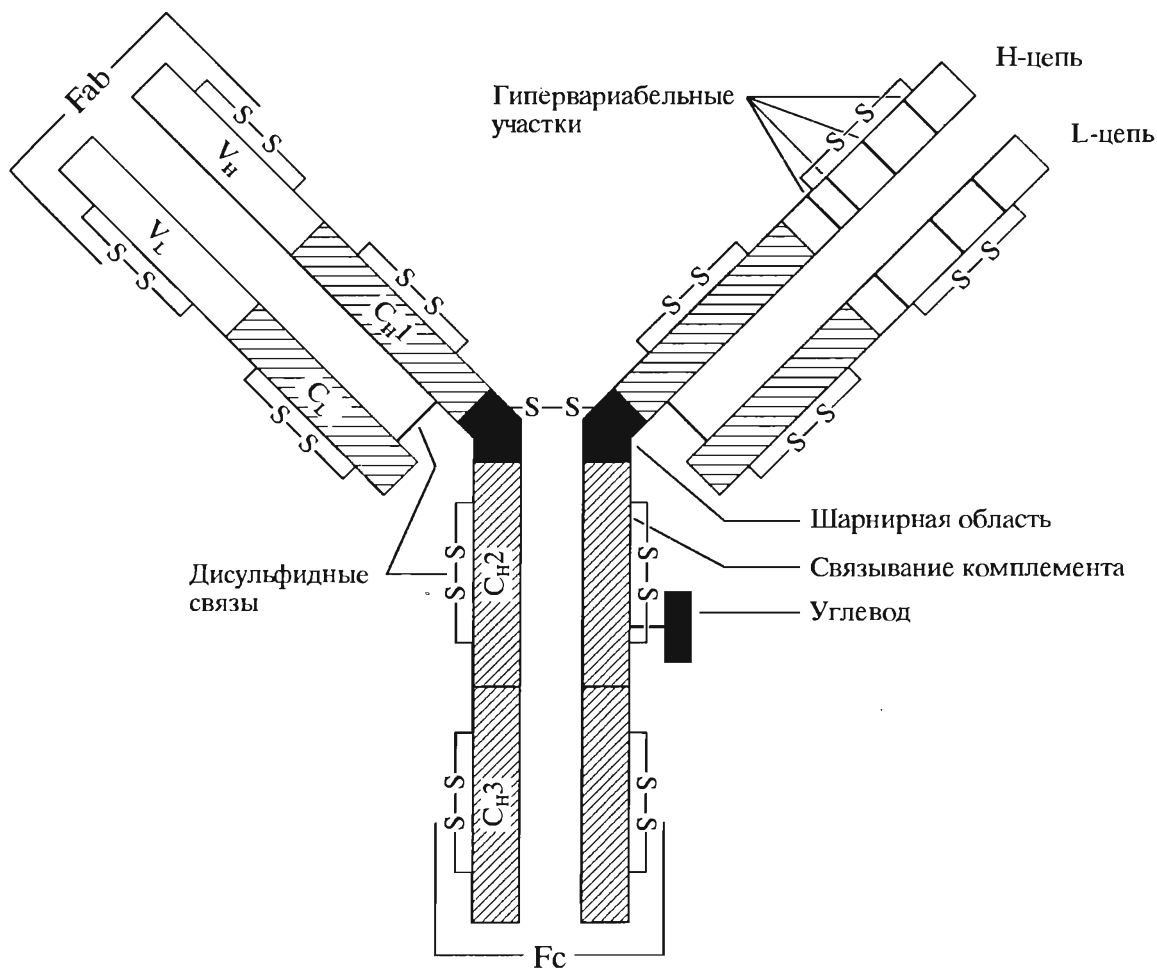


Рис. 5-1. Структура IgG

Легкая цепь иммуноглобулинов образована 214 аминокислотными остатками. Первые 107 аминокислотных остатков формируют V-область, вторые 107 аминокислотных остатков (108–214) формируют C-область легкой цепи. C-область практически одинакова у всех легких цепей типа лямбда и типа каппа.

Тяжелая цепь IgG, IgD, IgA состоит из 450 аминокислотных остатков. V-область этих иммуноглобулинов образована 116 аминокислотными остатками, C-область включает около 334 аминокислотных остатков, ее гомологичные участки  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$  состоят примерно из 100–110 аминокислотных остатков. Различия между H-цепями различных типов относятся к их постоянной области. Между  $C_{H1}$  и  $C_{H2}$  расположена так называемая шарнирная область, обогащенная пролиновыми остатками. Наличие этой области обеспечивает конформационную гибкость молекулы, что необходимо для лучшего взаимодействия с антигенными детерминантами.

Детальное изучение H- и L-цепей показало, что каждая цепь состоит из повторяющихся участков, насчитывающих примерно 100–110 аминокислотных остатков (Рис. 5-2). Эти участки названы доменами. Они соответствуют V-областям и C-областям H- и L-цепей.

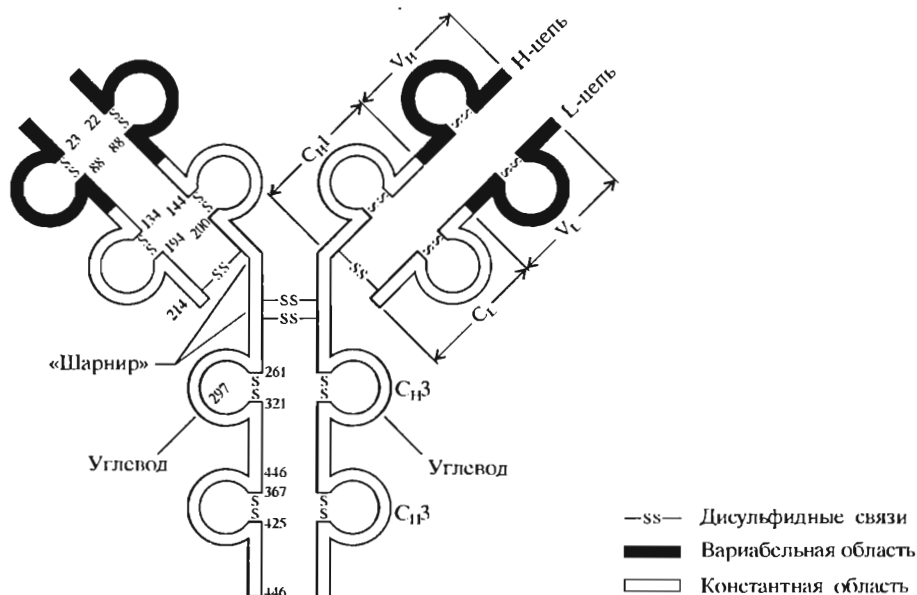


Рис. 5-2. Принцип доменной организации иммуноглобулинов

Домены состоят из «петли», включающей около 60 аминокислот и 2-х концевых участков, насчитывающих по 20 аминокислот. Петля домена образована в результате соединения цистеиновых остатков дисульфидными связями. Концевые участки, расположенные с каждой стороны петли, служат для соединения соседних доменов. Таким образом, V-область L- и H-цепей представлена одним доменом, константная область L-цепи – также одним доменом, константная область H-цепи IgG, IgA, IgD – 3 доменами, а IgM, IgE – 4 доменами. В итоге L-цепи всегда состоят из 2 доменов, H-цепи IgG, IgA, IgD – из 4 доменов, а IgM, IgE – из 5 доменов. Обозначение доменов  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$  не следует путать с номенклатурой C<sub>H</sub>-областей подклассов иммуноглобулинов.

Работы Портера, Ниссонова (1959–1963) выявили в молекуле иммуноглобулина несколько функционально активных сегментов (Рис. 5-3.). Так, обработка IgG папаином выявила, что антитело состоит из трех функциональных фрагментов: двух Fab-фрагментов (Fragment antigen binding) и одного Fc-фрагмента (Fragment crystalline). Fab-фрагмент имеет молекулярную массу 50 000, структурно и функционально моновалентен, способен связывать антиген. Fab-фрагмент состоит из L-цепи и N-конца H-цепи, которая обозначается как Fd-фрагмент (Fragment difficult). Fd-фрагмент состоит из  $V_H$  и  $C_{H1}$  доменов. Fc-фрагмент имеет мол. массу 60 000, состоит из двух H-цепей ( $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$  доменов), связанных между собой дисульфидными связями. Fc-фрагмент обладает способностью связывать комплемент, а также взаимодействовать с иммунокомпетентными клетками, связывая с ними антитела. При расщеплении молекулы иммуноглобулина пепсином образуется 2 функциональных фрагмента:  $F(ab)_2$ -фрагмент и  $rFc^1$ -фрагмент.  $F(ab)_2$ -фрагмент состоит из двух Fab-фрагментов связанных между собой дисульфидными мостиками.  $F(ab)_2$ -фрагмент имеет молекулярную массу 100 000, двухвалентен, обладает во многом свойствами антитела (способен взаимодействовать с антигеном и преципитировать его);  $rFc^1$ -фрагмент представляет собой C-концевую область Fc-фрагмента, состоит из C-концевых областей двух H-цепей, которые соединены между собой нековалентными связями.

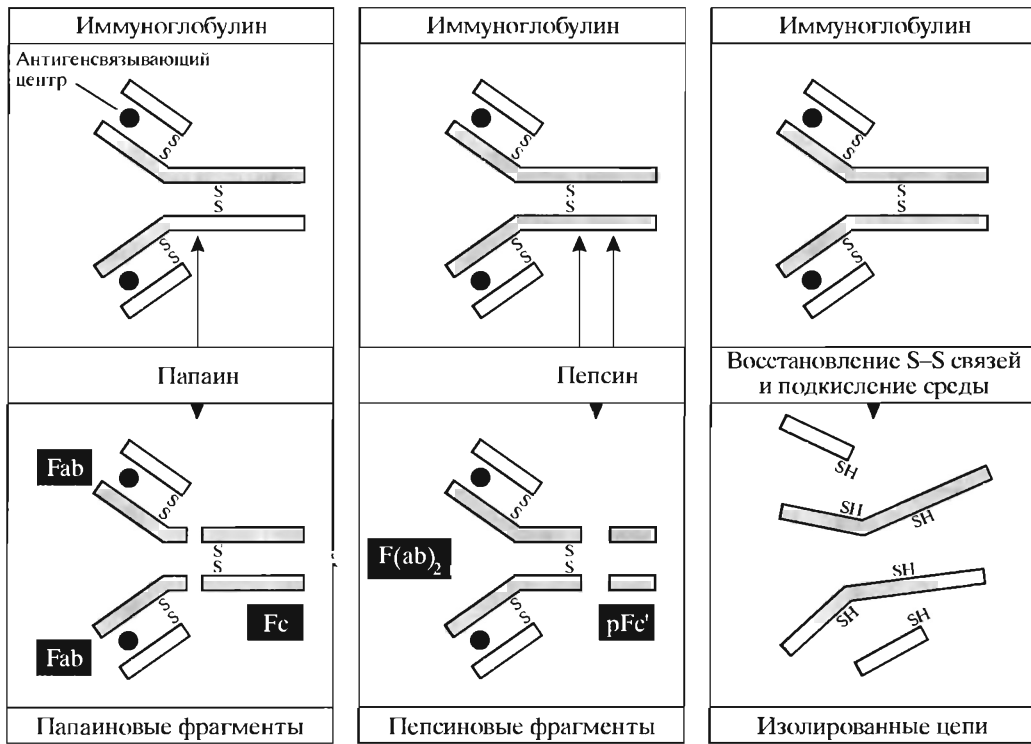


Рис. 5-3. Расщепление молекулы иммуноглобулина на отдельные пептидные цепи и протеолитические фрагменты

Общая пространственная организация IgG человека представляется следующей (Рис 5-4).

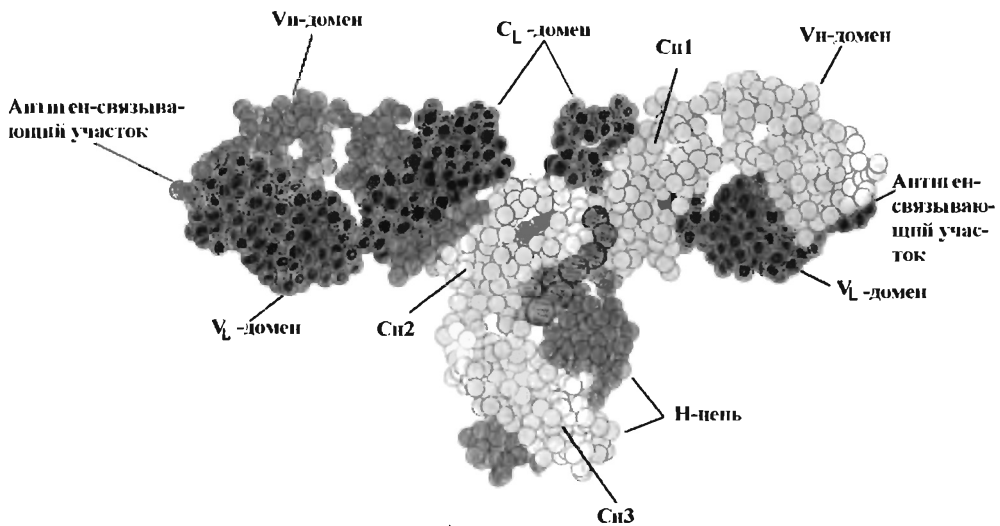


Рис. 5-4. Трехмерная структура IgG человека.

**Активный центр антитела.** Важным свойством антитела является способность распознавать и специфически взаимодействовать с антигеном. Это свойство антитела определяется наличием у антитела специфического антиген-распознающего участка, получившего название активного центра антитела (паратоба). Активный центр антитела образован V-доменами H- и L-цепей (Рис. 5-3; 5-5). Детальное изучение V-доменов H- и L-цепей показало, что они содержат участки, характеризующиеся повышенной вариабельностью аминокислотного состава. Эти участки были названы гипервариабельными областями. Было установлено, что L-цепи и H-цепи имеют по три таких участка (Рис.5-5; 5-6; 5-7). Именно эти гипервариабельные области H- и L-цепей и формируют активный центр антитела, отвечающий за специфичность антитела. Изучение активного центра антитела показало, что он может быть образован 4-8 аминокислотными остатками гипервариабельных областей V-доменов H- и L-цепей (Рис. 5-5.).

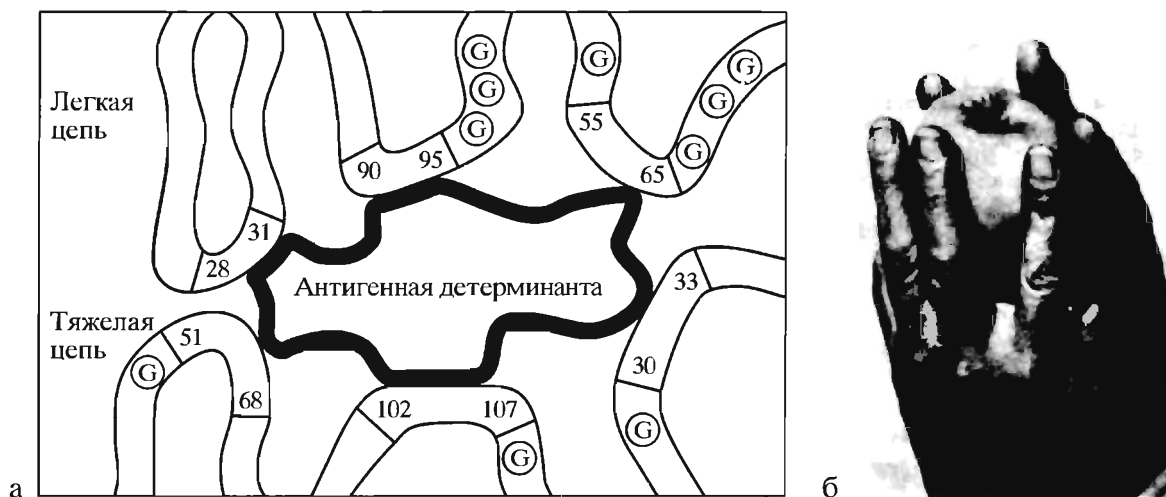


Рис. 5-5. Упрощенное двухмерное изображение антигенсвязывающего центра.

Большинство антител имеет два и более активных центра. Такие антитела называются полными.

Способность антитела связывать определенное количество антигенных детерминант определяется понятием **валентность**. Валентность антитела, как правило соответствует числу активных центров АТ. Молекула иммуноглобулина, связывающая две антигенные детерминанты – двухвалентна, молекула иммуноглобулина, связывающая 5 антигенных детерминант – пятивалентна. Многовалентность антитела является необходимой предпосылкой к агрегированию антигенных частиц и их элиминации. Часть иммуноглобулинов имеют один активный центр и способны связывать одну антигенную детерминанту. Такие моновалентные антитела называются неполными антителами. Второй активный центр у неполных АТ по неизвестным причинам малоавиден или замаскирован. Такие антитела не способны агрегировать антигенные частицы в крупные конгломераты, они лишь блокируют антигенные частицы. Взаимодействие активного центра АТ с АГ имеет следующий образ (Рис. 5-8).

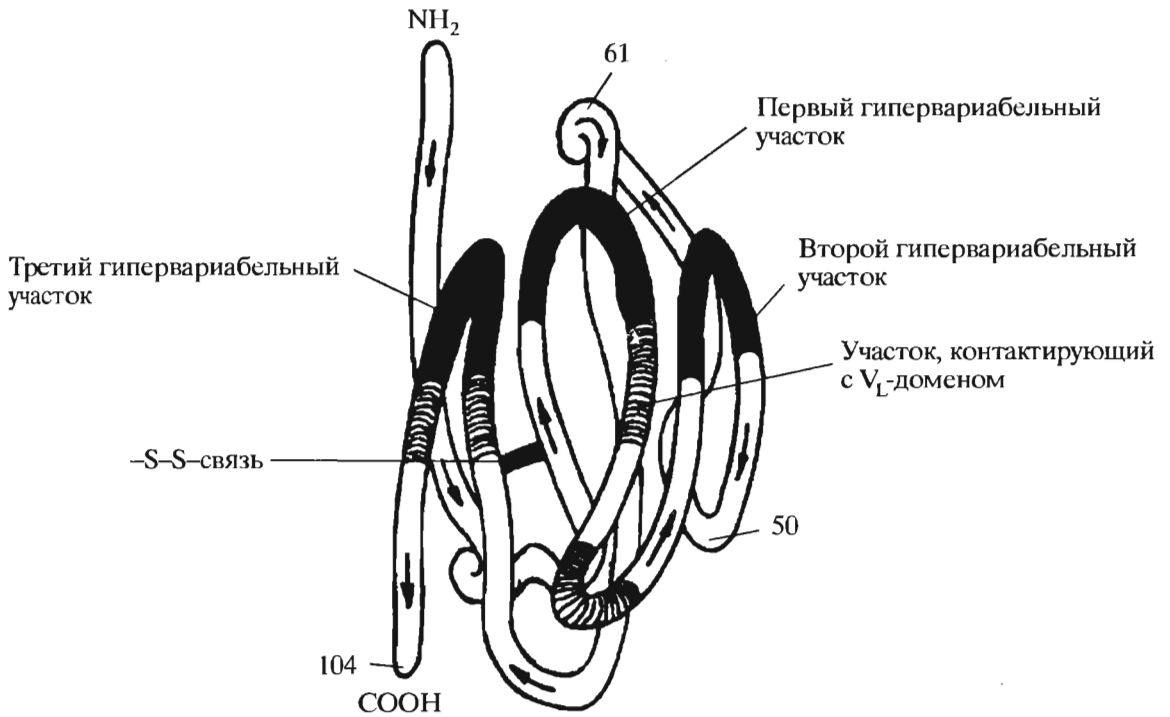


Рис. 5-6. Пространственное объединение гипервариабельных участков V-доменов тяжелой цепи IgG человека

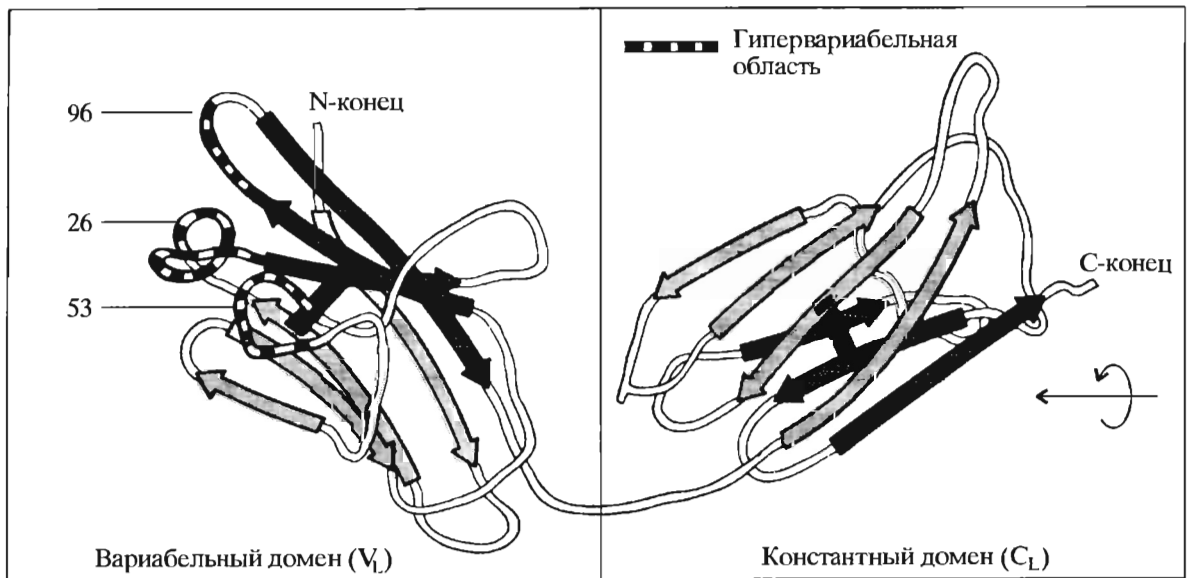


Рис. 5-7. Структура глобулярных доменов легкой цепи по данным рентгенструктурного анализа

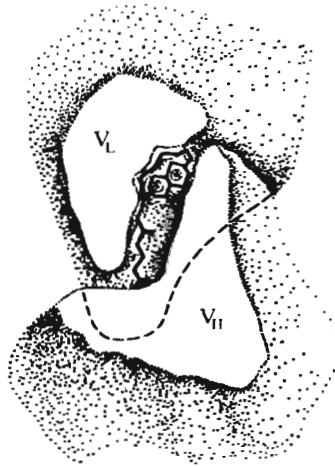


Рис. 5-8. Пример взаимодействия антигенсвязывающей области (активного центра) иммуноглобулина с антигеном – витамином  $K_1OH$

### Разнообразие иммуноглобулинов

Иммуноглобулины в любом организме представлены чрезвычайно разнообразными по структуре, специфичности и функциям макромолекулами. Физические, антигенные и функциональные различия между константными областями тяжелых цепей определяют у всех млекопитающих и человека наличие 5 классов иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE (Рис. 5-9; 5-10).

Классы и подклассы		Типы цепей	
		H	L
IgG1		$\gamma_1$	$\kappa, \lambda$
IgG2		$\gamma_2$	$\kappa, \lambda$
IgG3		$\gamma_3$	$\kappa, \lambda$
IgG4		$\gamma_4$	$\kappa, \lambda$
IgA1		$\alpha_1$	$\kappa, \lambda$
IgA2		$\alpha_2$	$\kappa, \lambda$
IgD		$\delta$	$\kappa < \lambda$
IgE		$\epsilon$	$\kappa, \lambda$
IgM		$\mu_1$	$\kappa, \lambda$

Рис. 5-9. Классы и подклассы иммуноглобулинов человека

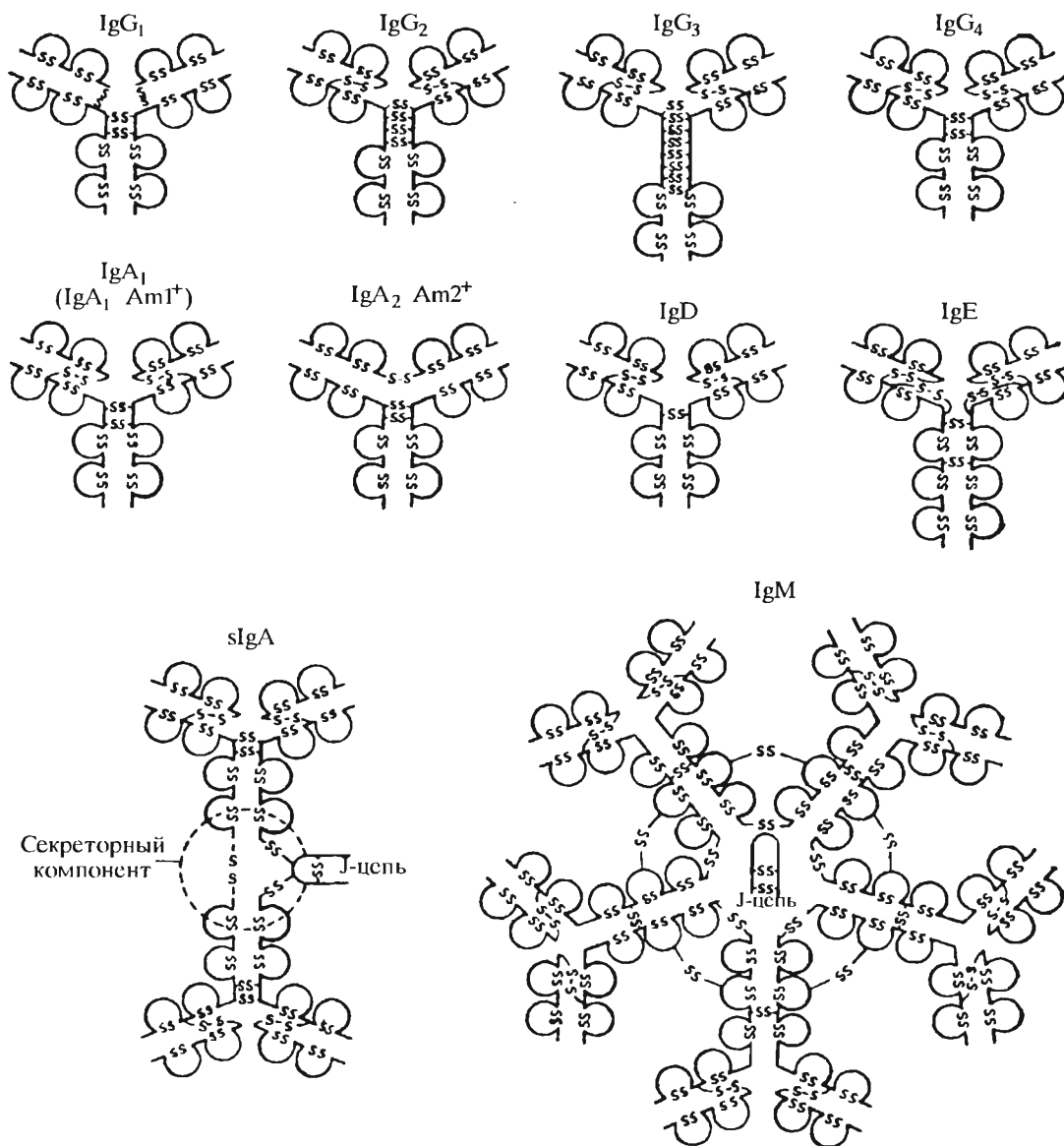


Рис. 5-10. Структура иммуноглобулинов

Это различие связано с аминокислотной последовательностью и аминокислотным составом С-участков полипептидных цепей, количеством доменов и дисульфидных мостиков, соединяющих цепи. Небольшие вариации в С-областях молекул одного класса определяют подклассы антител. У человека известно 4 подкласса IgG: IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub> и 2 подкласса IgA: IgA<sub>1</sub> и IgA<sub>2</sub>. Подклассы IgG различаются между собой числом дисульфидных мостиков, соединяющих Н- и L-цепи и аминокислотной последовательностью в шарнирных участках иммуноглобулинов. В постоянных областях у подклассов IgG совпадение аминокислотных последовательностей составляет около 95%. Различия между подклассами IgA сводятся к числу и расположению дисульфидных мостиков и к взаимному расположению Н- и L-цепей. Иммуноглобулины отдельных классов и подклассов у



всех людей имеют одинаковое строение и функции. Так, IgG, IgM и другие у Петрова имеют такой же тип строения и функции, как и у Иванова. Детальное изучение иммуноглобулинов показало, что отдельные классы и подклассы антител несут характерные только для данного класса или подкласса антигенные детерминанты, получившие название изотипических детерминант (Рис.5-11). Наличие изотипических детерминант позволяет иммунологически отличать классы и подклассы иммуноглобулинов друг от друга. Изотипические детерминанты у всех представителей одного биологического вида одинаковы, то есть изотипические детерминанты IgM Иванова такие же как у Сидорова или Петрова, а изотипические детерминанты IgA также одинаковы у всех представителей одного вида.

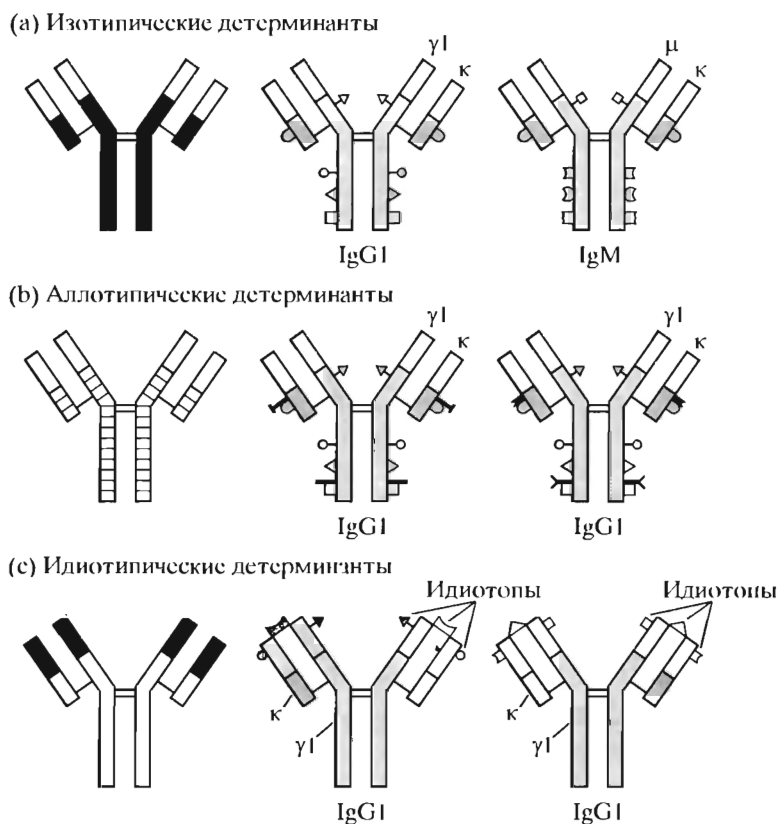


Рис. 5-11. Антигенные детерминанты иммуноглобулинов

Кроме изотипических детерминант иммуноглобулиновые молекулы несут аллотипические детерминанты (Рис.5-11). Аллотипические маркеры (антигенные детерминанты) позволяют иммуноглобулины одного человека (например IgG) отличить от иммуноглобулинов другого человека (IgG). Установлено, что аллотипические маркеры (аллодетерминанты) расположены в С-области L- и H-цепей.

Иммуноглобулиновые молекулы также чрезвычайно разнообразны по строению их антигенсвязывающей области (V-региону), которая определяет специфичность антитела. Разнообразие антител по специфичности превышает  $10^8$ . В антигенсвязывающей области антитела располагаются как паратопы, так и идиотопы (Рис. 5-11а). Пара-

топы ответственны за связывание антигенных детерминант (эпитопов антигена). Идиотопы – антигенные детерминанты вариабельной области антитела, ответственные за сетевые иммунные взаимодействия.

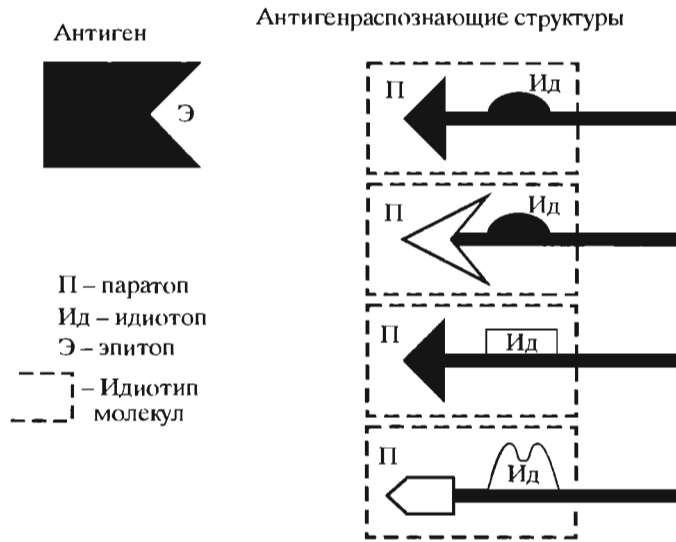


Рис. 5-11а. Идиотипы антигенраспознающих молекул

Каждое антитело, как правило, несет 1 или 2 типа идиотопов (Рис.5-11; 5-12). Антитела внутри одного класса и подкласса широко различаются как по специфичности паратопа, так и идиотопов. Антигенный образ иммуноглобулина, сформированный паратопом и идиотопами назван идиотипом (Рис.5-11а). Несмотря на большое идиотипическое разнообразие Ig, все же идиотип-идентичные АТ встречаются как среди отдельного класса или подкласса Ig (например IgG<sub>1</sub>), так и среди разных классов (IgG, IgM, IgA).

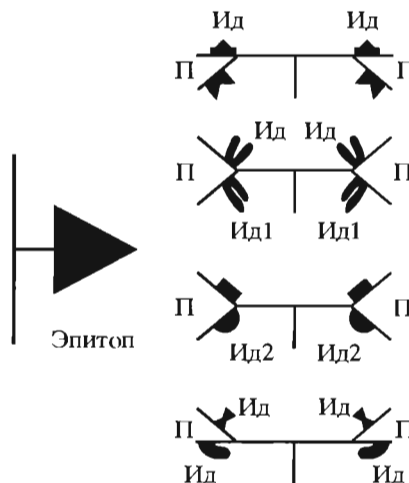


Рис. 5-12. Идиотипическое разнообразие антител

## Функциональная и физико-химическая характеристика отдельных классов иммуноглобулинов

Основные физико-химические и биологические свойства иммуноглобулинов человека представлены в табл. 5-1.

**IgG** представляют собой мономер, имеет у-образную форму (установленную на основании электронно-микроскопического исследования), мол. массу 150 000, двухвалентен. Концентрация его в сыворотке здоровых людей составляет в среднем 12,0 г/л. Содержание IgG достигает нормы взрослого человека к семилетнему возрасту.

Молекулы IgG свободно диффундируют из крови в тканевую жидкость; здесь находится почти половина (48,2%) имеющегося в организме IgG. В тканевой жидкости IgG наиболее значим среди других классов иммуноглобулинов в нейтрализации бактериальных токсинов и связывании микроорганизмов. IgG, связываясь с бактериями, активирует комплемент по классическому пути, вызывает хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов.

Скорость биосинтеза IgG составляет 33 мг/кг массы в день, период полураспада – 23 дня (IgG<sub>3</sub> – 7–9 дней). IgG – единственный из иммуноглобулинов, способный проходить через плацентарный барьер, ему принадлежит главная роль в защите организма от инфекции в течение первых недель жизни.

**IgM** представляет собой пентамер, имеет мол. массу 950 000, валентность – 10 (Рис. 5-13). Концентрация IgM в сыворотке крови составляет 0,5-2 г/л. Этот иммуноглобулин обладает выраженной способностью преципитировать, агглютинировать антигены и лизировать микроорганизмы при участии комплемента. Среди всех иммуноглобулинов IgM проявляет наибольшую способность к связыванию комплемента.

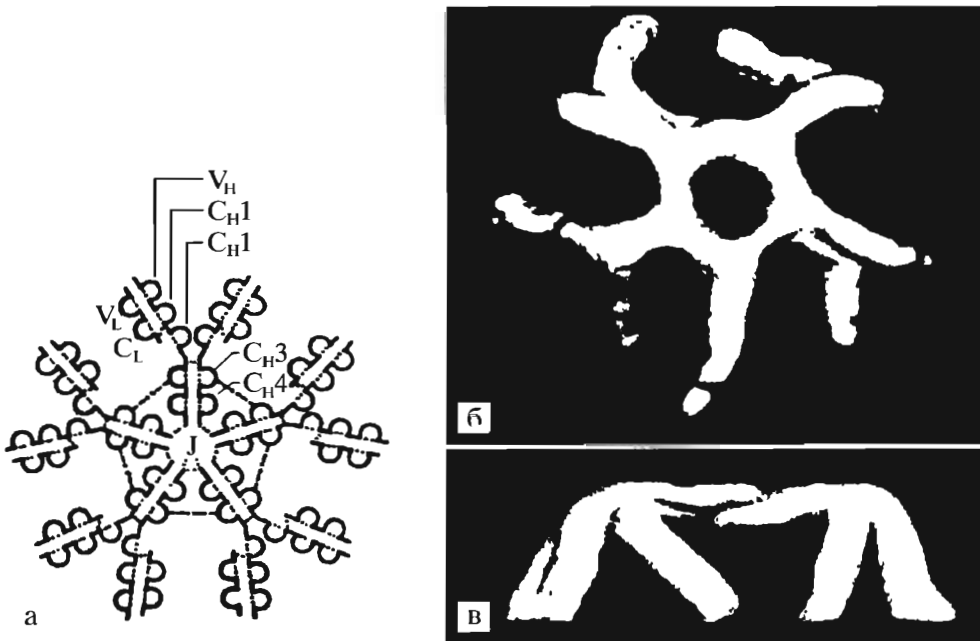


Рис. 5-13. Структура IgM

Таблица 5-1. Основные характеристики иммуноглобулинов человека

Свойство	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Молекулярная форма	пентамер	мономер	мономер, димер, и т.д.	мономер	мономер
Н-цепи	$\mu$	$\gamma$	$\alpha$	$\delta$	$\epsilon$
Л-цепи	$\kappa$ или $\lambda$	$\kappa$ или $\lambda$	$\kappa$ или $\lambda$	$\kappa$ или $\lambda$	$\kappa$ или $\lambda$
Молекулярная формула	$(\kappa_2\mu_2)_5$ $(\lambda_2\mu_2)_5$	$\kappa_2\gamma_2$ $\lambda_2\gamma_2$	$(\kappa_2\alpha_2)_n$ $(\lambda_2\alpha_2)_n$	$\kappa_2\delta_2$ $\lambda_2\delta_2$	$\kappa_2\epsilon_2$ $\lambda_2\epsilon_2$
Дополнительные цепи	J-цепь	—	J-цепь, секреторный компонент	—	—
Подклассы		IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgA1, IgA2		
Подклассы Н-цепей	—	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	$\alpha 1, \alpha 2$	—	—
Аллотипы Н-цепей	Mm(2)	Gm (ок. 20)	Am(2)	—	—
Количество доменов Н-цепи	5	4	4	4	5
Молекулярная масса	950 000	150 000	160 000	175 000	190 000
Валентность антител	5 или 10	2	2	?	?
Коэффициент седиментации (S)	19S	6,6S	7S, 9S, 11S, 14S	7S	8S
Содержание углеводов (%)	10	3	7	9	13
Концентрация в сыворотке, г/л	0,5 – 2,0	12,0 – 14,0	1,8 – 2,1	0,4	0,0025
Процент от общего количества	5-10	75-85	7-15	0,3	0,003
Период полураспада (дни)	5,1	23	5,8	2,8	2,5
Скорость синтеза (мг/кг в день)	6,7	33	24	0,4	0,016
Парапротеинемия	макроглобулинемия	миелома	миелома	миелома	миелома
Агглютинирующая активность	100	1	—	—	—
Фиксация комплемента	+	+(IgG1, 2,3)	—	—	—
Активация комплемента (альтернативный путь)	—	+(IgG4)	+(IgA1,2)	+	—
<b>Цитофильность к:</b>					
макрофагам,	—	+	—	—	—
лимфоцитам,	—	+	—	—	+
нейтрофилам,	—	+	+	—	—
Моноцитам	—	+	—	—	—
Тучным клеткам	—	+	—	—	+
Другие биологические свойства	первичный иммунный ответ	вторичный иммунный ответ; перенос через плаценту	характерные антитела в секретах	основная молекула поверхности лимфоцитов	гомоцитотропные антитела; анафилактия; аллергия

Скорость биосинтеза IgM составляет 6,7 мг/кг массы в день, период полураспада – 5,1 дня. IgM синтезируется на ранних стадиях иммунного ответа, обеспечивая первую линию обороны при бактериемии.

IgA содержится в сыворотке и секретах организма. Сывороточный IgA представлен мономерной формой, двухвалентен, имеет мол. массу 160 000. Концентрация его в сыворотке в среднем составляет 2 г/л. Содержание IgA у детей достигает нормы взрослых к 10 годам. Полагают, что сывороточный IgA предохраняет организм человека от развития системной инфекции. IgA не обладает способностью связывать комплемент, не способен преципитировать растворимые и агглютинировать корпускулярные антигены, лизировать микроорганизмы.

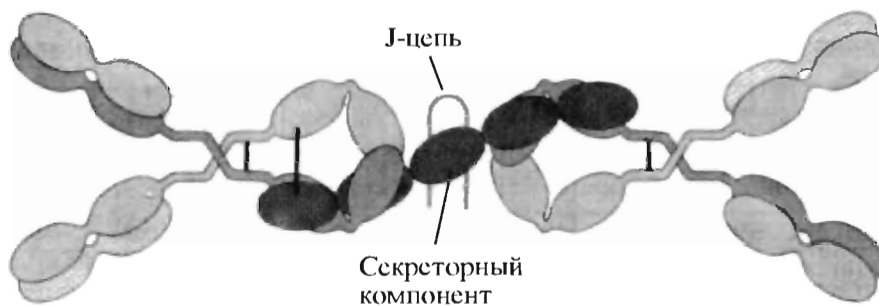


Рис. 5-14. Структура секреторного иммуноглобулина А

*Секреторный IgA состоит из двух IgA-молекул, которые ковалентно связаны J-цепью и с секреторным компонентом (SC). Секреторный компонент представляет собой полимерную иммуноглобулиновую молекулу, состоящую из пяти Ig-подобных доменов. С помощью дисульфидных мостиков SC связан с димером IgA*

Секреторный IgA содержится в слюне, слезной жидкости, носовых выделениях, поте, секретах бронхов, легких, слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей. Секреторный IgA обеспечивает защиту слизистых оболочек от микроорганизмов, является основным фактором местного иммунитета. Секреторный IgA существует в основном в форме димера, четырехвалентен (Рис. 5-14). Синтезируется иммуноглобулин плазматическими клетками лимфоидных скоплений слизистых оболочек в виде мономеров, которые внутри клетки димеризуются при участии J-цепи (Рис. 5-15). В слизистой к димеру IgA присоединяется секреторный компонент (SC – secretory component), продуцируемый эпителиоцитами слизистых оболочек. Секреторный компонент (SC) предохраняет молекулу антитела от действия многочисленных ферментов, находящихся в составе секретов слизистых оболочек.

IgD представляет собой мономер, имеет мол. массу 175000, двухвалентен. Его концентрация в сыворотке составляет до 0,4 мг/мл. IgD не способен связывать комплемент и связываться с тканями. Скорость его биосинтеза составляет 0,4 мг/кг массы в день, период полураспада – 2,8 дня. Биологическая функция сывороточного IgD не выяснена.

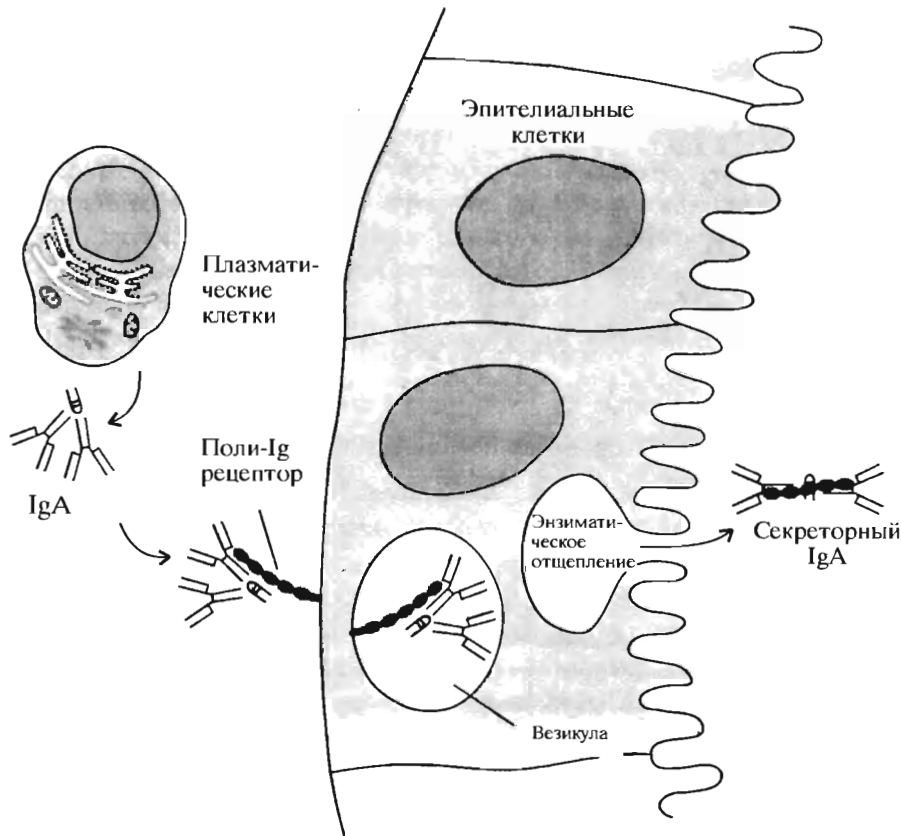


Рис. 5-15. Транспорт IgA в секреторную жидкость

Секреторный IgA формируется как единая молекулярная структура в процессе транспорта димера IgA через слизистую. Производимый в подслизистом слое плазматическими клетками, димер IgA связывается поли-Ig-рецепторами (полимерными иммуноглобулиновыми молекулами) эпителиальных клеток слизистого слоя, расположенных на базолатеральной мембране. Образовавшийся комплекс рецептор-IgA затем транспортируется с помощью механизма эндоцитоза внутрь эпителиальной клетки с образованием в ней везикулы, в составе которой этот комплекс далее транспортируется к ее наружной мембране. После слияния везикулы с плазматической мембраной клетки поли-Ig-рецептор энзиматически отщепляется от стенок везикулы и, став свободным (несвязанным с ней), уже в качестве секреторного компонента окончательно встраивается в структуру димера IgA. Путем экзоцитоза, сформированный таким образом sIgA, высвобождается в слизистый секрет.

IgE, по строению мономер, имеет мол. массу 190000, двухвалентен. Концентрация в сыворотке составляет 0,25 мг/л. Скорость биосинтеза IgE составляет 0,02 мг/кг массы в день, период полураспада – 2,5 дня. IgE не обладает способностью связывать комплемент, но прочно и быстро связывается с клетками, в частности, с тучными клетками и базофилами. Взаимодействие IgE с антигеном на поверхности тучных клеток приводит к их дегрануляции и высвобождению вазоактивных аминов, обуславливающих симптомы аллергических реакций. Основная физиологическая функция IgE заключается в за-

щите слизистых оболочек от инфекций, локализации воспалительной реакции, активации защитных факторов плазмы и эффекторных клеток крови.

В общем виде структура и функция антител представлена на рис. 5-16.

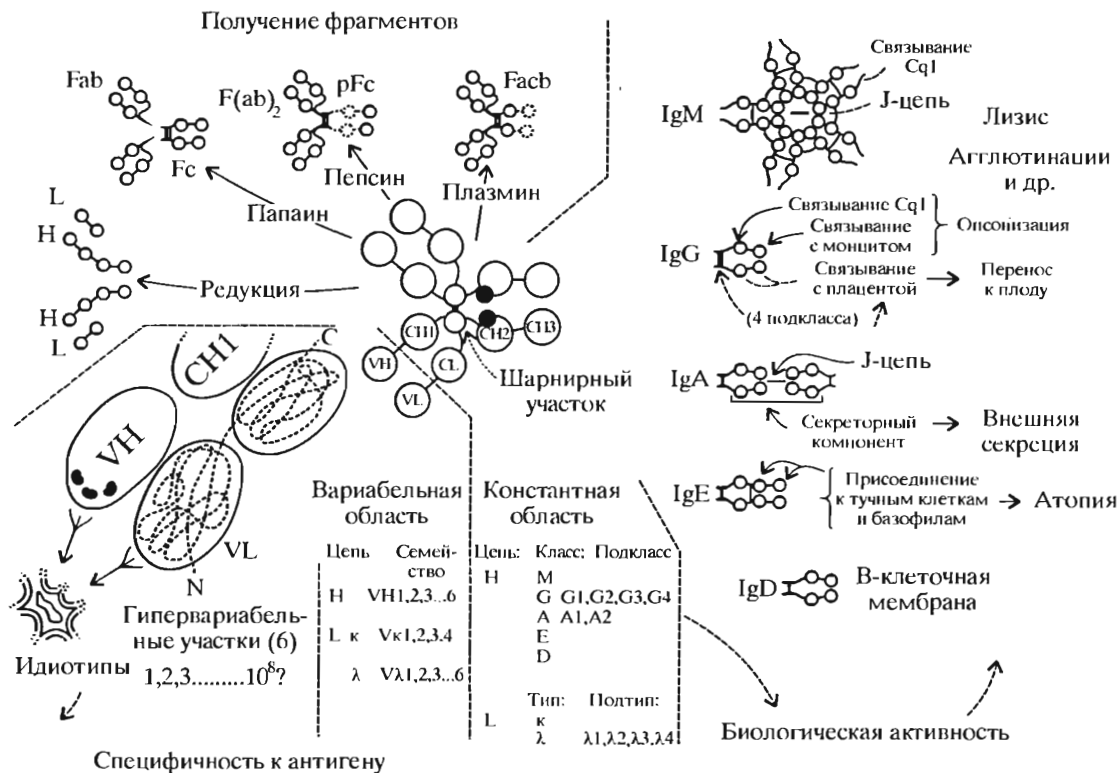


Рис. 5-16. Структура и функции антител

## СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

### I. Общие положения

Иммунная система человека представлена комплексом лимфомиелоидных органов и лимфоидной ткани, ассоциированной с дыхательной, пищеварительной и мочеполовой системами (Рис. 6-1). К органам иммунной системы относятся костный мозг, тимус, селезёнка, лимфатические узлы. В состав иммунной системы, помимо перечисленных органов, также входят миндалины носоглотки, лимфоидные (пейеровы) бляшки кишечника, многочисленные лимфоидные узелки, расположенные в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, дыхательной трубки, уrogenитальных путей, диффузная лимфоидная ткань, а также лимфоидные клетки *Lamina propria* и межэпителиальные лимфоциты (Рис. 6-2).

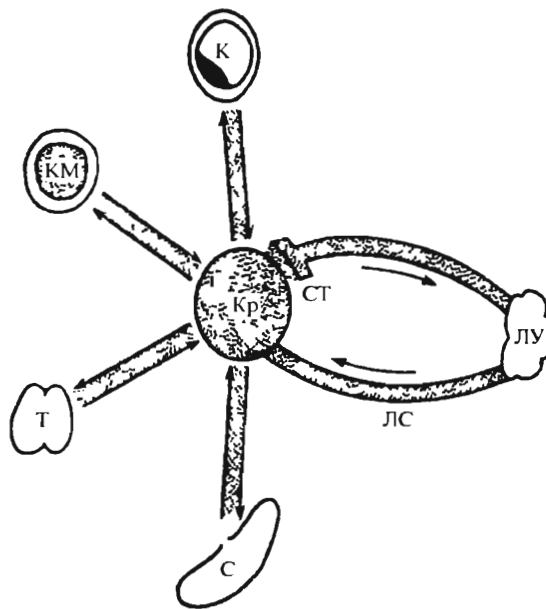


Рис. 6-1. Схема лимфомиелоидного комплекса

*КМ* – костный мозг, *Т* – тимус, *С* – селезенка, *ЛУ* – лимфатический узел, *К* – кишечник, *СТ* – соединительная ткань, *Кр* – кровь, *ЛС* – лимфатические сосуды



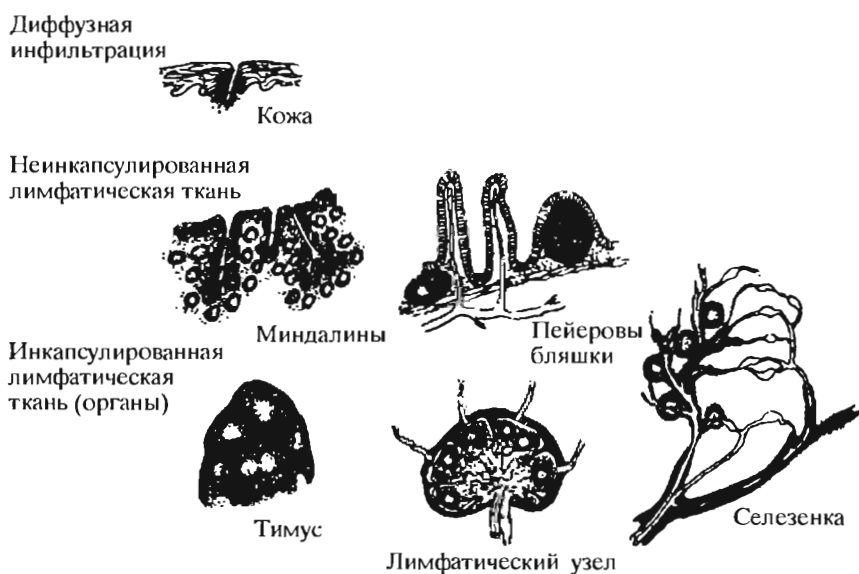


Рис. 6-2. Различные типы морфологической организации лимфоидной ткани

Главным элементом иммунной системы являются лимфоидные клетки. Общее число лимфоцитов у человека составляет  $10^{12}$ . Вторым важным элементом иммунной системы являются макрофаги. Лимфоидные клетки и макрофаги объединены понятием иммунокомпетентные клетки.

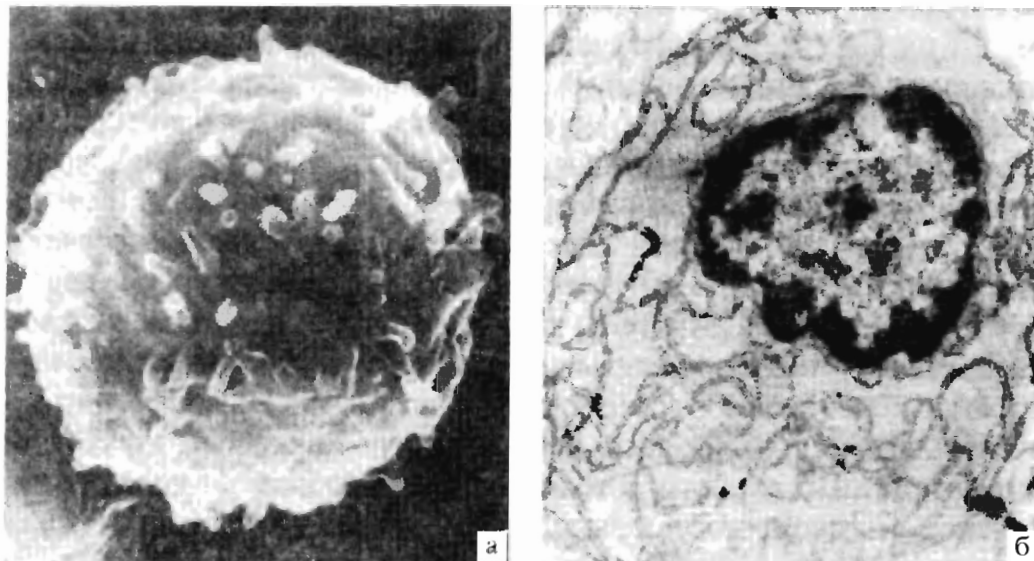
Иммунной системе, как и другим системам организма, свойственны специфические функции. Основной функцией иммунной системы является надзор за макромолекулярным и клеточным постоянством организма, защита организма от всего чужеродного. Иммунная система также обеспечивает контроль и поддержание гомеостаза организма, сохранение его уникальности и индивидуальности. Иммунная система вместе с нервной и эндокринной системами регулируют и контролируют все физиологические реакции организма, тем самым обеспечивая жизнедеятельность и жизнеспособность организма. Иммунокомпетентные клетки являются обязательным элементом воспалительной реакции и во многом определяют характер и ход её течения. Важной функцией иммунокомпетентных клеток является контроль и регуляция процессов репаративной и физиологической регенерации тканей.

Свою основную функцию иммунная система осуществляет через развитие специфических (иммунных) реакций, в основе которых лежит способность распознавания «своего» и «чужого» и последующая элиминация чужеродного. Появляющиеся в результате иммунной реакции специфические антитела составляют основу гуморального иммунитета, а сенсibilизированные лимфоциты являются основными носителями клеточного иммунитета.

Работа иммунной системы характеризуется высокой специфичностью реакций и существованием феномена «иммунологической памяти». Специфичность иммунных реакций проявляется в том, что на антиген А вырабатывается антитела или клетки анти-А, которые ни с каким другим антигеном не взаимодействуют, а на антиген В вырабатываются только антитела или клетки анти-В. Феномен «иммунологической памяти» ха-

рактируется тем, что повторный контакт с антигеном вызывает ускоренное и усиленное развитие иммунного ответа, что обеспечивает более эффективную защиту организма по сравнению с первичной иммунной реакцией. Эта особенность вторичной иммунной реакции лежит в основе смысла вакцинации, которая успешно защищает от большинства инфекций. Следует отметить, что иммунные реакции не всегда выполняют только защитную роль, они могут быть причиной иммунопатологических процессов в организме и обуславливать целый ряд соматических заболеваний человека.

В иммунной системе выделяют Т-звено и В-звено или Т-систему иммунитета и В-систему иммунитета. Основными клетками Т-системы иммунитета являются Т-лимфоциты, основными клетками В-системы иммунитета – В-лимфоциты (Рис 6-3; 6-4). К главным структурным образованиям Т-системы иммунитета относятся тимус, Т-зоны селезёнки (периартериальные области) и лимфатических узлов (паракортикальные области); В-системы иммунитета – костный мозг, В-зоны селезёнки (краевая зона) и лимфатических узлов (кортикальная зона) (Рис. 6-5; 6-6). Т-звено иммунной системы ответственно за реакции клеточного типа, В-звено иммунной системы реализует реакции гуморального типа. Т-система контролирует и регулирует работу В-системы. В свою очередь, В-система способна оказывать влияние на работу Т-системы. Наиболее ярким доказательством реальности существования двух систем иммунитета у человека являются врождённые иммунологические дефекты.



*Рис. 6-3. Электронная сканирующая и трансмиссивная микрофотография В-клетки и плазмочита: а – сканирующая микрофотография В-клетки периферической крови; б – трансмиссивная микрофотография плазмочита*

Имеются формы дефектов, когда отсутствует способность вырабатывать антитела при сохранении нормального ответа по Т-клеточному типу. И наоборот, описаны дефекты Т-системы при сохранении относительной активности В-системы иммунитета.

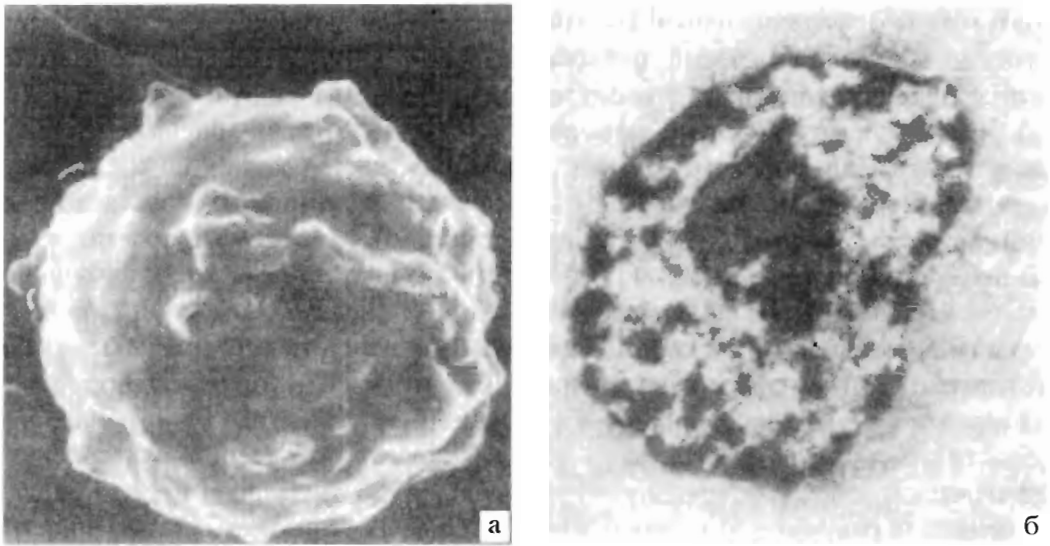


Рис. 6-4. Электронная сканирующая и трансмиссивная микрофотография Т-клетки:  
 а – сканирующая микрофотография Т-клетки периферии,  
 б – трансмиссивная микрофотография Т-клетки периферии

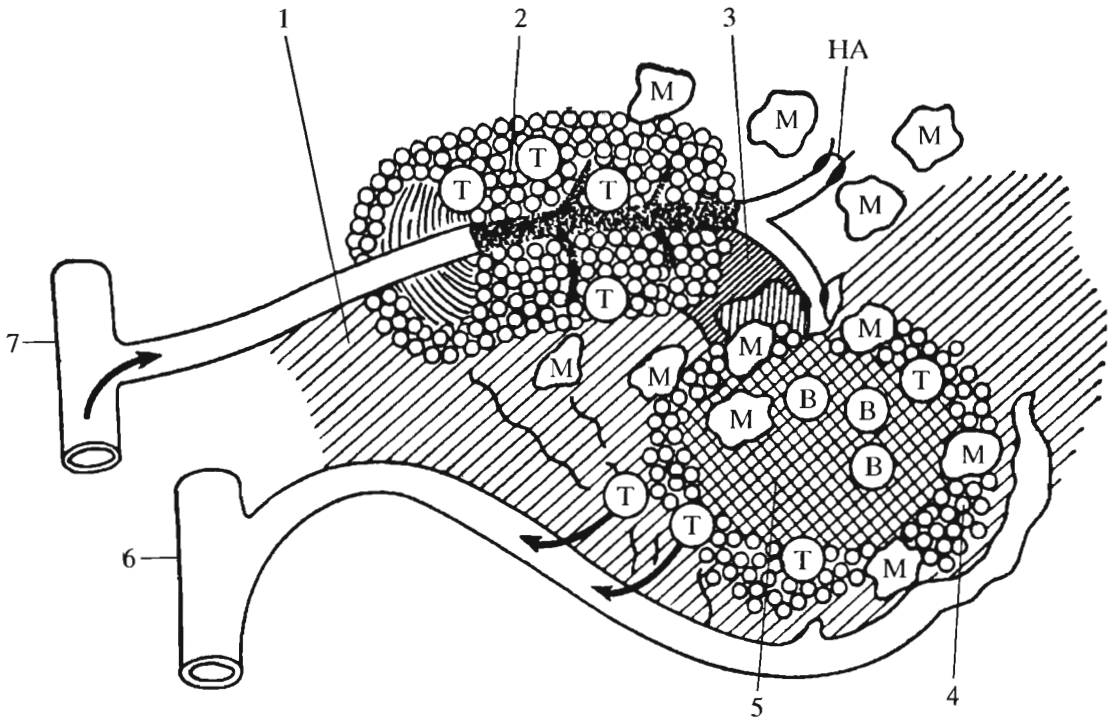


Рис. 6-5. Строение селезенки  
 КА – косточковая артерия, Т – Т-лимфоцит, В – В-лимфоцит, М – макрофаг,  
 1 – красная пульпа, 2 – белая пульпа, 3 – пограничная зона, 4 – оболочка,  
 5 – зародышевый центр, 6 – вена, 7 – артерия

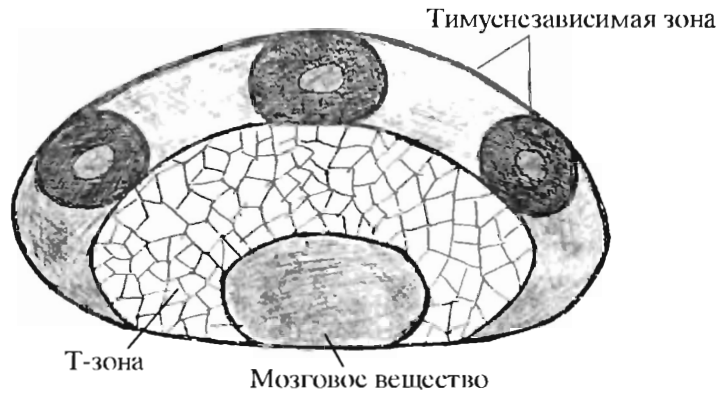


Рис. 6-6. Тимусзависимые и тимуснезависимые зоны в лимфатическом узле

Среди органов иммунной системы различают центральные органы и периферические органы. К центральным органам относятся костный мозг и тимус, к периферическим – селезёнка и лимфатические узлы. В костном мозге из стволовой лимфоидной клетки происходит развитие В-лимфоцитов, в тимусе из стволовой лимфоидной клетки происходит развитие Т-лимфоцитов. По мере созревания Т- и В-лимфоциты покидают костный мозг и тимус и заселяют периферические лимфоидные органы, расселяясь соответственно в Т- и В-зонах.

Символы Т- и В-лимфоциты, Т- и В-система иммунитета впервые были введены в иммунологическую литературу А. Ройтом в 1969 г., являются первыми буквами двух определений «Thymus dependent system» и «Bursa dependent system».

В центральных органах происходит формирование антигенреактивных Т- и В-лимфоцитов, способных к развитию иммунных реакций. Этот этап развития лимфоцитов протекает без прямого воздействия внешних антигенов. Развитие лимфоцитов в периферических органах происходит под непосредственным воздействием чужеродных антигенов. Этот этап развития лимфоцитов является антиген-зависимым. На этом этапе из антигенреактивных наивных Т-лимфоцитов формируются эффекторные Т-лимфоциты, а из В-лимфоцитов – плазматические клетки, продуценты антител (Рис. 6-7).

## II. Развитие Т-лимфоцитов в тимусе (морфогенез Т-лимфоцитов)

Развитие Т-клеток в тимусе происходит под непосредственным влиянием и в результате прямых контактов тимоцитов со стромальными эпителиоцитами, клетками-кормилицами, макрофагами тимуса, а также под влиянием гормонов тимуса ( $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -тимозина, тимопоэтина, тимического гуморального фактора (м.м 3220), тимостимулина (м.м 12000)) (Рис. 6-8.). Под влиянием гормонов тимуса протекают процессы пролиферации и дифференцировки тимоцитов. В тимусе Т-клетки в процессе своего развития приобретают способность распознавать антиген в контексте с молекулами ГКГ и толерантность к собственным тканевым антигенам.

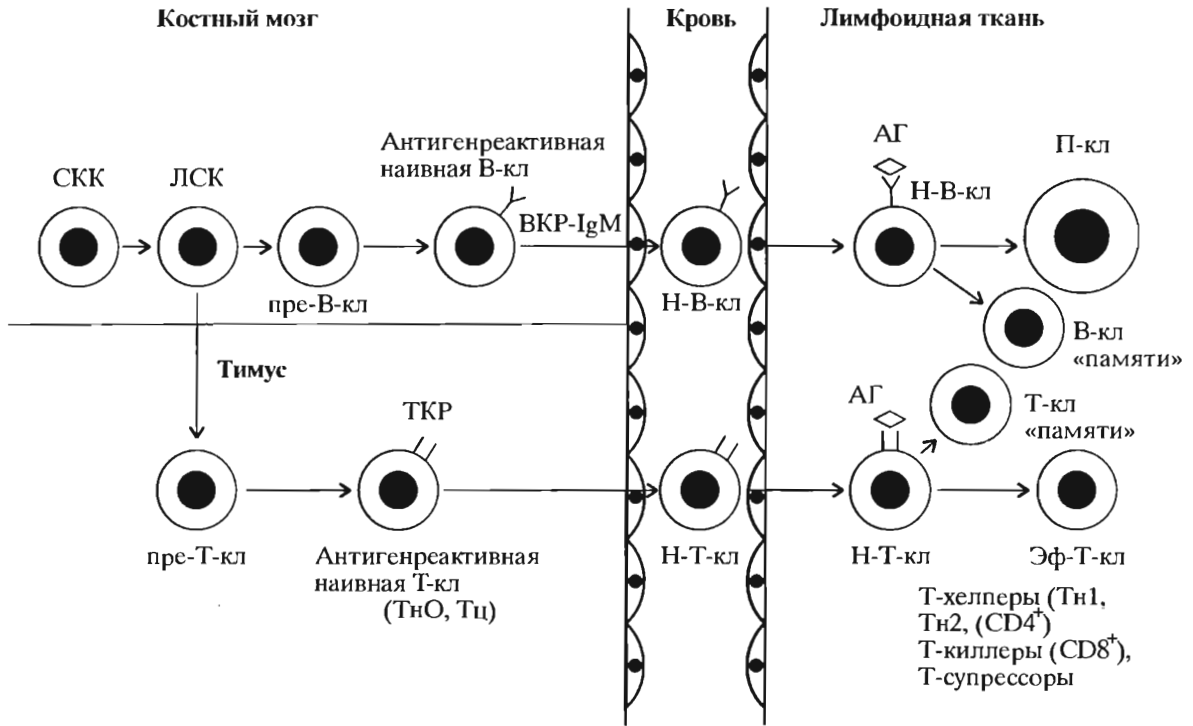


Рис. 6-7. Этапы антигензависимого и антигеннезависимого развития Т- и В-лимфоцитов

(СКК – стволовая кроветворная клетка, ВКР-IgM – В-клеточный рецептор, ТКР – Т-клеточный рецептор, Н-В-кл – наивная В-клетка, Н-Т-кл – наивная Т-клетка, ТнО – наивный Т-лимфоцит индуктор/хелпер, Тц – Т-цитотоксический лимфоцит, П-кл – плазматическая клетка, эф-Т-кл – эффекторные Т-клетки (Т-кл. воспаления/хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры).

Наиболее ранней Т-клеткой, появляющейся в тимусе, является протимоцит, который формируется в органе из стволовой лимфоидной клетки, мигрировавшей сюда из костного мозга (Рис. 6-9.). Протимоциты заселяют кортикальную зону тимуса. Эти клетки характеризуются наличием в их цитоплазме терминальной нуклеотидилтрансферазы (ТдТ) (ДНК-полимеразы), обеспечивающей встраивание дополнительных нуклеотидов в сегменты ДНК, кодирующие переменные участки Т-клеточного рецептора. Созревающие кортикальные тимоциты вначале экспрессируют маркер CD-1, специфичный только для тимоцитов коркового слоя, затем – постоянный маркер зрелых Т-клеток CD2. Далее, по мере созревания, тимоциты экспрессируют маркер, специфичный для клеток воспаления /хелперов – CD4 и маркер, специфичный для цитотоксических клеток – CD8. Затем клетки начинают экспрессировать Т-клеточный рецептор (ТКР), соединенный с комплексом  $T_3$  (CD3). После перемещения клеток из коркового вещества тимуса в мозговое вещество часть клеток экспрессирует молекулы только CD4, а другая часть клеток – только CD8. В итоге происходит разделение всей популя-

ции тимоцитов на 2 фенотипа: клетки, экспрессирующие маркеры CD4 и клетки, экспрессирующие маркеры CD8. Таким образом, появляется два типа клеток: один, имеющий фенотип CD2<sup>+</sup>, ТКР<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, обладающий индукторными-хелперными свойствами и второй, имеющий фенотип CD2<sup>+</sup>, ТКР<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, обладающий цитотоксическими свойствами. Вопрос о формировании в тимусе отдельной линии клеток – Т-супрессоров, обладающих собственными фенотипическими маркерами, до сих пор остается открытым.

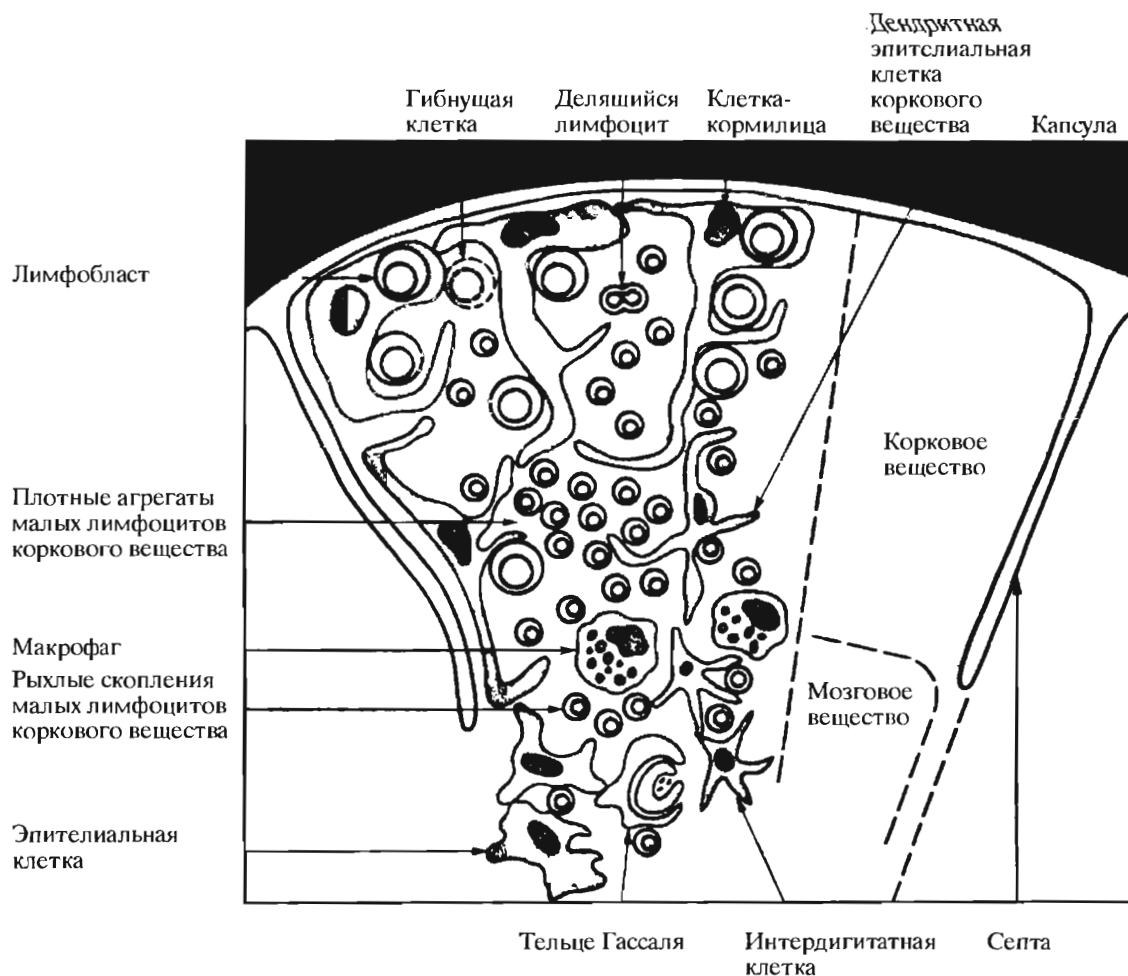


Рис. 6-8. Клеточное строение доли тимуса

Антигены главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) на Т-клетках экспрессируются, начиная со стадии протимоцита. В процессе появления Т-клеток со специфическими свойствами (клеток индукторов/хелперов и цитотоксических клеток) тимоциты теряют маркеры TdT и CD1, которые содержат только незрелые Т-клетки - тимоциты коркового слоя тимуса.

Маркеры, появляющиеся в процессе дифференцировки лимфоцитов, получили название дифференцировочных маркеров (CD) (cluster of differentiation) или дифференцировочных антигенов.

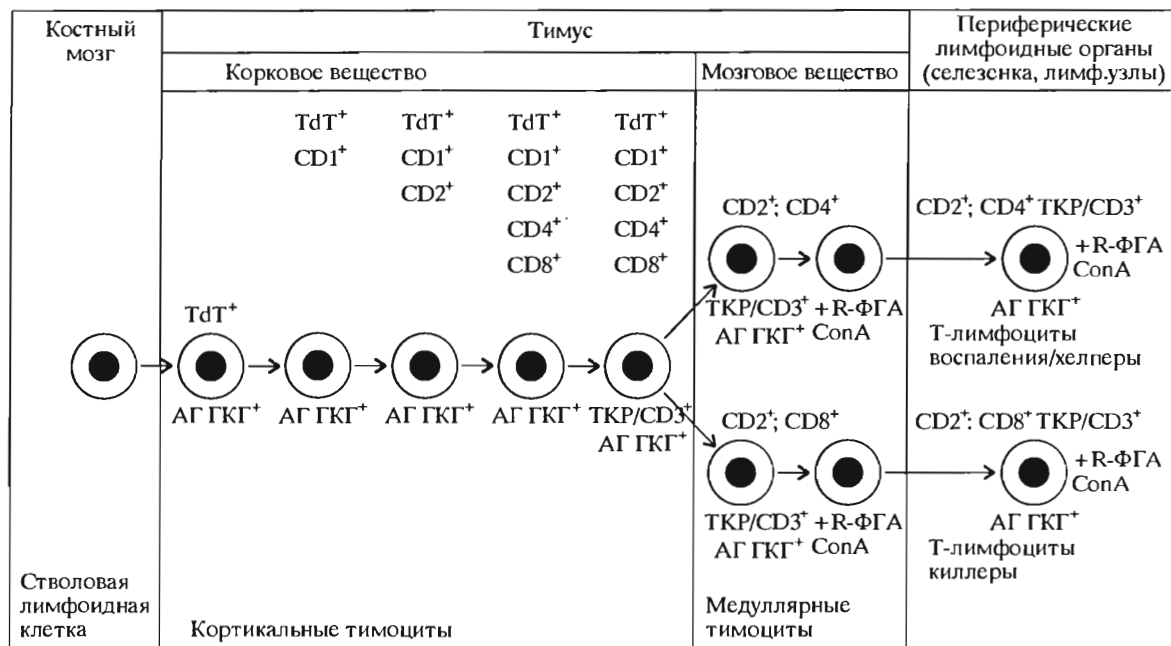


Рис. 6-9. Морфогенез Т-лимфоцитов  
(Этапы антигеннезависимой дифференцировки Т-клеток в тимусе)

По мере созревания Т-клеток в тимусе они приобретают рецепторы к митогенам и способность отвечать на ФГА и Кон-А бласттрансформацией.

#### Реорганизация генов Т-клеточного рецептора.

На поздних стадиях протимоцита и ранних стадиях развития Т-клеток происходит реаранжировка генов, кодирующих антиген-распознающие рецепторы Т-клеток, в результате которой появляются Т-клетки с рецепторами разной специфичности. Как известно, ТКР состоит из  $\alpha$ - и  $\beta$ -полипептидных цепей (Рис. 6-10; 6-11; 6-12)

Организация генов, кодирующих ТКР, в основном гомологична той, которая известна для L- и H-цепей иммуноглобулинов.

Синтез  $\alpha$ -цепи контролируется V-, J- и C-сегментами,  $\beta$ -цепи – V-, D-, J- и C-сегментами. В геноме Т-клеток для  $\alpha$ -цепи имеется более 100 V-геномов и 50 J-геномов. Константная область  $\alpha$ -цепи контролируется C-геномом, включающим отдельные экзоны для C-домена, шарнира и один общий экзон для трансмембранной и хвостовой частей молекулы.

Для  $\beta$ -цепи в геноме клеток имеется 30 V-генов, и два кластера DJC. Каждый кластер включает один D- и шесть J-генных сегментов. Функциональные различия между кластерами не известны. C-ген для константной области  $\beta$ -цепи включает четыре экзона для константного, шарнирного, трансмембранного и хвостового участков цепи.

Процесс образования структурного комплексного гена для  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи включает механизмы рекомбинации, транскрипции и сплайсинга.

Этот процесс представляется следующим (Рис. 6-10.). На первом этапе реорганизации генов происходит объединение одного из двух D-сегментов с одним из двенадцати J-сегментов гена, кодирующего  $\beta$ -цепь ТКР. В дальнейшем наблюдается слияние одного из 30 V-генов с DJ и присоединение C-сегмента с образованием комплексного гена VDJC, что приводит к синтезу полноценной  $\beta$ -цепи. На этом этапе синтезируемая  $\beta$ -цепь остается в цитоплазме тимоцитов и фенотип клеток еще не отличим от клеток предыдущих этапов развития ( $CD4^+$ ,  $CD8^+$ , ТКР/CD3 $^-$ ). На втором этапе происходит реорганизация генов, кодирующих  $\alpha$ -цепь ТКР. Процесс начинается с умеренной экспрессии на поверхности клетки  $\beta$ -цепи в комплексе с молекулами CD3, а также выхода на клеточную поверхность CD4 и CD8.

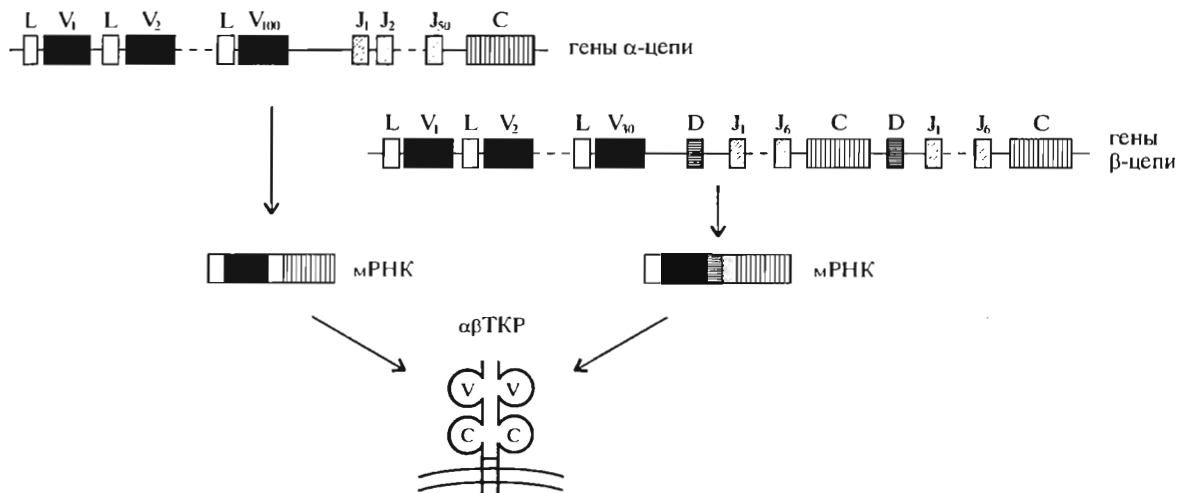


Рис. 6-10. Организация генов, контролирующих  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи T-клеточного рецептора

Эти внутриклеточные события сопряжены с переходом тимоцитов из субкапсулярной области во внутренний слой коркового вещества. Фенотип клеток приобретает вид –  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $\beta$ ТКР $^+$ , CD3 $^+$ . Реорганизация генов  $\alpha$ -цепи протекает аналогично процессу реорганизации генов  $\beta$ -цепи и также заканчивается образованием комплексного гена VJС. По окончании второго этапа все тимоциты начинают умеренную экспрессию функционально полноценного  $\alpha\beta$ ТКР. Фенотип таких клеток приобретает вид  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $\alpha\beta$ ТКР $^+$ , CD3 $^+$  (Табл. 6-1). Дальнейшее развитие клеток происходит в медуллярной области тимуса. Следует заметить, что на ранней стадии эмбрионального развития, а также в некоторых органах (кишечнике) Т-лимфоциты могут иметь ТКР, образованный  $\gamma\delta$ -цепями. Такой ТКР способен распознавать другие антигены по сравнению с  $\alpha\beta$  ТКР Т-лимфоцитов. Следует также отметить, что с учетом всех возможных комбинаций  $\alpha$ - и  $\beta$ - цепей общее число различающихся молекул ТКР на лимфоцитах может составлять величину  $10^{10}$ . Процесс кодирования ТКР и его экспрессии, а также молекул CD2, CD3, CD4, CD8 на поверхности Т-лимфоцитов приведен на рисунке 6-11.



Таблица 6-1. Этапы реорганизации генов  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей Т-клеточного рецептора

Этап	Характер реорганизации	Фенотип тимоцитов	Область тимуса
1	Нативный геном	CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup> $\alpha\beta$ TKP <sup>-</sup>	субкапсула
2	Соединение DJ	CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup> $\alpha\beta$ TKP <sup>-</sup>	субкапсула
3	Завершение реорганизации генов $\beta$ -цепи	CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup> $\alpha\beta$ TKP <sup>-</sup> ( $\beta$ -цепь в цитоплазме)	субкапсула
4	Начало реорганизации генов $\alpha$ -цепи	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> $\beta$ TKP <sup>±</sup>	промежуточная зона между субкапсулой и корой; кора
5	Завершение реорганизации генов $\alpha$ -цепи	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> $\alpha\beta$ TKP <sup>±</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> $\alpha\beta$ TKP <sup>+</sup>	кора; кортикомедулярное соединение

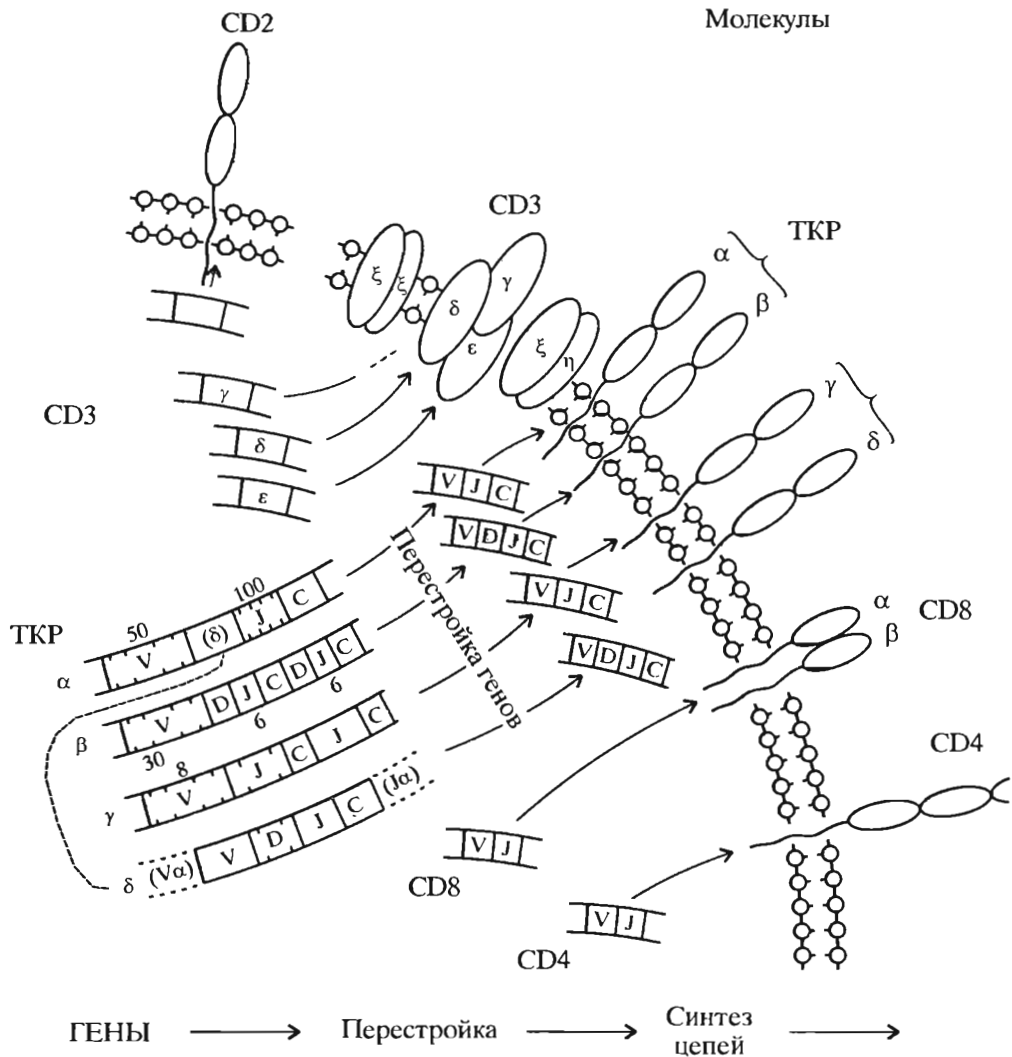


Рис. 6-11. Т-клеточный рецептор, синтез и экспрессия на клеточной мембране

### Строение антигенраспознающего рецептора Т-клеток (ТКР) и молекул CD3, CD4 и CD8

Антигенный Т-клеточный рецептор представляет собой гетеродимер, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -полипептидных цепей, связанных между собой дисульфидными связями (Рис. 6-12). Каждая цепь имеет надмембранную, трансмембранную область и цитоплазматический хвост. Надмембранная область каждой цепи состоит из варибельного и константного доменов. Варибельные участки  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей формируют специфический антигенраспознающий участок рецептора Т-клеток. У различных категорий Т-клеток структура ТКР однотипна.

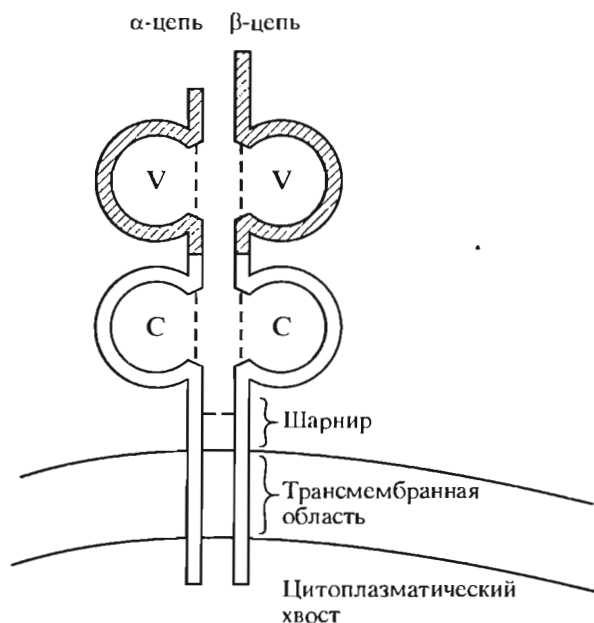


Рис. 6-12. Структура антигенраспознающего рецептора Т-клеток

Каждая функционально зрелая Т-клетка имеет около  $3 \times 10^4$  ТКР. ТКР, в отличие от иммуноглобулинового рецептора В-клеток, одновалентен и не секретируется во внеклеточное пространство. Особенностью рецептора является его способность распознавать антигенный пептид в комплексе с молекулами ГКГ.

Тесно с Т-клеточным рецептором сцеплен комплекс CD3, включающий пять белков: три белка –  $CD3_\gamma$ ,  $CD3_\sigma$ ,  $CD3_\epsilon$ , представленных на клеточной поверхности, и 2 цитоплазматических белка –  $CD3_\zeta$  и  $CD3_\eta$  (Рис. 6-13).

Белки  $CD3_\gamma$ ,  $CD3_\sigma$  и  $CD3_\epsilon$  экспрессируются на клеточной поверхности в виде гетеродимеров  $CD3_{\sigma\gamma}$  и  $CD3_{\sigma\epsilon}$ . Их связь с ТКР осуществляется посредством электростатического притяжения. Пептиды  $CD3_\zeta$  и  $CD3_\eta$  входят в состав комплекса CD3 в виде димеров  $\zeta\zeta$  или  $\zeta\eta$ . Все белки CD3, помимо тесной сцепленности с ТКР, имеют прямую связь с цитоплазматическими белками – трансдукторами, ответственными за трансмиссию сигнала.

Основной функцией белков CD3 является передача активационного сигнала с ТКР внутрь клетки и транспорт вновь синтезированного ТКР к клеточной поверхности. В передаче сигнала с Т-клеточного рецептора задействованы как минимум 2 внутри-

клеточных процесса с участием тирозинкиназы и фосфолипазы С, которые в конечном итоге приводят к пролиферации клетки и продукции ею цитокинов.

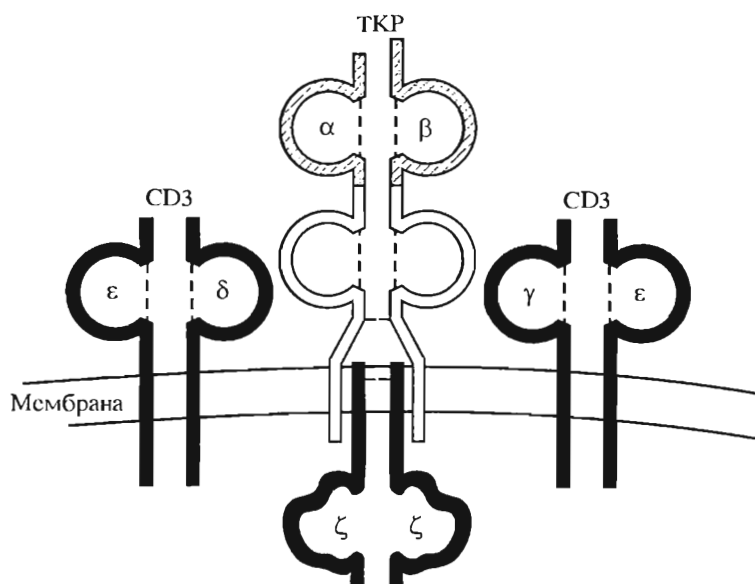


Рис. 6-13. Строение T-клеточного антигенраспознающего комплекса (В.Г. Галактионов, 1998)

В активации T-клеток, распознавших антиген, существенную роль играют CD4 и CD8 молекулы. CD4 представляют собой одноцепочную молекулу, состоящую из четырех иммуноглобулиноподобных доменов (рис. 6-14). Домены  $D_1$  и  $D_2$  а также  $D_3$  и  $D_4$  образуют между собой парные плотноупакованные, жесткие структуры. Эти пары соединены гибким шарнирным участком. Хвостовая часть молекулы CD4 сцеплена с цитоплазматическими белками-трансдукторами. На клеточной поверхности ТКР и CD4 представлены независимо друг от друга. Их встреча происходит в процессе распознавания антигена. В то время, как ТКР взаимодействует с АГ, представленным на АПК, CD4 связывается с молекулами II класса ГКГ этой клетки. Взаимодействие происходит между  $\beta_2$ -доменом молекулы II класса и  $D_1$ -доменом CD4. Также предполагается включение в этот процесс  $D_2$ -домена молекулы CD4. Сигнал с этого корецептора необходим для активации T-клеток индукторов/хелперов.

Сходную с CD4 функцию выполняют молекулы CD8, экспрессированные на T-цитотоксических клетках. CD8 представляет собой гетеродимер, каждая цепь которого состоит из одного иммуноглобулиноподобного домена  $H_1$ , и длинного, связанного с мембраной полипептидного участка (Рис. 6-15).

CD8, как и CD4, представлены на клеточной мембране независимо от других рецепторных молекул. Его функция корецептора реализуется в процессе распознавания T-цитотоксическими клетками антигена. После взаимодействия ТКР с антигенным лигандом, представленным на АПК, происходит контакт  $\alpha$ - и  $\beta$ -доменов CD8 с  $\alpha_3$ -доменом молекулы I класса ГКГ. В результате этого взаимодействия формируется сигнал, необходимый для активации T-цитотоксических клеток.

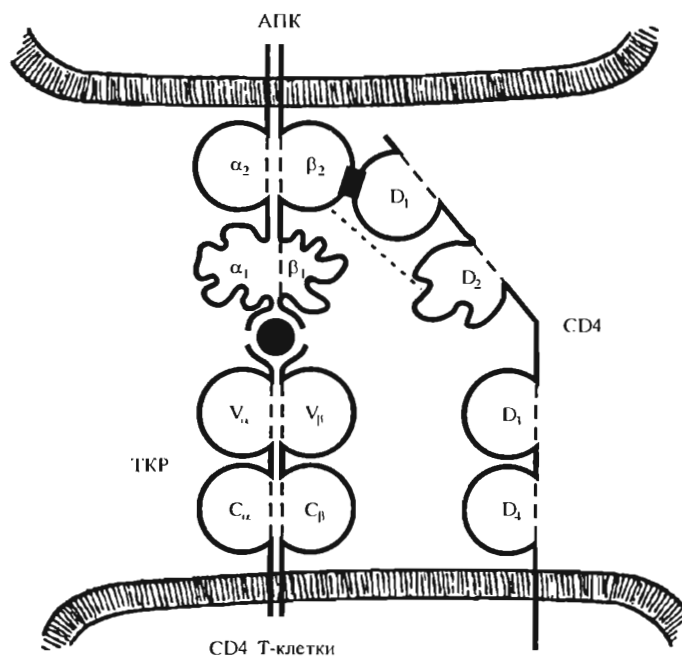


Рис. 6-14. Распознавание CD4 T-клетками комплекса пептид: молекула ГКГ II класса (В.Г. Галактионов, 1998)

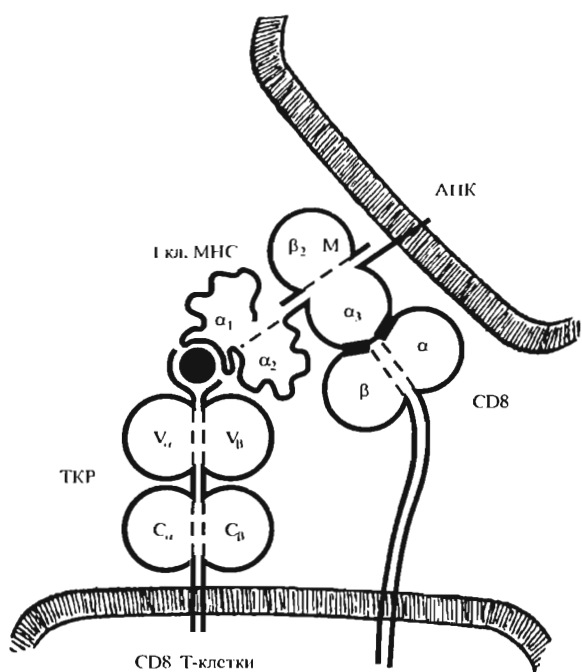


Рис. 6-15. Распознавание цитотоксическими клетками (CD8 T-клетками) комплекса пептид: молекула ГКГ I класса (В.Г. Галактионов, 1998)

### Селекция Т-клеток в тимусе.

В тимусе параллельно с процессом созревания Т-клеток происходит отбор клоноспецифических лимфоцитов, способных распознавать собственные молекулы ГКГ. Следует помнить, что только в комплексе с этими антигенами Т-лимфоциты распознают чужеродные пептиды. Отбор таких клонов происходит, благодаря включению в процесс механизма положительной селекции клеток (Рис. 6-16). Так, среди множества клонов, формирующихся в тимусе, появляются такие, которые несут рецепторы к собственным молекулам I и II класса ГКГ и клоны, не обладающие такими рецепторами. Тимоциты, несущие рецепторы к АГ - ГКГ, в результате взаимодействия с соответствующими молекулами, которые обильно экспрессированы на эпителиоцитах и макрофагах тимуса, получают активационный импульс для своей дальнейшей дифференцировки, а тимоциты, не обладающие этим типом рецептора, не получая такого сигнала, подвергаются апоптозу и погибают в тимусе. В ходе этого процесса клетки, распознавшие молекулу ГКГ класса I, теряют CD4 и сохраняют CD8, а клетки, распознавшие ГКГ класса II, сохраняют CD4 и теряют CD8. Таким образом, в тимусе формируется две субпопуляции Т-лимфоцитов.

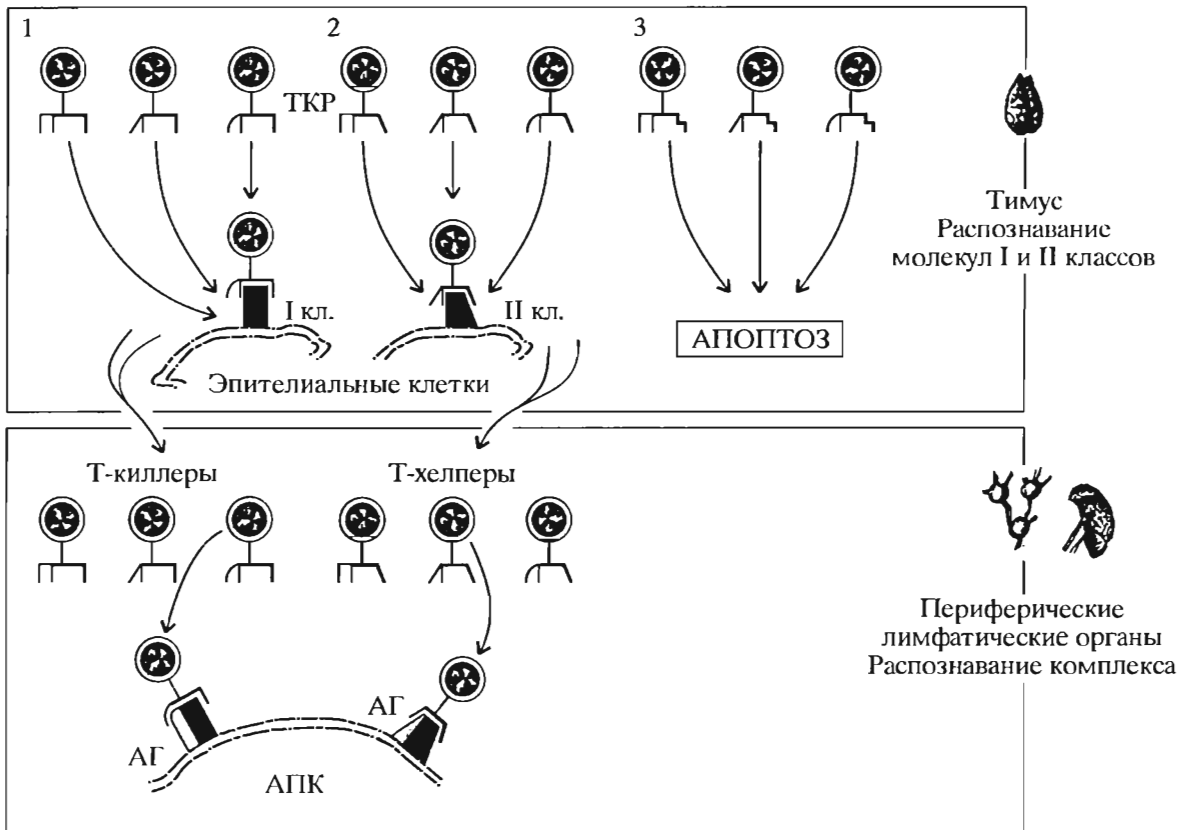


Рис. 6-16. Положительная селекция в тимусе клеток, способных распознавать собственные молекулы главного комплекса гистосовместимости (В.Г. Галактионов)

В процессе развития в тимусе происходит элиминация Т-клеток, способных взаимодействовать с АГ собственных тканей. В данном случае включаются механизмы отрицательной селекции клеток (Рис. 6-17). Тимоциты, несущие рецепторы, способные распознавать собственные антигены в комплексе с молекулами ГКГ, в результате взаимодействия с ними подвергаются апоптозу, что приводит к элиминации соответствующего клона аутореактивных Т-лимфоцитов.

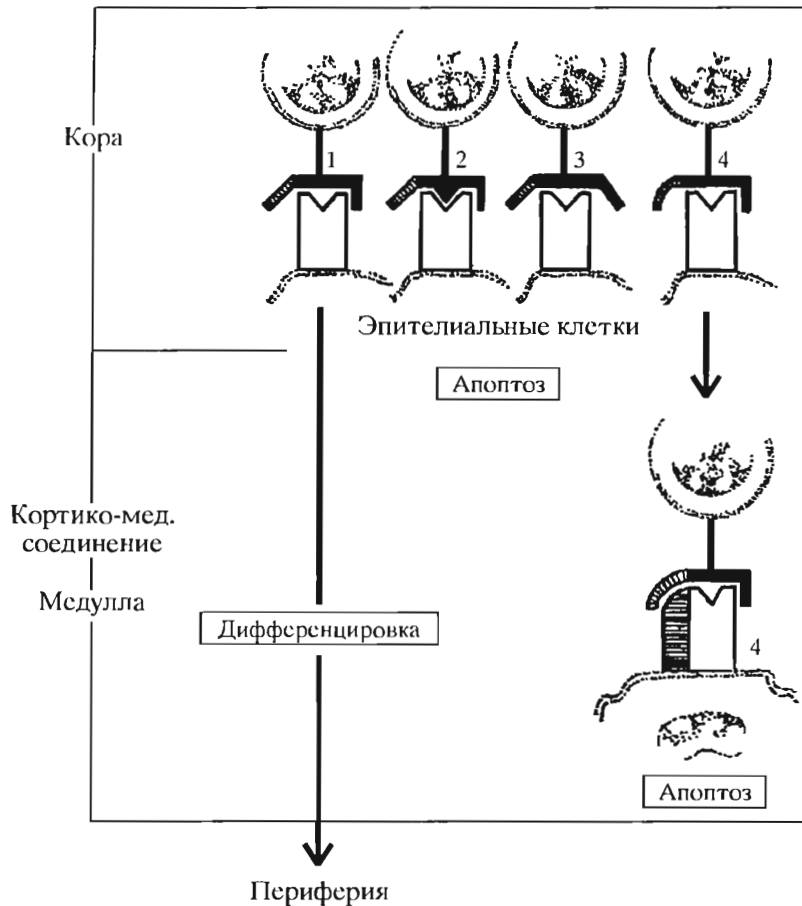


Рис. 6-17. Положительная и отрицательная селекция клеток в тимусе (В.Г. Галактионов)  
 1, 2, 3, 4 – Т-клеточные рецепторы разной степени аффинности по отношению к молекулам МНС. Умеренная степень сродства ТКР к молекулам МНС (1) определяет начало дифференцировки отдельного клона, который по завершению процесса созревания мигрирует на периферию (пример положительной селекции). Очень высокая и очень низкая степень аффинности ТКР или полное отсутствие такой аффинности ТКР определяют гибель клеток через процесс апоптоза (2, 3). Клетки с ТКР, имеющие оптимальную аффинность по отношению к молекулам МНС, но при этом способные к распознаванию аутоантигена, комплексированного с молекулами I или II классов, также подвергаются апоптозу (пример отрицательной селекции).

Ежедневно в тимусе вырабатывается порядка  $30 \times 10^7$ - $47 \times 10^7$  клеток. Большая часть из них (95%) гибнет в органе и только небольшое количество клеток продолжает своё дальнейшее развитие.

Клетки, прошедшие полную программу развития в тимусе и выдержавшие условия отбора на специфичность, покидают орган и мигрируют в периферическую лимфоидную ткань.

В итоге, в тимусе продуцируются две категории наивных антигенреактивных клеток: Т-лимфоциты воспаления/хелперы ( $CD4^+$ ,  $T_H0$ ) (которые на периферии под влиянием АГ трансформируются в Т-лимфоциты хелперы гуморального иммунитета ( $T_H2$ ) и Т-хелперы клеточного иммунитета ( $T_H1$ )) и Т-цитотоксические лимфоциты ( $CD8^+$ ).

#### Миграция Т-лимфоцитов на периферию

Процесс миграции тимуспроизводных клеток в периферические лимфоидные органы контролируется адгезивными молекулами, которые находятся на поверхности как Т-лимфоцитов, так и на клетках тех органов, которые они заселяют. Семейство адгезивных молекул представлено: селектинами, интегринами, адгезинами суперсемейства иммуноглобулинов, муциноподобными молекулами (Табл. 6-2). Процесс заселения Т-зон лимфоидных органов и тканей включает взаимодействие Т-лимфоцитов с эндотелием посткапиллярных венул и прохождение их через эндотелий в паренхиму органа (Рис. 6-18). На первом этапе в процесс включаются L-селектины Т-клеток и муциноподобные адрессины CD34 и GlyCAM1 эндотелия сосудов, лимфоидных органов и MAdCAM-1 эндотелия венул лимфоидной ткани слизистой. Взаимодействия между этими структурами обеспечивает специфический хоминг Т-клеток.

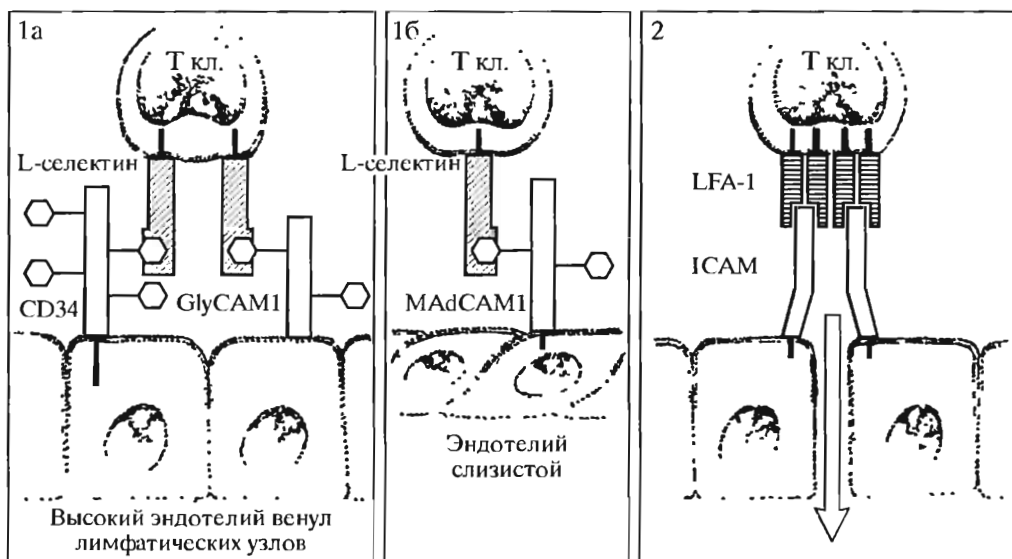


Рис. 6-18. Заселение Т-клетками периферических лимфоидных органов с помощью адгезивных молекул (В.Г. Галактионов)

Таблица 6-2. Адгезивные молекулы, участвующие в иммунных процессах

Наименование	Экспрессия на клетках и тканях	Лиганды	Свойства
<b>Селектины:</b>			инициация взаимодействия лейкоцитов с эндотелием в результате связывания углеводов
L-селектин (MEL-14, CD62L)	неактивированные лимфоциты, клетки памяти, нейтрофилы, моноциты, эозинофилы	GlyCAM-1, CD34, MAdCAM-1	
P-селектин (PADGEM, CD62P)	активированные клетки эндотелия	сивалил Левиса	
E-селектин (ELAM-1, CD62E)	активированные клетки эндотелия	сивалил Левиса	
<b>Муцин-подобные адрессины сосудов:</b>			инициация взаимодействия лейкоцитов с эндотелиальными клетками в результате связывания L-селектина
CD34	клетки эндотелия	L-селектин	
GlyCAM-1	высокий эндотелий венул	L-селектин	
MAdCAM-1	венулы лимфоидной ткани слизистой	L-селектин, VLA-4	
<b>Интегрины:</b>			связывание с клеточными адгезивными молекулами и экстрацеллюлярным матриксом
$\alpha_1\beta_2$ (LFA-1, CD11a/CD18)	лимфоциты	разные ICAM	
$\alpha_M\beta_2$ (Mac-1, CR3, CD11b/CD18)	макрофаги	разные ICAM, iC3b	
$\alpha_X\beta_2$ (CR4, p150,95, CD11c/CD18)	дендритные клетки, макрофаги	iC3b	
$\alpha_4\beta_1$ (VLA-4, LPAM-1, CD49d/CD29)	лимфоциты, моноциты	VCAM-1	
$\alpha_5\beta_1$ (VLA-5, CD49d/CD29)	T-клетки	фибронектин	
$\alpha_4\beta_7$ (LPAM-2)	B-клетки	MAdCAM-1	
<b>Члены суперсемейства иммуноглобулинов:</b>			разнообразная роль в клеточной адгезии; мишень для интегринов
CD2 (LFA-2)	T-клетки	LFA-3	
ICAM-1 (CD54)	активированные сосуды, лимфоциты	LFA-1	
ICAM-2(CD102)	сосуды в состоянии покоя	LFA-1	
ICAM-3 (CD50)	антигенпрезентирующие клетки	LFA-1	
LFA-3(CD58)	лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки	CD-2	
VCAM-1 (CD106)	активированные клетки эндотелия	VLA-4	



Прохождение Т-клеток через эндотелиальный барьер сосудов осуществляется при помощи интегринов LFA-1, VLA-4 и VLA-5, экспрессированных на лимфоцитах. Их взаимодействие с молекулами ICAM-1 и -2, VCAM-1, представленных на эндотелии сосудов органов и тканей, обеспечивает миграцию клеток в паренхиму органа.

#### *Цитокинопродуцирующая активность Т-лимфоцитов*

Т-лимфоциты являются активными продуцентами цитокинов. Большинство из них продуцируется при антигенной и митогенной стимуляции Т-клеток, некоторые из них продуцируются наивными Т-клетками (Табл. 6-3).

Таблица 6-3. Цитокины, продуцируемые различными субпопуляциями Т-клеток

Субпопуляция Т-клеток	Цитокины	Функциональная активность
Т <sub>H0</sub>	интерлейкин-2 (ИЛ-2)	стимуляция роста Т-клеток, В-клеток, НК-клеток
	интерлейкин-4 (ИЛ-4)	активация В-клеток, усиление продукции IgG <sub>1</sub> и IgE, усиление экспрессии молекул II класса МНС, стимуляция роста Т-клеток
	интерферон-γ (ИФН-γ)	активация макрофагов, усиление экспрессии молекул МНС
Т <sub>H1</sub>	интерлейкин-3 (ИЛ-3)	ростовой фактор для многих гемопоэтических клеток
	гранулоцитарномacroфагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ)	стимуляция роста и дифференцировки гранулоцитарной и моноцитарной линий развития клеток
	интерлейкин-2	см. выше
	интерферон-γ	см. выше
	фактор некроза опухолей-β (ФНО-β; лимфотоксин)	киллинг клеток, активация эндотелиальных клеток, макрофагов
Т <sub>H2</sub>	интерлейкин-3	см. выше
	интерлейкин-5 (ИЛ-5)	стимуляция роста и дифференцировки эозинофилов, дифференцировки IgA - секретирующих В-клеток
	интерлейкин-6 (ИЛ-6)	стимуляция роста и дифференцировки В-клеток, индукция КСФ, костимуляция Т-клеток, участие в реакции острой фазы воспаления
	интерлейкин-10 (ИЛ-10)	усиление экспрессии на клетках молекул II класса МНС, подавление продукции цитокинов Т <sub>H1</sub>

Цитокины, продуцируемые Т-лимфоцитами, обеспечивают структурное и функциональное единство иммунной системы и её клеточных элементов, связь иммунной

системы с другими регуляторными системами организма, являются регуляторами иммунных реакций. Цитокины выступают в роли факторов, контролирующих и регулирующих процессы активации, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, активно участвуют в воспалительных реакциях, элиминации чужеродных клеток.

### III. Развитие В-лимфоцитов в костном мозге (морфогенез В-лимфоцитов).

Развитие В-лимфоцитов в течение всего постэмбрионального периода протекает в костном мозге. Под воздействием клеточного костномозгового микроокружения и гуморальных факторов костного мозга из стволовой лимфоидной клетки формируются В-лимфоциты (Рис. 6-19).

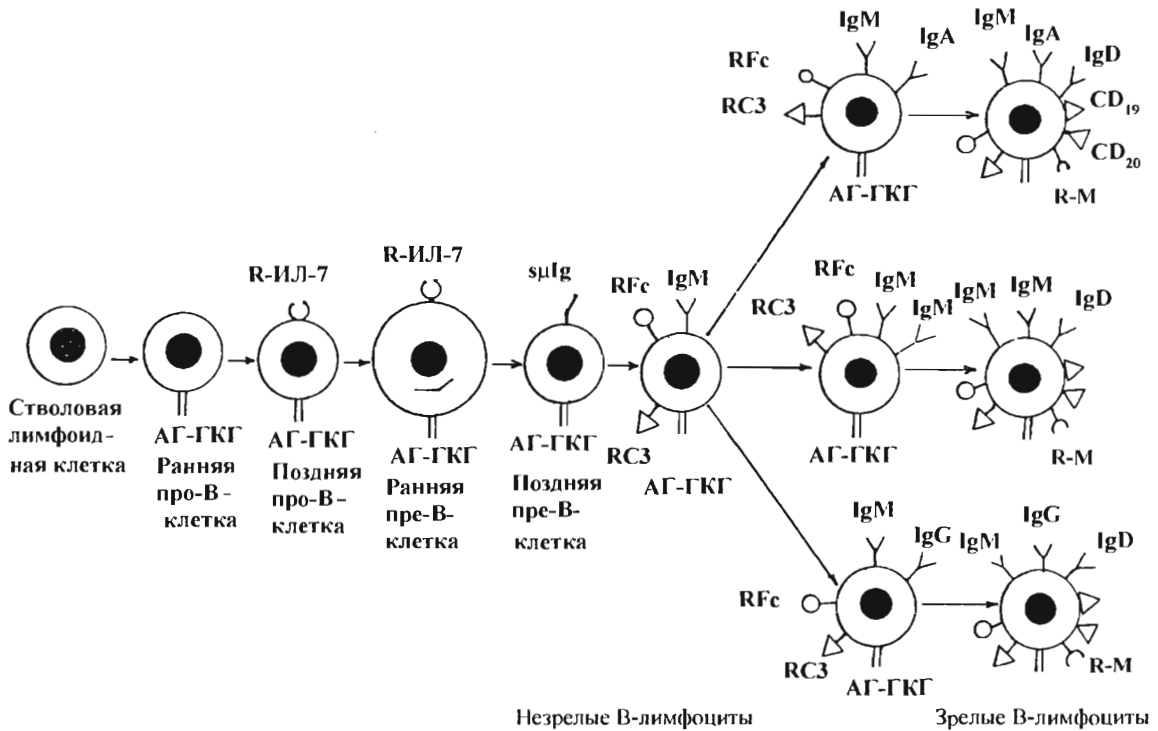


Рис. 6-19. Морфогенез В-лимфоцитов (этапы антигеннезависимой дифференцировки В-лимфоцитов в костном мозге)

Ранние этапы развития В-лимфоцитов зависят от прямого контактного взаимодействия со стромальными элементами. Более поздние этапы развития В-лимфоцитов протекают под воздействием гуморальных факторов костного мозга. Взаимодействие наиболее ранних предшественников В-клеток (ранних про-В-лимфоцитов) со стромальными элементами осуществляется с помощью поверхностных адгезивных молекул CD44, c-kit и SCF (Рис. 6-20). В результате этих контактов происходит усиление пролиферации В-лимфоцитов и переход их на следующую стадию развития – поздних про-В-клеток. На поверхности поздних про-В-клеток экспрессируется рецептор к ИЛ-7. Под

влиянием ИЛ-7, продуцируемого стромальными элементами, про-В-лимфоциты пролиферируют и дифференцируются в ранние пре-В-клетки, характеризующиеся наличием в их цитоплазме  $\mu$ -полипептидной цепи иммуноглобулина. Эти клетки имеют морфологию крупных лимфоидных клеток. В дальнейшем эти клетки трансформируются в малые пре-В-лимфоциты, у некоторых из которых в цитоплазме помимо  $\mu$ -тяжелой полипептидной цепи выявляются легкие цепи иммуноглобулинов. На следующей стадии развития В-лимфоцитов происходит экспрессия поверхностных мономерных иммуноглобулинов М. Эти структуры и являются антиген-распознающими рецепторами В-клеток. Антигенная специфичность рецепторов генетически детерминирована. На последующем этапе развития В-лимфоцитов происходит ориентация клеток на синтез антител определенного класса. Появляются В-лимфоциты, которые экспрессируют наряду с IgM молекулы класса IgA или IgG.

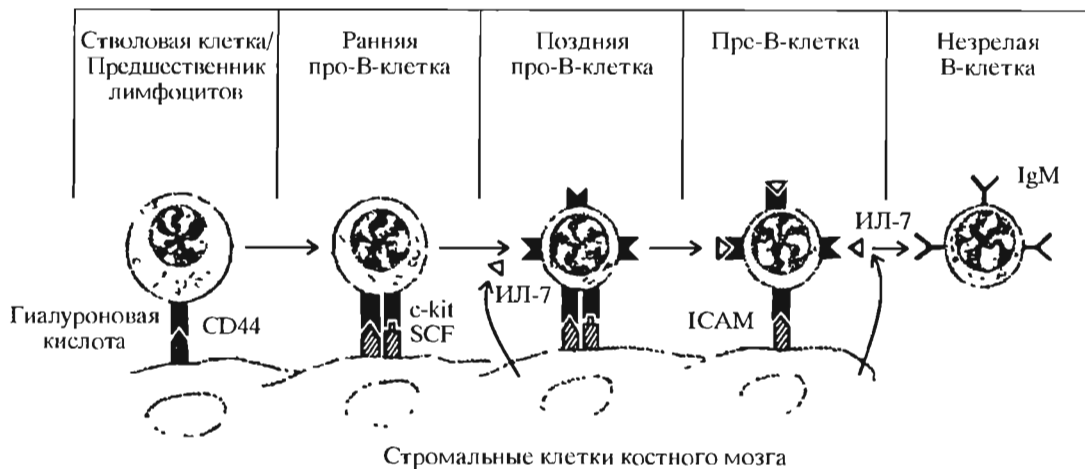


Рис. 6-20 Дифференцировки В-клеток в костном мозге

Далее происходит экспрессия на клетках IgD. С экспрессией на лимфоцитах иммуноглобулинов D завершается этап антигеннезависимого созревания В-клеток. Таким образом, на зрелых В-лимфоцитах поверхностные Ig-молекулы могут быть представлены следующими классами: 1) IgM, IgD; 2) IgM, IgA, IgD; 3) IgM, IgG, IgD. При этом все иммуноглобулины, представленные на одной В-клетке, имеют одинаковый идиотип, так как кодируются одними и теми же генами  $V_H$  и  $V_L$ .

Экспрессия молекул ГКГ на В-лимфоцитах наблюдается, начиная со стадии про-В-клеток. Эти антигены экспрессированы на всех зрелых В-клетках. Рецепторы к С3 компоненту комплемента (RC3b) и Fc-фрагменту Ig(RFc) впервые обнаруживаются в небольшом количестве на незрелых В-клетках. На зрелых клетках эти молекулы имеют большую плотность и легко выявляются. Количество этих рецепторов на зрелых клетках составляет около  $10^5$  молекул.

Зрелые В-лимфоциты характеризуются наличием поверхностного IgD, высокой плотностью рецепторов к С3 компоненту комплемента и Fc-фрагменту Ig, способностью

трансформироваться в бластные формы под влиянием В-митогенов (ЛПС, PWM) и способностью трансформироваться под влиянием антигенов в антителообразующие клетки.

### Реорганизация генов, кодирующих В-клеточный рецептор и структуру иммуноглобулинов

В ходе развития В-клеток в костном мозге происходит реорганизация генов, кодирующих синтез тяжелой и легкой цепей иммуноглобулинов. В результате такой реорганизации каждая клетка программируется на синтез антигенраспознающих рецепторов и иммуноглобулинов (антител) одной специфичности из множества возможных.

Первоначально вся информация о структуре АТ и его специфичности находится в ДНК оплодотворенной яйцеклетки, а в дальнейшем, с развитием у организма лимфомиелоидной ткани, перемещается в стволовые кроветворные клетки, где и хранится в течение всей жизни. Генетическая информация, необходимая для синтеза АТ, составляет величину порядка нескольких тысяч пар нуклеотидов.

Синтез молекулы иммуноглобулина кодируется тремя кластерами структурных генов. Синтез легких цепей иммуноглобулинов кодируется двумя отдельными кластерами генов:  $VJ C_{\lambda}$  и  $VJ C_{\kappa}$ . Синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов всех классов и подклассов кодируется отдельным кластером генов:  $VDJ C_{\mu} C_{\delta} C_{\gamma 3} C_{\gamma 1} C_{\gamma 2} C_{\gamma 4} C_{\epsilon} C_{\alpha 1} C_{\alpha 2}$ .

Структурные гены  $VJ C_{\kappa}$ , ответственные за синтез легкой цепи типа  $\kappa$ , включают 250  $V_{\kappa}$ -генов, каждый из которых кодирует 94–95 аминокислотных остатков  $V_{\kappa}$ -домена; пять J-генов, один из которых функционально неактивен, и один  $C_{\kappa}$ -ген, кодирующий константный регион легкой цепи (Рис 6-21).

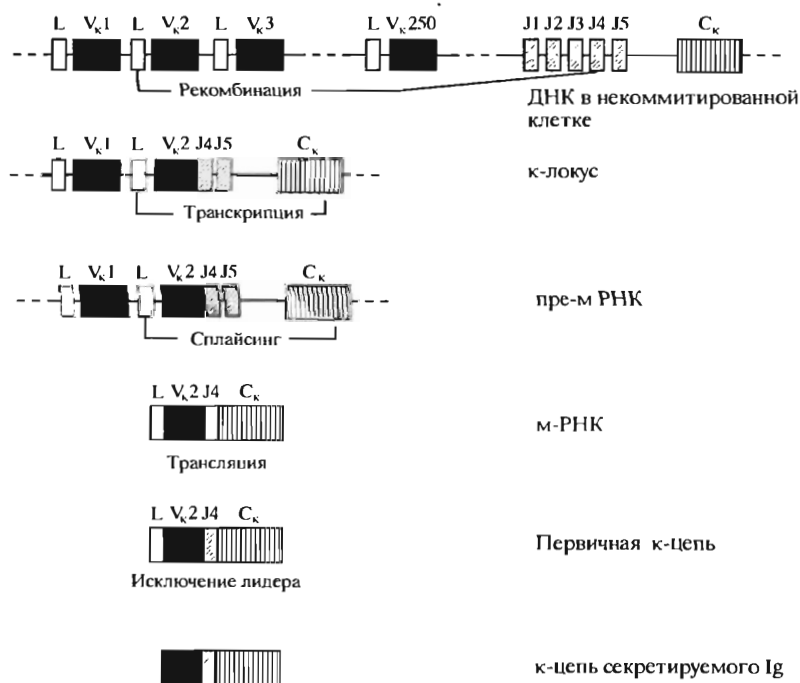


Рис. 6-21. Рекомбинация генов, кодирующих  $\kappa$ -цепь иммуноглобулинов

Структурные гены  $VJ C_\lambda$ , ответственные за синтез легкой цепи типа  $\lambda$  представлены двумя локусами, каждый из которых содержит один  $V_\lambda$ -ген и по два  $J_\lambda$ - и  $C_\lambda$ -гена (Рис. 6-22). Гены  $J_{\lambda 4}$  и  $C_{\lambda 4}$  функционально неактивны.

V- и J-гены кодируют переменную область L-цепи Ig. C-гены кодируют константную область L-цепи.

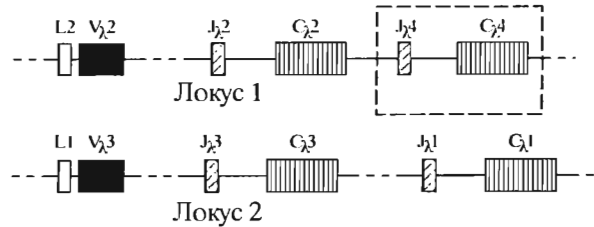


Рис. 6-22. Геномная организация генов, кодирующих  $\lambda$ -цепь иммуноглобулинов

Кластер генов, кодирующий H-цепь иммуноглобулина, включает 500  $V_H$ -генов, 15  $D_H$ -генов, 4  $J_H$ -гена и 9 вариантов C-генов в количестве, соответствующем числу классов и подклассов иммуноглобулинов (Рис 6-23). Расположение  $C_H$ -генов в кластере имеет строгую последовательность –  $C_\mu C_\delta C_{\gamma 3} C_{\gamma 1} C_{\gamma 2} C_{\gamma 4} C_\epsilon C_{\alpha 1} C_{\alpha 2}$ .

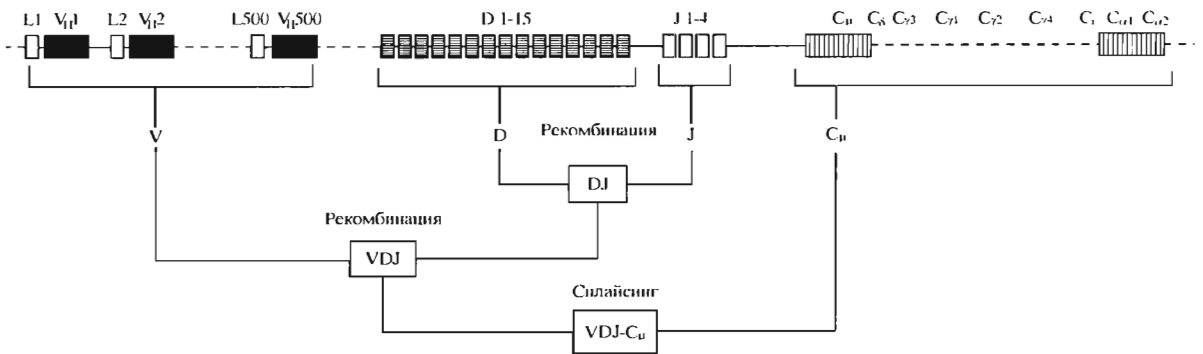


Рис. 6-23. Рекомбинация генов, кодирующих тяжёлые цепи иммуноглобулинов

Между отдельными  $C_H$ -генами располагаются некодирующие участки и S-участки (Switch – участки переключения) (Рис. 6-24). Каждый  $C_H$ -ген состоит из 3-4 экзонов (кодирующих последовательностей), число которых четко соответствует числу доменов константной части H-цепи. Гены  $C_\mu$  и  $C_\epsilon$  имеют 4 экзона, а  $C_\gamma$ ,  $C_\alpha$  и  $C_\delta$  – 3 экзона. Экзоны разделены интронами (некодирующими участками). Гены V, D и J кодируют переменную область H-цепи Ig.

Гены C кодируют константные области H-цепей. При этом каждый экзон кодирует свой константный домен H-цепи.

Структурные гены, кодирующие синтез иммуноглобулиновой молекулы в стволовой лимфоидной клетке, располагаются на большом расстоянии друг от друга и находятся в неактивной форме. В процессе созревания клеток происходит сближение и реа-

ранжировка структурных генов с образованием активного комплексного гена, который в дальнейшем и кодирует синтез иммуноглобулиновой молекулы. Процесс реорганизации генетического материала и формирование структурных кластеров генов для лёгких цепей и тяжелой цепи имеет общие закономерности. Первыми в процесс реорганизации вступают гены тяжелых цепей (Рис. 6-23). На этапе ранних про-В-клеток начинается слияние путём рекомбинации произвольно отобранного одного из 15 D-генов с одним из 4 J-генов (например,  $D_2J_3$ ) (Рис. 6-23). На следующем этапе – этапе поздних про-В-клеток – реорганизованный ген DJ ( $D_2J_3$ ) объединяется с одним из 500  $V_H$ -генов с образованием комплексного гена VDJ ( $V_{251}D_2J_3$ ). Далее происходит слияние VDJ-гена и  $C_\mu$ -гена с образованием функционально активного структурного гена  $VDJ_{C_\mu}$  ( $V_{251}D_2J_3C_\mu$ ). Этот процесс завершается на этапе пре-В-клеток и характеризуется синтезом  $\mu$ -цепей и их экспрессией на поверхности клетки.

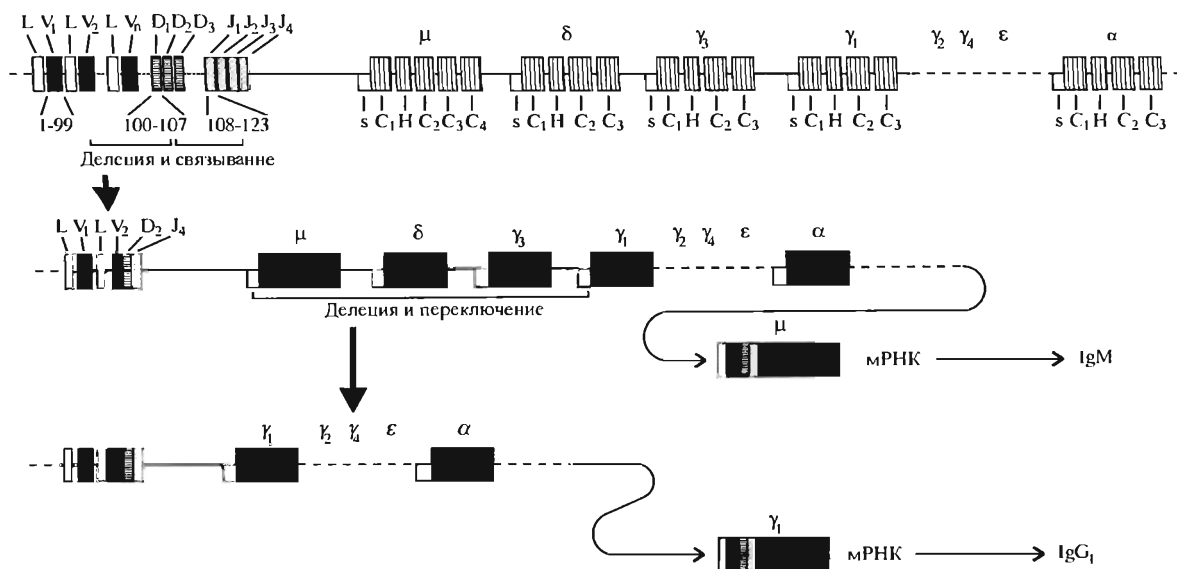


Рис. 6-24. Рекомбинация генов, кодирующих H-цепи иммуноглобулинов

Реорганизация генов легких цепей начинается на этапе пре-В-клеток и завершается на ранней фазе незрелых В-клеток. Процесс рекомбинации генов начинается с объединения V-гена и J-гена с образованием VJ-гена (например,  $V_2J_4$ ) (Рис. 6-21). В дальнейшем VJ-ген путем сплайсинга соединяется с C-геном. Сформированный структурный ген VJC ( $V_2J_4C_k$ ) и определяет синтез легкой цепи иммуноглобулина (процесс реорганизации  $\lambda$ -генов внутри локуса полностью идентичен процессу для к-генов). По окончании этого процесса В-лимфоциты приобретают способность синтезировать полноценные иммуноглобулины М и экспрессировать их на клеточной поверхности. На клетках впервые появляются антигенраспознающие рецепторы.

Поскольку реорганизация генных сегментов носит случайный характер, сформированные иммуноглобулиновые молекулы будут иметь широкую вариабельность по специфичности антигенсвязывающего участка. Причем в процессе такой реорганизации

каждая отдельно взятая клетка приобретает способность синтезировать иммуноглобулины только одной случайно сформированной специфичности. На начальном этапе дифференцировки В-клетки синтезируют IgM. По мере функционального созревания наблюдается переключение синтеза иммуноглобулинов на другие классы и подклассы при сохранении исходной специфичности молекул, что гарантируется S-участками H-гена. S-участки, располагаясь между отдельными C-генами, обеспечивают включение в структуру H-цепи нового класса тех же VDJ-элементов, кодирующих первоначальную специфичность иммуноглобулина.

Основу высокой вариабельности иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов и синтезируемых ими антител составляет случайная рекомбинация генных сегментов: V, D, J – для тяжелых цепей и V, J – для легких цепей иммуноглобулинов. Если число  $V_H$ -генов равно 500, D-сегментов – 15 и J-сегментов – 4, число вариантов V-доменов при использовании только этих показателей составит величину  $500 \times 15 \times 4 = 30\,000$ . Учитывая возможные нарушения при рекомбинации, связанные с включением пограничных нуклеотидов справа и слева от D- и J-сегментов, число 30 000 следует умножить на 4. Таким образом, общее число вариантов  $V_H$ -доменов составит 120 000. Расчет для к-цепи включает 250  $V_K$ -генов, 4 J-сегмента и множитель 2 – результат ошибок считывания пограничных нуклеотидов. Из этих данных следует, что число вариантов  $V_K$ -доменов будет равно  $250 \times 4 \times 2 = 2\,000$ . Так как молекулы иммуноглобулинов строятся из случайного сочетания тяжелых и легких цепей, общее число вариантов антигенсвязывающих центров, а следовательно, и лимфоцитов, запрограммированных на синтез определенных по специфичности иммуноглобулинов, составит  $120\,000 \times 2\,000 = 2,4 \times 10^8$ . Этот уровень вариабельности по специфичности лимфоцитов и синтезируемых ими иммуноглобулинов достаточен для нейтрализации любого теоретически возможного по разнообразию набора антигенов.

#### *Селекция В-клеток в костном мозге*

В костном мозге в процессе развития В-лимфоцитов происходит селекция клонов, способных реагировать только на чужеродные антигены. Клетки, экспрессирующие иммуноглобулиновые рецепторы к своим собственным антигенам, либо погибают в результате запуска механизма апоптоза, либо переходят в состояние анергии (анергии). Апоптоз развивается в тех случаях, когда распознавание антигена как «своего» происходит на поверхности клетки. Распознавание свободного антигена приводит к анергии (Рис. 6-25).

В результате реализации механизма отрицательной селекции в В-клеточной популяции формируется толерантность к собственным антигенам.

В-клетки, прошедшие полную программу развития в костном мозге, покидают его и мигрируют на периферию, где заселяют В-зоны лимфоидных органов и лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми покровами. Хоминг лимфоцитов к соответствующим зонам определяется их поверхностными адгезивными молекулами (селектинами, интегринами, адгезинами суперсемейства иммуноглобулинов, муциноподобными молекулами).







Незрелые В-клетки в костном мозге			
	Собственные АГ на клетках	Растворимые собственные АГ	Отсутствие взаимодействия с собственными АГ
Распознавание	 IgM	 IgM	 IgM
Результат	 Апоптоз	 Анергия	 Созревание

Рис. 6-25. Отрицательный отбор В-клеток в костном мозге по способности распознавать собственные антигены (В.Г. Галактионов, 1998)

#### IV. Клетки иммунной системы

##### А. Популяции и субпопуляции лимфоцитов

Среди популяции лимфоидных клеток различают: 1) Т-лимфоциты, 2) В-лимфоциты, 3) НК-клетки. Морфологически эти категории клеток между собой не различаются. Различия касаются только фенотипических и функциональных свойств.

В крови человека на долю Т-лимфоцитов приходится около 70% всех лимфоцитов, на долю В-лимфоцитов – около 20%; в костном мозге количество Т-лимфоцитов составляет 1-5%, В-лимфоцитов около 15% от числа миелокариоцитов; в селезенке содержание Т-лимфоцитов составляет 25-30%, В-лимфоцитов – около 65-70% от числа лимфоцитов; в лимфатических узлах число Т-лимфоцитов составляет около 70% клеток, В-лимфоцитов – 25-30% клеток; лимфоциты тимуса на 100% представлены разной степени зрелости Т-клетками.

1) **Т-лимфоциты.** Интактные Т-лимфоциты крови и лимфоидных органов имеют морфологию малых лимфоцитов (Рис. 6-26). Т-лимфоциты выполняют следующие функции:

- являются основными эффекторами клеточного иммунитета (эти клетки опосредуют клеточные цитотоксические реакции, а также реакции ГЗТ);
- являются регуляторами воспаления, иммунных реакций и гемопоэза.
- участвуют в процессах репаративной и физиологической регенерации различных тканей.

Среди Т-лимфоцитов различают две фенотипические субпопуляции клеток – CD4<sup>+</sup>-клетки и CD8<sup>+</sup>-клетки. По функциональным характеристикам в популяции Т-лим-



фоцитов выделяют Т-хелперы гуморального иммунитета, Т-хелперы клеточного иммунитета, Т-супрессоры, Т-цитотоксические клетки. Т-хелперы гуморального и клеточного иммунитета имеют единого предшественника – Тн0-клетки, из которых они генерируются в ходе иммунного ответа.

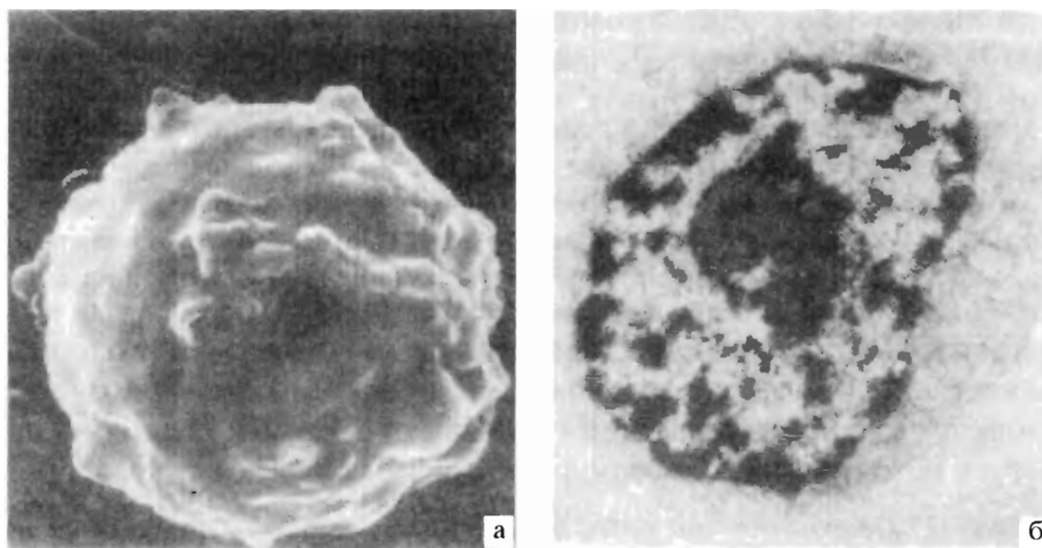


Рис. 6-26. Электронная сканирующая и трансмиссивная микрофотография Т-клетки:  
 а – сканирующая микрофотография Т-клетки периферии,  
 б – трансмиссивная микрофотография Т-клетки периферии

А) Т-лимфоциты хелперы гуморального иммунитета (Тн2, CD4<sup>+</sup>). Клетки несут фенотипический маркер CD4, характеризуются способностью продуцировать интерлейкины 4, 5, 6. Т-хелперы участвуют в качестве вспомогательных клеток в индукции гуморального иммунитета, развитии аллергических реакций, в контроле и регуляции дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток.

Б) Т-лимфоциты хелперы клеточного иммунитета (Тн1, CD4<sup>+</sup>). Клетки характеризуются поверхностным маркером CD4 и способностью продуцировать интерлейкин-2, ИНФ<sub>γ</sub>, ФНО<sub>β</sub> и ГМ-КСФ. Участвуют в качестве вспомогательных клеток в развитии клеточного иммунитета. Клетки участвуют в индукции воспаления, активации антибактериальных свойств макрофагов, реакции ГЗТ, активации фибробластов соединительной ткани и синтезе в них коллагена.

В) Т-лимфоциты супрессоры. Т-лимфоциты супрессоры принимают участие в контроле и ограничении развития гуморальных и клеточных иммунных реакций, способствуют их окончанию, поддерживают толерантность к собственным антигенам, блокируют развитие аутоиммунных реакций.

Среди Т-лимфоцитов супрессоров различают:

- 1) антигенспецифические Т-супрессоры
- 2) неспецифические Т-супрессоры

Следует заметить, что в настоящее время имеются серьезные сомнения в существовании отдельной линии Т-клеток, обладающей только супрессорными свойствами.

В ряде работ показано, что супрессивное действие на развитие реакций как гуморального, так и клеточного типов способны оказывать как  $CD4^+$ , так и  $CD8^+$  - клетки.

Г) Т-цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ) ( $CD8^+$ ). Клетки несут фенотипический маркер CD8. Из наивных ТЦЛ в ходе развития клеточной иммунной реакции генерируются Т-киллеры, способные оказывать прямое цитотоксическое действие на чужеродные клетки, измененные свои клетки и клетки, инфицированные вирусами.

2) **В-лимфоциты.** У человека интактные В-лимфоциты крови и лимфоидных органов имеют морфологию малых лимфоцитов (Рис. 6-27). Основной функцией В-лимфоцитов является выработка антител. В-лимфоциты, в зависимости от экспрессии на своей поверхности отдельных классов иммуноглобулинов, делятся на следующие субпопуляции: 1) В-лимфоциты  $IgM^+$ ,  $IgD^+$ ; 2) В-лимфоциты  $IgM^+$ ,  $IgA^+$ ,  $IgD^+$ ; 3) В-лимфоциты  $IgM^+$ ,  $IgG^+$ ,  $IgD^+$ .

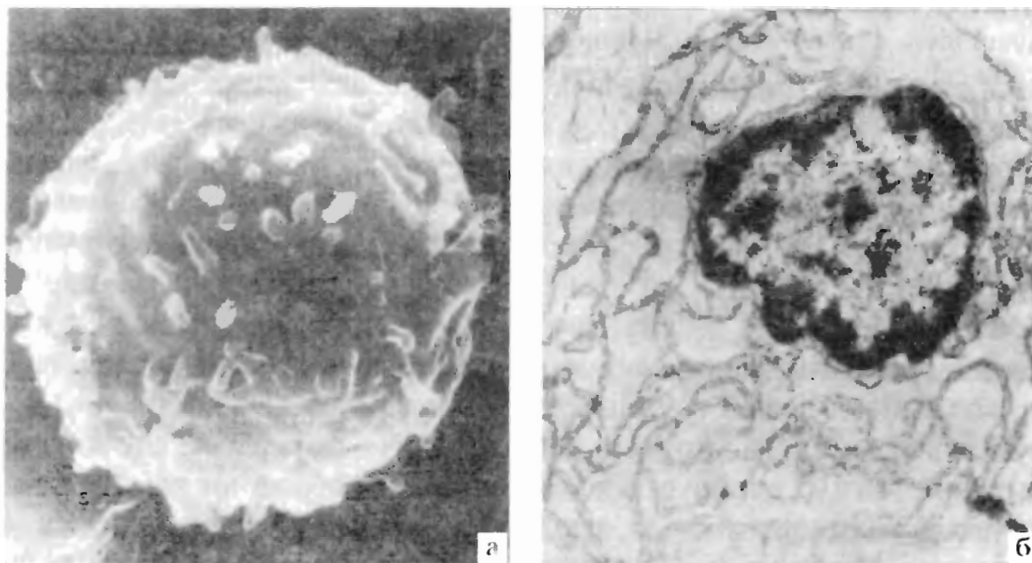


Рис. 6-27. Электронная сканирующая и трансмиссивная микрофотография В-клетки и плазмочита. а – сканирующая микрофотография В-клетки периферической крови; б – трансмиссивная микрофотография плазмочита

Специфическим маркером В-лимфоцитов являются поверхностные Ig-молекулы и CD19, CD20. Для них характерно наличие рецепторов к С3 компоненту комплемента и Fc-фрагменту антител.

В-лимфоциты продуцируют интерлейкин-12, который активирует НК-клетки и  $T_H0$ -клетки.

Общий пул В-клеток, кроме типичных В-лимфоцитов, представлен В1-лимфоцитами. В1-лимфоциты широко представлены в перитонеальной и плевральной полостях, содержатся в небольшом количестве в селезенке. При этом эти клетки отсутствуют в костном мозге, лимфатических узлах, пейеровых бляшках. В1-клетки относятся к реликтовой популяции лимфоцитов и являются потомками лимфоцитов, заселивших lamina

proprgia кишечника в эмбриональном периоде. Их развитие происходит относительно независимо от центральных органов иммунитета. В1-лимфоциты являются важнейшим источником IgA-плазматических клеток в иммунной системе слизистых покровов.

3) **НК-клетки.** Эта категория клеток имеет морфологию больших гранулярных лимфоцитов (Рис. 6-28). Присутствуют в крови и во всех лимфоидных органах в количестве от 5% до 10%. Развиваются в костном мозге и тимусе из стволовой лимфоидной клетки. Фенотипически маркером НК-клеток являются молекулы CD56, CD16. Клетки не имеют ни ТКР, ни sIg. Их рецепторы, обеспечивающие активацию клеток и адгезию к мишени, принадлежат к семейству С-лектинов. На НК-клетках экспрессированы рецепторы к ИЛ-2, Ил-12, ИЛ-15, через которые возможна их стимуляция. Натуральные киллеры способны оказывать прямое цитотоксическое действие на клетки-мишени как путем контактного лизиса, так и через факторы, секретируемые либо в виде гранул, либо в свободном состоянии. Эти факторы способны разрушать ДНК клеток-мишеней, внутриклеточную вирусную ДНК, супрессировать репликацию вирусов, а также обладают бактерицидной, фунгистатической и антипротозойной активностью. Их мишенями являются инфицированные клетки, чужеродные клетки, измененные свои и опухолевые клетки. НК-клетки обладают способностью продуцировать гамма-интерферон.

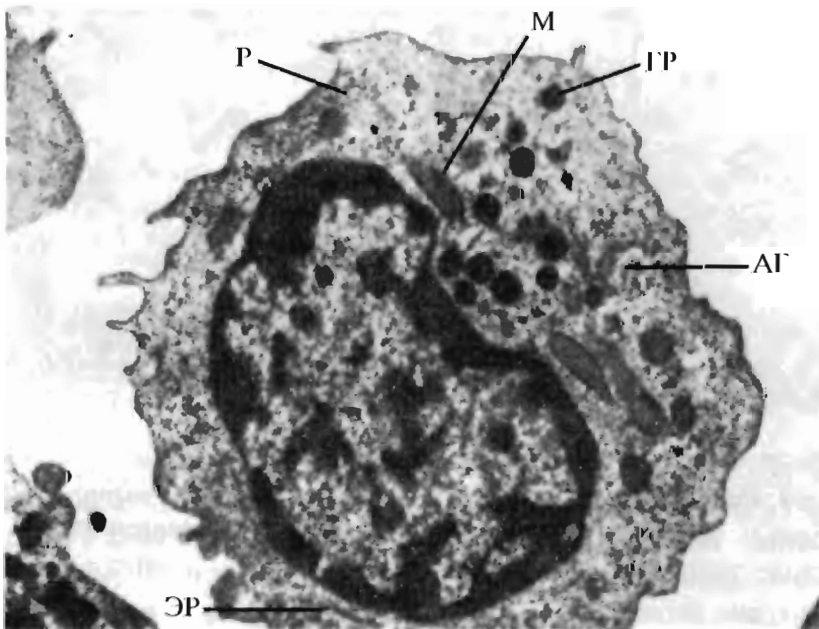


Рис. 6-28. Большой зернистый лимфоцит (x7500)

4) Отдельная субпопуляция НК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, обладающая способностью разрушать клетки-мишени в реакции АЗКЦ (антителозависимой клеточной цитотоксичности) названа К-лимфоцитами. Эти лимфоциты не несут собственного специфического маркера. К-лимфоциты присутствуют в крови и во всех лимфоидных органах. Их количество в крови составляет около 5%-9% от всех лимфоцитов. К категории К-клеток (что не идентично понятию К-лимфоцитов) относятся, помимо К-лимфоцитов, макрофаги, гранулоциты, проявляющие цитотоксичность в АЗКЦ.

### **Б. Морфогенез и свойства мононуклеарных фагоцитов**

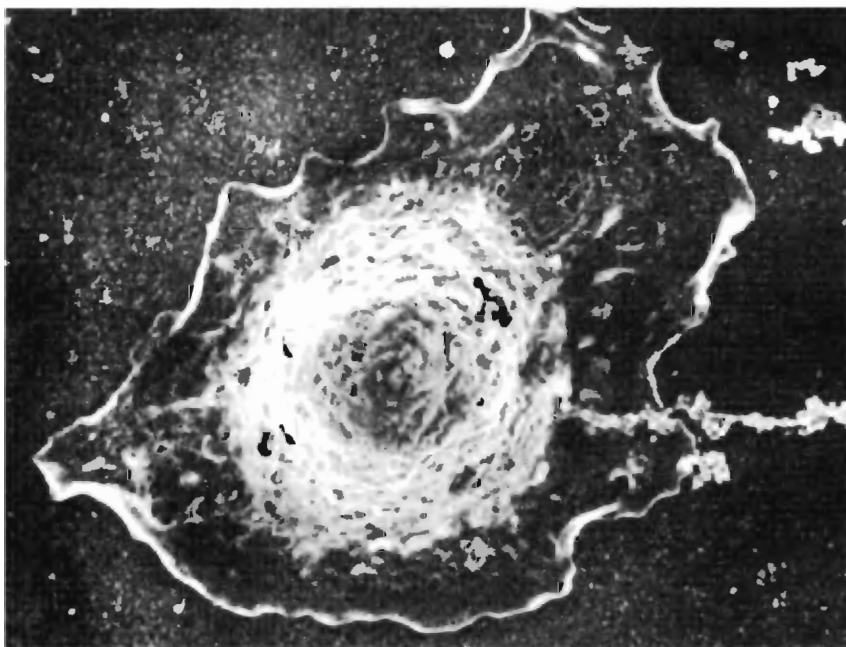
К мононуклеарным фагоцитам относятся моноциты периферической крови и тканевые макрофаги (макрофаги соединительной ткани, макрофаги печени, альвеолярные макрофаги легких, свободные и фиксированные макрофаги селезенки и лимфатических узлов, макрофаги серозных полостей, клетки микроглии ЦНС, остеокласты костной ткани) (Рис. 6-29; 6-30). Мононуклеарные фагоциты (М.Ф.) генерируются в костном мозге из кроветворной полипотентной клетки и в форме моноцита покидают орган и поступают в кровоток (Рис. 6-31). Часть тканевых макрофагов образуется из моноцитов крови и часть – в результате пролиферации тканевых макрофагов. Мононуклеарные фагоциты обладают следующими свойствами:

1) высокой фагоцитарной способностью и бактерицидностью. (Мононуклеарные фагоциты способны поглощать микроорганизмы, повреждённые и погибшие клетки, разрушать их и метаболизировать);

2) участвуют в индукции гуморального и клеточного иммунитета (представляют антиген лимфоцитам в иммуногенной форме);

3) оказывают регуляторное влияние на развитие иммунных реакций и гемопоэз (продуцируемые клетками ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-8 оказывают активирующее действие на Т-хелперы, Т-цитотоксические клетки, В-лимфоциты, а гемопоэтины (ГМ-КСФ, Г-КСФ) – повышают функциональную активность кроветворных клеток);

4) являются эффекторами иммунных реакций. (Активированные макрофаги способны уничтожить чужеродные и опухолевые клетки через развитие реакции АЗКЦ или экзопродукцию цитотоксических форм кислорода и ФНО $\alpha$ ).



*Рис. 6-29. Сканирующая электронная микрофотография макрофага из перитонеального экссудата мышей*



Рис. 6-30. Моноцит

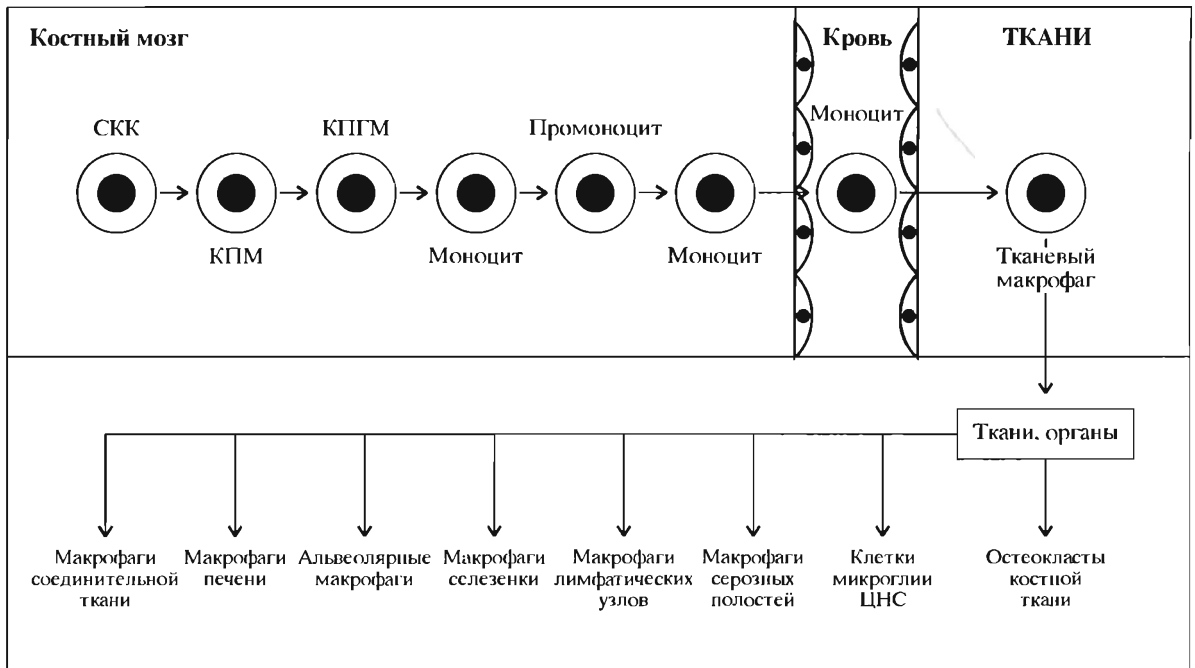


Рис. 6-31. Морфогенез мононуклеарных фагоцитов

Мононуклеарные фагоциты несут рецептор к комплементу (RC3b) и Fc-фрагменту антитела (RFc), экспрессируют молекулы ГКГ 2 класса, которые являются

важными структурами в инициации иммунных реакций, обладают высокой метаболической активностью. Они содержат и продуцируют целую гамму биологически активных веществ, которые оказывают влияние на функцию многих клеток и систем организма (Табл. 6-4.)

Мононуклеарные фагоциты, в отличие от Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, не имеют клонально-заданных свойств и не обладают антигенной специфичностью, в иммунных реакциях они выступают как неспецифические клетки.

**Таблица 6-4. Продукты, синтезируемые и секретируемые макрофагами**

Классы веществ	Виды веществ
Ферменты – нейтральные протеазы – кислые гидролазы	Лизоцим Активатор плазминогена, коллагеназа, эластаза, ангиотензин-конвертаза Протеиназы, липазы, рибонуклеазы, глюкозидазы, фосфатазы, сульфатазы
Ингибиторы ферментов	Макроглобулин, ингибиторы плазминогена
Активные формы O <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ; <sup>1</sup> O <sub>2</sub> ; OH <sup>-</sup>
Медиаторы липидов	Метаболиты арахидоновой кислоты, ФАТ
Хемотаксины для ПМН	Лейкотриен В4, ФАТ, интерлейкин-1
Эндогенный пироген	Интерлейкин-1
Факторы комплемента	С1-С9, факторы В, D, пропердин
Связывающие и транспортные белки	Трансферрин, фибронектин, транскобаламин II
Факторы, стимулирующие репликацию	Интерлейкин-1 для лимфоцитов G-CSF, GM-CSF для гранулоцитов и моноцитов Ангиобластный фактор Фибробластный фактор
Факторы, ингибирующие репликацию и оказывающие цитотоксичное действие	α-интерферон, фактор некроза опухолей, интерлейкин-1

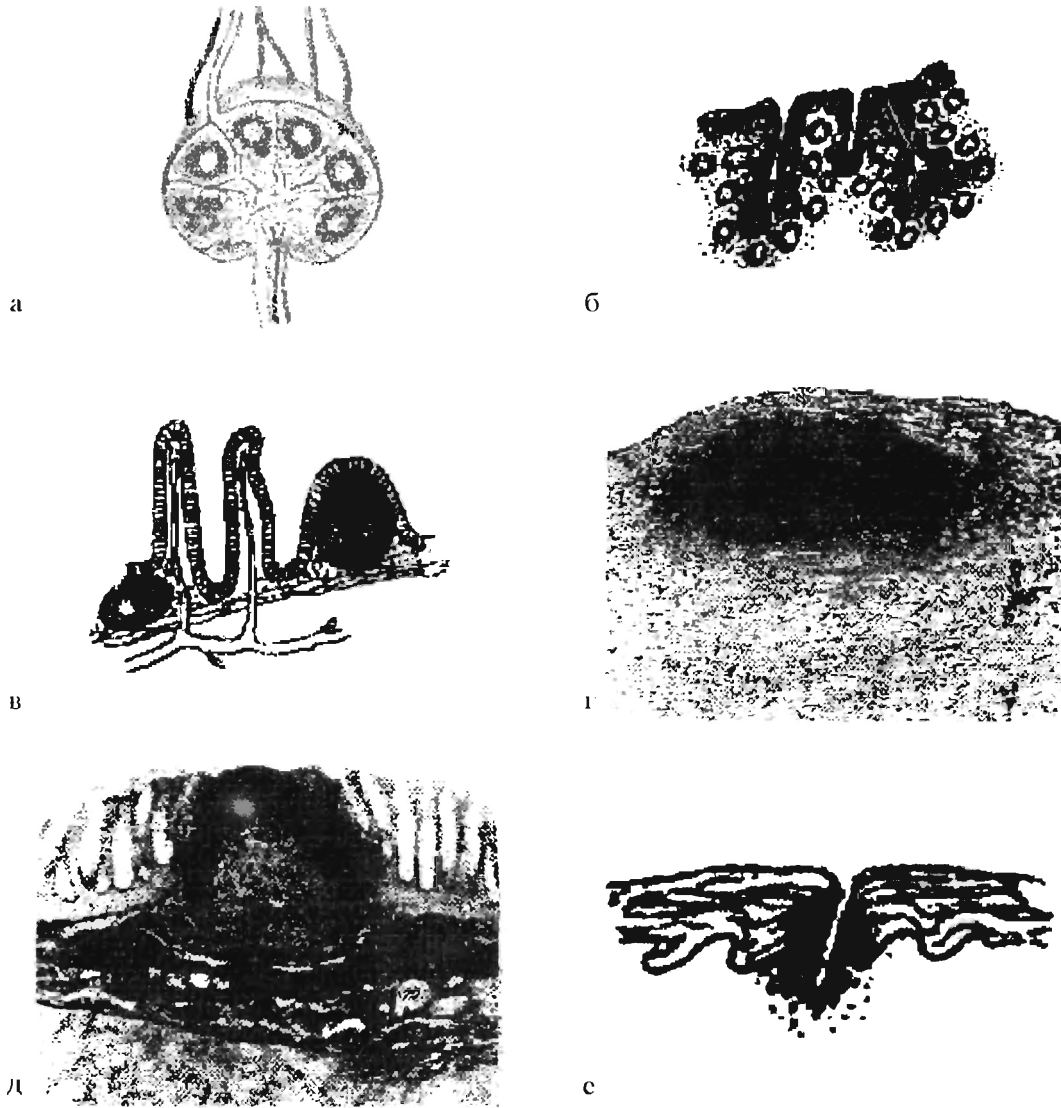
## ИММУННАЯ СИСТЕМА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Иммунная система слизистых оболочек формирует защитный барьер, предохраняющий организм человека от болезнетворного воздействия патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Защитные реакции, развиваемые иммунной системой слизистых, в норме протекают на фоне минимальной воспалительной реакции и не сопровождаются повреждением окружающих тканей. Это достигается, главным образом, благодаря преимущественной секреции иммунокомпетентными клетками IgA, который способен нейтрализовать патоген и разрушать иммунные комплексы без привлечения комплемента. Следует отметить, что иммунокомпетентные клетки слизистых тесно взаимодействуют с эпителиоцитами, нервными, мышечными и стромальными клетками. Нарушения в системе этих взаимодействий ведут, как правило, к развитию иммуновоспалительных реакций или атрофическим процессам в слизистой. В свою очередь, развитие хронической воспалительной реакции способно приводить к нарушению функционирования иммунной системы слизистых и нарушению местного гомеостаза.

Иммунная система слизистых представлена регионарными лимфатическими узлами (в кишечнике – это брыжеечные лимфатические узлы), миндалинами глоточного лимфоидного кольца, лимфоидными (пейеровыми) бляшками кишечника, многочисленными лимфоидными узелками, расположенными в слизистых оболочках, диффузной лимфоидной тканью, а также лимфоидными клетками собственной пластинки (*Lamina propria*) и межэпителиальными лимфоцитами (Рис. 7-1).

### Морфология и клеточный состав лимфоидных образований слизистых покровов

В слизистых, где нет постоянного и длительного воздействия антигенов, лимфоциты располагаются разрозненно, на некотором расстоянии друг от друга, формируя диффузную лимфоидную ткань. В участках, где наблюдается частое соприкосновение с антигенами и аллергенами, лимфоциты собираются в мелкие и крупные плотные скопления, получившие название лимфоидных узелков. Лимфоидные узелки, не имеющие центров размножения, содержатся в большом количестве в слизистой оболочке пищевода, дыхательных путей (гортани, трахеи, крупных бронхов). В местах постоянного и сильного воздействия антигенов, где требуется участие в защитных реакциях все новых и новых лимфоцитов, располагаются лимфоидные узелки с центрами размножения. В этих герминативных центрах клетки располагаются рыхло, и на микропрепаратах эти центры выглядят более светлыми, чем окружающая (периферическая, мантийная) зона лимфоидного узелка. Центры размножения в лимфоидных узелках являются местами размножения лимфоцитов, потребность в которых в местах постоянного антигенного вторжения велика. Лимфоидные узелки с центрами размножения в большом количестве имеются в слизистой оболочке желудка, тонкой и толстой кишки, в аппендиксе. У детей в стенках аппендикса, имеющем длину в среднем 7–10 см и диаметр 0,5–1 см, насчитывается до 700–800 лимфоидных узелков.



*Рис. 7-1. Лимфоидная ткань слизистых оболочек.*

*а – лимфатический узел; б – миндалины; в – пейеровы бляшки; г – лимфоидный узелок без центра размножения в стенке мочеочника; д – лимфоидный узелок с центром размножения в стенке прямой кишки; е – диффузная лимфоидная ткань*

Лимфоидные бляшки представляют собой достаточно крупные скопления лимфоидной ткани в стенке тонкой кишки. По сути они являются собранными вместе, плотно прилежащими лимфоидными узелками. В составе отдельных бляшек может быть до 900 лимфоидных узелков. Безусловно, такие объединения лимфоидных узелков повышают их функциональную значимость. Следует учесть, что все лимфоидные узелки в составе лимфоидных бляшек имеют центры размножения. В этих центрах происходит образование новых лимфоцитов и их дифференцировка. Это явление можно рассматривать как местное воспроизводство лимфоцитов в стенках кишечника, где постоянно



происходит всасывание продуктов переваривания. Вероятно, объединение лимфоидных узелков с центрами размножения в единую структуру в лимфоидных бляшках является морфологическим механизмом, обеспечивающим высокую степень иммунной защиты в условиях интенсивного антигенного воздействия перевариваемой пищи на слизистую оболочку тонкой и толстой кишки.

Миндалины лимфоидного кольца Пирогова расположены в стенках верхних отделов глотки. Они являются первым защитным барьером от патогенов, способных проникать в организм с воздухом и пищей. Лимфоидная паренхима миндалин представлена многочисленными лимфоидными узелками с центрами размножения и окружающей их диффузной лимфоидной тканью. Здесь же находятся свободно перемещающиеся лимфоциты и макрофаги.

В стенках слизистых покровов (кишечника, желудка и других органов) имеются многочисленные свободные лимфоциты и плазматические клетки. Некоторые из этих клеток проникают в эпителиальный пласт и располагаются между эпителиоцитами. Они первыми взаимодействуют с антигенным раздражителем. Известно, что в области желудка на 1000 эпителиоцитов приходится около 50 лимфоцитов, в пилорическом отделе желудка этот показатель составляет 59 лимфоцитов. Между энтероцитами ворсинок тонкой кишки располагается от 100 до 300 лимфоцитов на 1000 эпителиальных клеток.

Лимфоидные образования слизистых покровов – лимфоидные узелки с герминативными центрами, лимфоидные бляшки, глоточные миндалины, как и регионарные лимфатические узлы, состоят из Т- и В-зон с наличием зародышевых центров в В-зоне. Лимфоидные узелки без центров размножения не содержат таких зон. В клеточном составе лимфоидных образований насчитывается 40–50% Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>-клеток) и 40–45% В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>-клеток). Среди Т-лимфоцитов субпопуляция Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>-клеток) составляет около 60%, субпопуляция цитотоксических клеток (CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов) – около 25%. sIgA<sup>+</sup>-В-лимфоциты в общем пуле В-лимфоцитов составляют около 10–15%.

Уникальную морфологическую структуру имеют пейеровы бляшки. Они содержат 3 анатомические зоны: купол, В-клеточную и Т-клеточную зоны. Зона купола представлена лимфоцитами, макрофагами и небольшим числом плазматических клеток. Эта зона выстлана уникальным эпителием – микроскладчатыми клетками (М-клетками). М-клетки имеют короткие микровилли, небольшие цитоплазматические отростки и небольшое число лизосом. М-клетки ответственны за транспорт антигена внутрь пейеровых бляшек. В-клеточная (фолликулярная) зона, располагающаяся под куполом, содержит большое число IgA<sup>+</sup>-В-лимфоцитов. Фолликулярная зона включает зародышевый центр, в котором происходит пролиферация В-клеток и их дифференцировка в плазматические клетки – продуценты IgA. Т-клеточная зона содержит две основные Т-клеточные субпопуляции: Т-хелперы и Т-цитотоксические лимфоциты.

Функционально в иммунной системе слизистых покровов выделяют два участка: индуктивный (лимфатические узлы, миндалины, лимфоидные бляшки, лимфоидные узелки) и эффекторный (*lamina propria* и межэпителиальные лимфоциты). В индуктивном участке происходит распознавание антигена, его презентация в иммуногенной форме и формирование популяции антигенспецифических лимфоцитов. В этом процессе принимают участие дендритные клетки, макрофаги, МНС II<sup>+</sup>-клетки, CD4<sup>+</sup>-лимфоциты, CD8<sup>+</sup>-лимфоциты, sIgA<sup>+</sup>-В-лимфоциты.

В эффекторном участке продуцируется секреторный IgA и накапливаются эффекторные Т-лимфоциты, которые обеспечивают клеточную защиту слизистых поверхностей. В *Lamina propria* от общего количества лимфоидных клеток Т-лимфоциты составляют 40–60%, В-лимфоциты – 20–40%, НК-клетки – 2–3%; межэпителиальные лимфоциты на 80–90% представлены Т-клетками, среди которых основной процент принадлежит CD8<sup>+</sup>-лимфоцитам, обладающих цитотоксичностью и способностью усиливать продукцию sIgA.

### Закономерности развития иммунных реакций в слизистых оболочках

Проникновение патогена в слизистую оболочку приводит к его захвату макрофагами и презентации Т- и В-лимфоцитам. Из просвета кишечника антигены доставляются в индуктивный отдел иммунной системы слизистой с помощью М-клеток, где в дальнейшем представляются иммунокомпетентным клеткам.

Под влиянием антигена происходит отбор клоноспецифических Т- и В-лимфоцитов, их активация и пролиферация. Большая часть активированных Т- и В-лимфоцитов проходит своё развитие до зрелых эффекторных клеток (плазматических или цитотоксических клеток) в индуктивном отделе иммунной системы слизистых (лимфоидных узелках, лимфоидных бляшках, регионарных лимфатических узлах), после чего эти клетки мигрируют в эффекторную зону иммунной системы слизистых, где и реализуют свои свойства (продуцируют IgA или вызывают цитоллиз чужеродных клеток).

Основную роль в регуляции дифференцировки IgA<sup>+</sup> В-клеток в антитело-секретирующие клетки играют Т<sub>H</sub>2-хелперы (CD4<sup>+</sup>), и продуцируемые ими ИЛ-5, ИЛ-6.

Часть антигенактивированных в слизистых покровах Т- и В-лимфоцитов через лимфатические сосуды и грудной лимфатический проток попадает в системную циркуляцию, откуда они диссеминируют в селезенку, отдаленные лимфатические узлы и индуктивные участки лимфоидных образований слизистых других систем организма. При проникновении антигена через слизистую кишечника процесс миграции и рециркуляции лимфоцитов схематически представлен на рис.7-2. Такая высокая миграционная активность лимфоидных клеток слизистых обеспечивает непрерывное пополнение всех участков слизистых покровов (желудочно-кишечного тракта, респираторной системы, мочеполовой системы и железистых органов) антигенреактивными Т- и В-лимфоцитами, что в итоге служит постоянному поддержанию высокой общей иммунореактивности организма.

Особую роль в этом процессе играет иммунная система желудочно-кишечного тракта, которая, как известно, находится в постоянном контакте с громадным потоком микробного и аллергенного материала. Сейчас установлено, что пейеровы бляшки тонкой кишки являются важным (но не единственным) источником плазматических, секретирующих IgA, практически для всех слизистых оболочек и железистых органов, а стимуляция иммунокомпетентных клеток пейеровых бляшек ведет к активации иммунной системы не только ЖКТ, но и дыхательного и урогенитального трактов. Подтверждением этому служат результаты следующих экспериментов и клинические наблюдения. Так, показано, что при внутрижелудочном введении мышам ликопада – синтетического аналога компонентов клеточной стенки всех бактерий, в *Lamina propria* как дыхательного тракта, так и тонкой кишки происходит существенное увеличение числа IgA-секретирующих клеток.

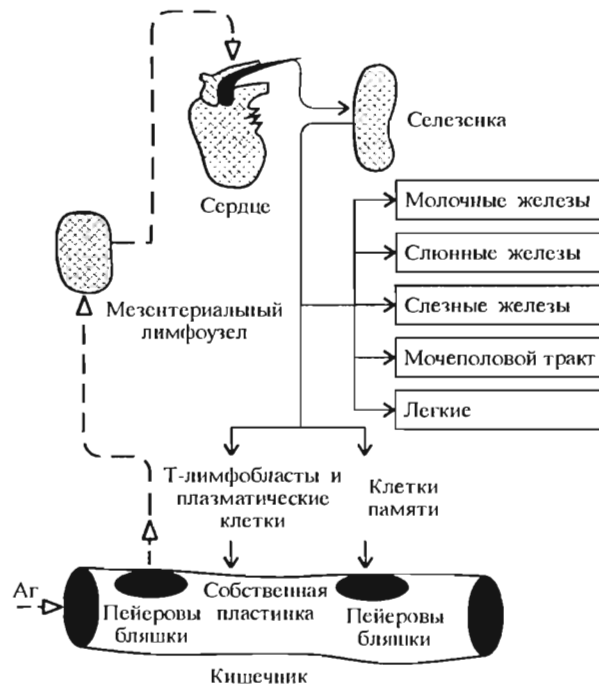


Рис. 7-2. Схема миграции и рециркуляции лимфоцитов.

Такие мыши становятся нечувствительными к интраназальному заражению вирусом гриппа. В клинике установлено, что стимуляция иммунной системы тонкой кишки человека приводит к увеличению уровня  $sIgA$  в секретах бронхолегочного тракта и шейки матки, исчезновению бактериального вагиноза, исчезновению кандилом шейки матки, а также к существенному улучшению клинического состояния и удлинению ремиссии больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

Известно, что секреторный  $IgA$  обеспечивает эффективную защиту слизистых покровов от инвазии микробов, вирусов, от проникновения токсинов и аллергенов, усиливает антибактериальную активность фагоцитов. Селективный дефицит  $IgA$ , развивающийся по разным причинам, в том числе и вследствие мутации в структурных генах  $H\alpha$ -цепи, способен приводить к аллергическим, инфекционным и аутоиммунным заболеваниям кишечника и других слизистых структур организма. Установлено, что повышенный поток микробных антигенов и токсинов может вести к активации «дремлющих» клонов аутоиммунных лимфоцитов и при наличии соответствующих условий может служить пусковым механизмом в развитии патологического процесса. Отсюда следует, что нормализация работы иммунной системы слизистых покровов и поддержание нормальной продукции  $IgA$  является обязательным условием лечения и профилактики инфекционных, аллергических и аутоиммунных заболеваний.

## Глава 8

# ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

5

К органам иммунной системы относятся: красный костный мозг, тимус, селезёнка, лимфатические узлы.

### Костный мозг

Костный мозг располагается в губчатом веществе костей свода черепа, ребер и грудины, подвздошной кости, телах позвонков, губчатых частях коротких костей и в эпифизах длинных трубчатых костей. Костный мозг представляет собой совокупность костномозговой стромы и плотно упакованных в ней кроветворных и лимфоидных клеток. Строма костного мозга образована ретикулярной тканью, в состав которой, помимо ретикулоцитов, ретикулярных и коллагеновых волокон, входят фибробласты, макрофаги и остеогенные клетки, выстилающие костные полости изнутри. Строма в костных полостях формирует трехмерную сетевидную структуру, внутри которой располагаются кроветворные и лимфоидные клетки. Клетки стромы создают микроокружение для гемопоэтических единиц, оказывают контролирующее и регуляторное влияние на темпы пролиферации и дифференцировки стволовых кроветворных клеток, направленность их развития и скорость созревания клеток в отдельных ростках.

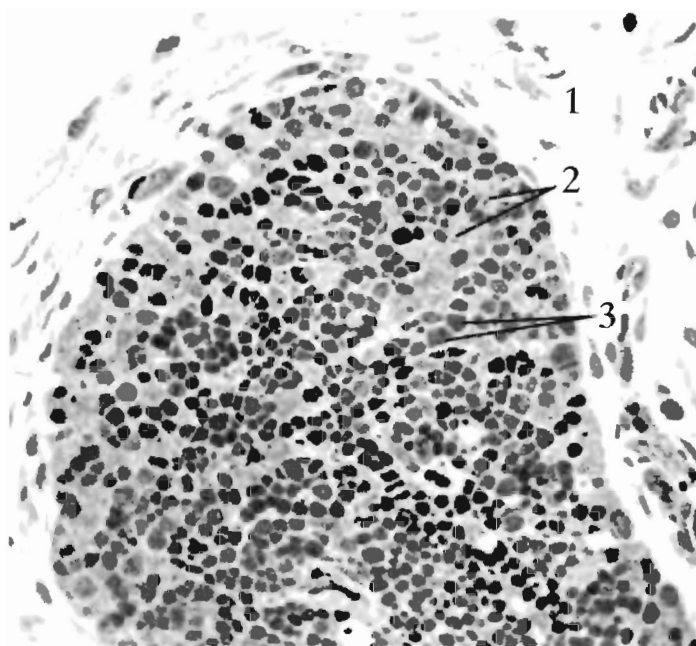
Клетки костного мозга представлены: 1 – стволовыми кроветворными клетками (0.1%-0.01%); 2 – клетками эритроидного ростка (18%): эритробластами, пронормоцитами, нормоцитами, ретикулоцитами, эритроцитами; 3 – клетками гранулоцитарного ростка (66%): миелобластами, промиелоцитами, миелоцитами, метамиелоцитами, палочкоядерными и сегментоядерными базофилами, эозинофилами, нейтрофилами; 4 – клетками мегакариоцитарного ростка (1%): мегакариобластами, промегакариоцитами, мегакариоцитами, тромбоцитами; 5 – моноцитарно-макрофагальными клетками (1%): монобластами, промоноцитами, моноцитами; 6 – лимфоцитами (12%): лимфобластами, лимфоцитами, плазмócитами.

Основной функцией костного мозга является продукция клеток крови и лимфоцитов. Костномозговая ткань пронизана многочисленными гемокапиллярами, которые имеют синусоидный тип. Через эти капилляры происходит миграция зрелых клеток из костного мозга в кровь. Барьерная функция костного мозга в норме обеспечивает выход в периферическую кровь только зрелых элементов.

### Тимус (вилочковая железа)

Тимус располагается за грудиной. Наибольший его размер относительно тела наблюдается у плода и у 1-2-летних детей. До половой зрелости размеры тимуса продолжают увеличиваться. Далее начинается медленная инволюция железы. Однако тимус сохраняется и функционирует в течение всей жизни.

Тимус состоит из двух долей, покрытых капсулой. Каждая доля, в свою очередь, состоит из множества долек, которые отделены друг от друга соединительнотканными перегородками, которые являются продолжениями капсулы органа (Рис 8-1; 8-2). В каждой дольке различают периферическую часть, плотно упакованную незрелыми малыми лимфоцитами, называемую корковым веществом, и центральную часть, называемую мозговым веществом. Мозговое вещество содержит зрелые бластные формы лимфоцитов. В средней его части располагаются тельца Гассала, представляющие собой совокупность наслоившихся друг на друга эпителиальных клеток, ассоциированных с ними макрофагов. По мнению большинства исследователей, тимусные тельца представляют собой кладбище тимоцитов.



*Рис. 8-1. Вилочковая железа человека.*

*1 – соединительнотканная капсула; 2 – ретикулярная строма; 3 – лимфоциты*

Основу каждой из долек и ткани органа в целом составляет эпителиальная ткань, формирующая сетевидный ретикулум, в просветах которого располагаются лимфоциты (timoциты). Эпителиальные клетки обеспечивают необходимые условия для созревания Т-лимфоцитов из костномозговых предшественников. Они являются продуцентами целой гаммы гормонов, из которых наиболее хорошо изучены тималин,  $\alpha_1$ - и  $\beta_4$ -тимозин и тимопозтин.

Ежедневно в тимусе образуется около  $30 \times 10^7$ - $47 \times 10^7$  тимоцитов, а покидает орган около 5% клеток.

Тимус хорошо васкуляризован, имеет развитую гемокапиллярную сеть в корковом и мозговом веществе. Гемокапилляры коркового вещества имеют плотную стенку, непроницаемую для многих веществ (антигенов). Гемотимусный барьер обеспечивает ан-

тигеннезависимое развитие Т-лимфоцитов. Миграция образовавшихся в тимусе Т-лимфоцитов в кровоток происходит через посткапиллярные вены.

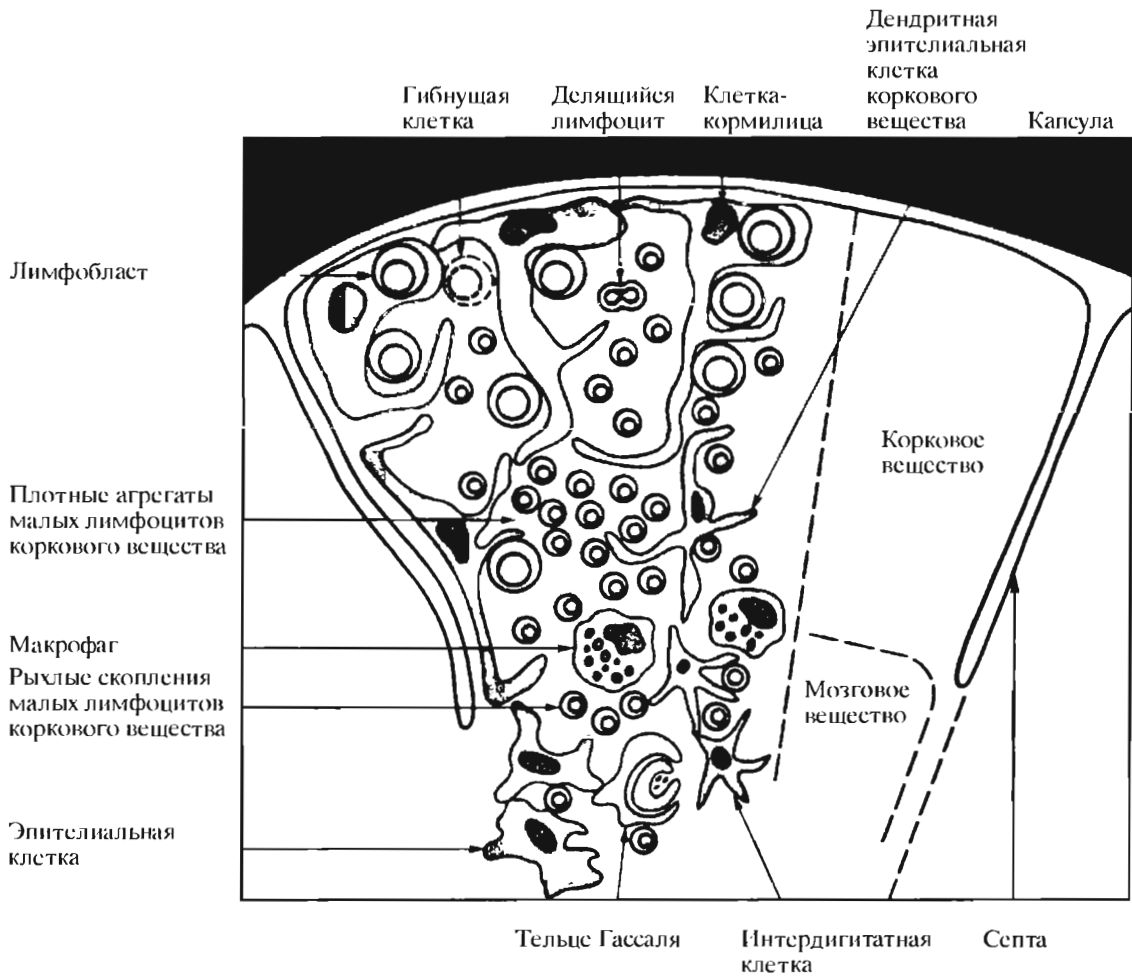


Рис. 8-2. Клеточное строение дольки тимуса

### Селезенка

6

Орган покрыт соединительнотканной капсулой, от которой внутрь селезенки отходят соединительнотканнные перегородки – трабекулы. Капсула и трабекулы составляют 5–7% общей массы органа. В капсуле селезенки и трабекулах содержатся небольшие скопления гладкомышечных клеток, которые способны приводить к сокращению селезенки и выбросу крови из нее.

В селезенке различают белую и красную пульпу. В основе пульпы лежит ретикулярная ткань, образующая её строму.

Красная пульпа составляет большую часть органа и содержит в своем составе, главным образом, клеточные элементы крови, придающие ей красный цвет. Часть

красной пульпы. расположенная между синусами, называется селезёнными тяжами. Здесь обнаруживаются очаги плазмоцитогенеза. В красной пульпе задерживаются моноциты, которые дифференцируются в макрофаги.

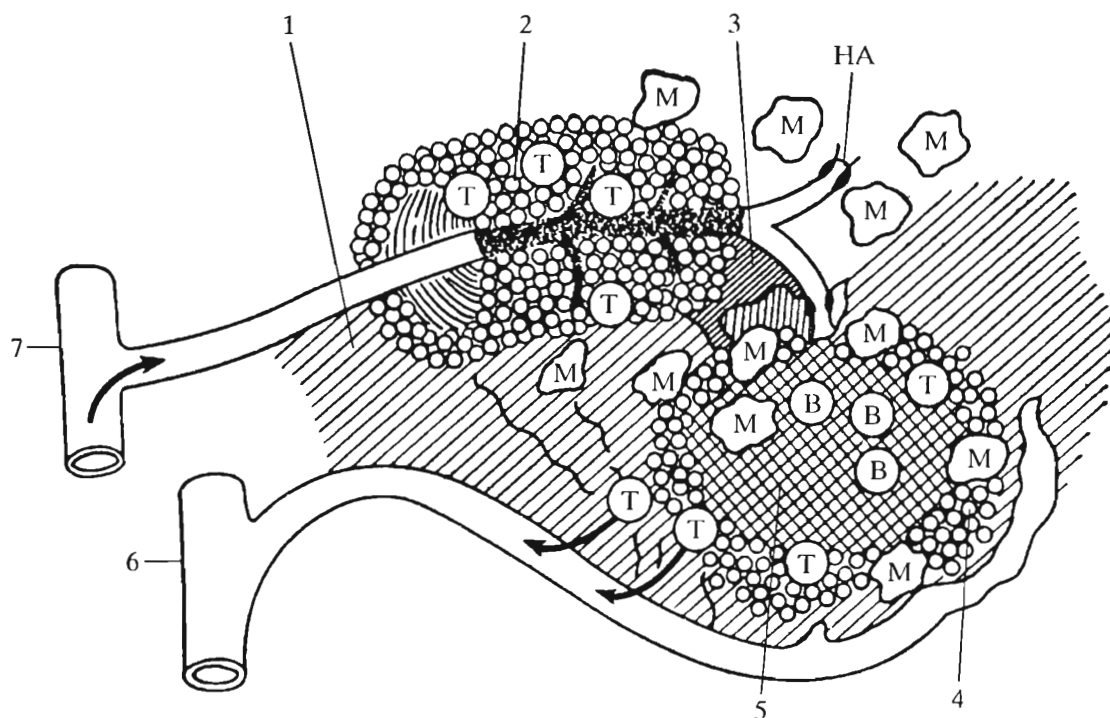


Рис. 8-3. Строение селезенки.

КА -- косточковая артерия. Т - Т-лимфоцит. В - В-лимфоцит. М - макрофаг.  
1 - красная пульпа, 2 - белая пульпа, 3 - пограничная зона, 4 - оболочка.  
5 - зародышевый центр, 6 - вена, 7 - артерия

Белая пульпа селезенки представляет собой совокупность лимфоидной ткани, расположенной в адвентиции её артерий в виде шаровидных скоплений или узелков и лимфатических периартериальных влагиалищ. В совокупности они составляют примерно  $\frac{1}{5}$  органа. Лимфоидные узелки селезенки имеют диаметр 0,3–0,5 мм и представляют собой скопления Т- и В-лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов в петлях ретикулярной ткани, окруженные капсулой из уплощенных ретикулярных клеток (Рис. 8-3). Через лимфоидный узелок проходит, обычно эксцентрично, артерия, от которой радиально отходят капилляры. В каждом лимфоидном узелке различают 4 зоны: периартериальную, центр размножения, мантийную и краевую. Периартериальная зона занимает небольшой участок узелка около артерии и заселена главным образом Т-лимфоцитами (это Т-зона селезенки). В этой зоне располагаются интердигитирующие клетки, которые своими микроскопическими отростками плотно контактируют с лимфоцитами. Полагают, что интердигитирующие клетки адсорбируют на своей поверхности антигены, поступающие сюда с кровотоком, и передают Т-лимфоцитам информацию о состоянии микроокружения, стимулируя их бласттрансформацию и пролиферацию. Центр

размножения содержит пролиферирующие В-лимфоциты (это В-зона селезенки). На границе со следующей, мантийной зоной, обнаруживаются дифференцирующиеся плазмциты. В функциональном отношении эта область идентична герминативным центрам узелков лимфатических узлов.

Мантийная зона окружает периартериальную зону и центр размножения, состоит главным образом из плотно расположенных малых В-лимфоцитов и небольшого количества Т-лимфоцитов, а также содержит плазмциты и макрофаги.

Краевая зона располагается на границе белой и красной пульпы. Она содержит Т- и В-лимфоциты и единичные макрофаги.

Селезенка участвует в следующих процессах: обеспечивает иммунные реакции организма, в ней происходит продукция лимфоцитов в ответ на антигенный стимул, обеспечивает отбор и элиминацию функционально неактивных эритроцитов и лейкоцитов, кровяных пластинок, служит депо крови.

### Лимфатические узлы

Лимфатические узлы располагаются по ходу лимфатических сосудов. Размеры узлов у человека в условиях нормы колеблются от 3 до 30 мм. Узел покрыт соединительнотканной капсулой, от которой внутрь его отходят перегородки — трабекулы, которые анастомозируют между собой в глубоких частях узла.

Основу ткани узла составляет ретикулярная ткань, в составе которой, помимо ретикулярных клеток, ретикулярных и коллагеновых волокон, находятся макрофаги. В В-зонах лимфатических узлов, в основном, находятся типичные и дендритные макрофаги, в Т-зонах — интердигитирующие макрофаги. В петлях ретикулярной ткани располагаются лимфоидные клетки.

В узле различают кортикальную зону, паракортикальную зону, мозговое вещество (Рис. 8-4). В кортикальной зоне располагаются лимфоидные узелки, представляющие собой округлые скопления (диаметром 0,5-1 мм) лимфоидных клеток. Лимфоидные узелки подразделяются на первичные (без центра размножения) и вторичные (с центром размножения). Первичные узелки имеют гомогенную морфологию и характерны для лимфатических узлов, находящихся в состоянии покоя. Вторичные узелки состоят из бледноокрашиваемого на гистологических препаратах зародышевого центра и более интенсивно окрашивающейся короны, располагающейся по периферии узелка. Зародышевый центр представлен интенсивно пролиферирующими В-лимфоцитами. Здесь находятся лимфобласты, типичные макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты. Корона состоит из покоящихся малых В-лимфоцитов. Такой тип узелка характерен для лимфатических узлов, подвергнутых антигенной стимуляции. Морфология лимфоидных узелков может меняться в течение 2-3 дней и зависит от антигенной нагрузки организма.

Мозговое вещество узла образовано мозговыми тяжами, окружающими их трабекулами и синусами. Мозговые тяжи сформированы ретикулярной тканью, в петлях которой находятся В-лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги. Снаружи мозговые тяжи и лимфоидные узелки покрыты эндотелиоподобными ретикулярными клетками, которые лежат на пучках ретикулярных фибрилл и образуют стенку синусов узла.

Лимфоидные узелки и мозговые тяжи являются В-зонами лимфатических узлов. Здесь происходит размножение и превращение В-лимфоцитов в плазмциты.



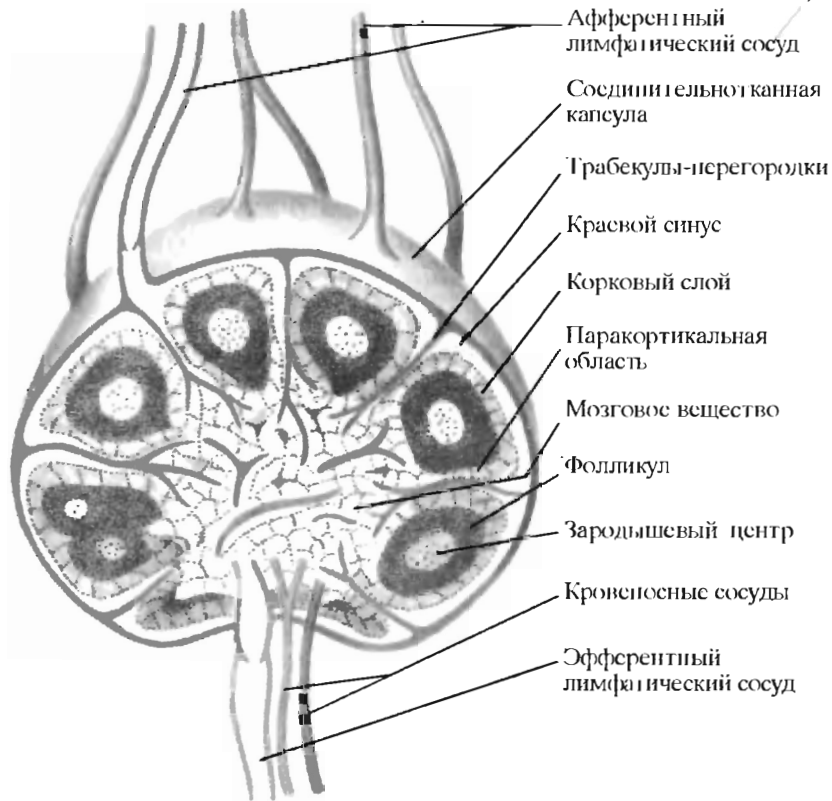


Рис. 8-4. Лимфатический узел

На границе между корковым и мозговым веществом располагается паракортикальная зона. Она содержит главным образом Т-лимфоциты. В этой зоне происходит размножение и дифференцировка Т-лимфоцитов в эффекторные клетки.

В лимфатических узлах имеется система синусов (каналов), по которым лимфа протекает от приносящих лимфатических сосудов к выносящим лимфатическим сосудам. В синусах лимфа очищается от болезнетворных и токсических веществ и обогащается лимфоцитами из кортикальной зоны, паракортикальной зоны и мозговых тяжей. Приносящие лимфатические сосуды входят в узел через капсулу, выносящие сосуды покидают узел через ворота узла.

Между капсулой и узелками располагается подкапсулярный (краевой) синус, между узелками и трабекулами – вокругузелковые корковые синусы; в мозговом веществе, между мозговыми тяжами, располагаются мозговые синусы, в области ворот узла находится воротный синус, из которого лимфа попадает в выносящие лимфатические сосуды.

Лимфатические узлы хорошо кровоснабжаются. Гемокапилляры узла образуют сеть в капсуле, трабекулах, а также во всех зонах узла. В физиологических условиях кровь из сосудов узла никогда не изливается в его синусы.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

### I. Методы исследования Т-системы иммунитета

В настоящее время о состоянии Т-системы иммунитета судят по количественному содержанию, субпопуляционному составу и функциональной активности Т-лимфоцитов, кожным Т-клеточным реакциям, содержанию в крови сывороточного тимического фактора.

Эксперты ВОЗ для постановки кожных проб рекомендуют использовать такие антигены как туберкулин, кандидин, трихофитин, стрептококковый антиген, антиген вируса паротита, столбнячный антиген, дифтерийный антиген, а также ДНХБ. Положительные кожные тесты с микробными антигенами с большой степенью вероятности позволяют исключить наличие у больного Т-клеточного иммунодефицита.

Для подсчета общей популяции Т-клеток применяются реакция розеткообразования с эритроцитами барана (реакция Е-розеткообразования) и метод мембранной иммуофлюоресценции с использованием специфических моноклональных антител. Наиболее часто для этой цели применяются анти-CD3 моноклональные антитела. Процентное содержание среди общей популяции Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток выявляют с помощью моноклональных антител анти-CD4 и анти-CD8 в упомянутой выше реакции. Клетки, несущие CD4, относятся к популяции Т-хелперов, клетки с CD8 – к популяции Т-цитотоксических клеток.

Существенным показателем способности Т-лимфоцитов к развитию иммунных реакций является состояние их антигенраспознающих рецепторов. Известно, что распознавание и взаимодействие с антигеном осуществляется как  $\alpha/\beta$ -рецепторами, так и  $\gamma/\delta$ -рецепторами Т-клеток. Первые взаимодействуют с антигеном с высокой аффинностью, вторые – с низкой, причем полагают, что Т-клетки с  $\gamma/\delta$ -рецепторами осуществляют первую линию защиты организма от патогенной микрофлоры. В настоящее время описаны иммунодефициты, связанные с дефектностью как  $\alpha/\beta$ -, так и  $\gamma/\delta$ -рецепторов Т-лимфоцитов и с отсутствием одной из цепей CD3 комплекса –  $\gamma$  или  $\epsilon$ . Дефектность структурной организации рецептора выявляется методами молекулярной биологии.

Для изучения функциональной активности лимфоцитов используются реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) и смешанная культура лимфоцитов. Для постановки РБТЛ обычно используются митогены ФГА, Con-A, анти-CD3 МАТ субкласса IgG2, а также могут быть использованы такие антигены, как кандидин, столбнячный антиген, дифтерийный антиген. Следует помнить, что бласттрансформация лимфоцитов с названными антигенами происходит только при условии сенсibilизации организма названными веществами. В смешанной культуре лимфоцитов в качестве актива-

торов Т-клеток выступают инактивированные гамма-облучением или обработанные митомицином-С аллогенные лимфоциты. В этих реакциях о функциональной способности лимфоцитов судят по количеству трансформированных в бластные формы клеток или по уровню включения радиоактивной метки ( $^3\text{H}$ -тимидина) в клетки.

О супрессорных свойствах Т-лимфоцитов судят по активности естественных супрессоров в РБТЛ с ФГА (Васильева и др., 1984) и супрессорной активности клеток, индуцированной в РБТЛ под влиянием ФГА или Con-A.

Цитотоксическую активность Т-лимфоцитов изучают в реакции клеточно-опосредованного лимфоцитолита. Определяют цитотоксический индекс и удельную киллерную активность.

Важным показателем состояния Т-системы иммунитета является уровень содержания в сыворотке крови тимических факторов. В настоящее время их определение ведется с помощью иммуноферментного анализа с использованием специальных тест-диагностикумов.

Для определения функционального потенциала Т-лимфоцитов и выявления скрытых дефектов в Т-системе иммунитета может быть использован анализ динамики ответа клеток на митогены в РБТЛ, анализ ответа клеток в РБТЛ на субоптимальные дозы митогена и данные ответа на оптимальные и субоптимальные дозы митогена в РБТЛ клеток, подвергшихся гипотермии и гипоксии. Установлено, что клетки со скрытыми дефектами или слабым биоэнергетическим обеспечением отвечают в жестких условиях более слабой бласттрансформацией, чем нормальные клетки.

Важным показателем состояния Т-системы иммунитета является цитокинпродуцирующая способность Т-лимфоцитов. Обычно изучается спонтанная и индуцированная (ФГА) продукция клетками следующих цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИНФ $\gamma$ . Как известно, ИЛ-2 является важным фактором в формировании Т-киллеров; ИЛ-4,5,6 играют важную роль в развитии гуморального иммунитета. Названные цитокины необходимы для пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, переключения синтеза антител с одного класса на другой.

Идентификация молекул адгезии (CD11a, CD18, LFA-1, CD28, CTLA-4, CD40) на Т-клетках дает информацию об их способности к полноценному взаимодействию с другими иммунокомпетентными клетками (АПК и В-лимфоцитами), а выявление активационных молекул (CD25, HLA-DR) может характеризовать степень активированности и готовности Т-лимфоцитов к развитию иммунных реакций.

О состоянии клеточного иммунитета наряду с показателями Т-системы иммунитета (количественного содержания Т-общих лимфоцитов, индексом стимуляции лимфоцитов в РБТ под влиянием митогенов и специфических антигенов, индексом стимуляции лимфоцитов в однонаправленной СКЛ, кожных реакциях замедленного типа, продукции лимфоцитами ИЛ-2 и плотности экспрессии на них одноименного рецептора) свидетельствуют данные о содержании и функциональной активности НК- и К-клеток. Количественное содержание в крови и тканях НК-клеток определяют методом мембранной иммуофлюоресценции с помощью моноклональных антител к CD-16 и CD-56. О функциональной активности этой категории клеток судят по их цитолитическому действию на клетки-мишени К-652. Функциональную активность К-лимфоцитов определяют в реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

## II. Методы исследования В-системы иммунитета

О состоянии В-звена иммунитета судят по количественному содержанию и функциональной активности В-лимфоцитов, концентрации в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов, динамике выработки и титру антител в ответ на иммунизацию.

Для определения количественного содержания иммуноглобулинов в сыворотке наиболее часто используется метод простой радиальной диффузии в геле, радиоиммунологический метод, автоматизированная нефелометрия, иммуноферментный анализ.

При повышенной чувствительности к бактериальным инфекциям полезным является определение концентрации в крови IgG2, который в основном обеспечивает противобактериальную защиту организма. При атопических заболеваниях наибольшее клиническое значение имеет определение концентрации IgE и IgG4, играющих решающую роль в развитии аллергических реакций I типа. С дефицитом IgA часто ассоциируются аутоиммунные и аллергические заболевания. Дефицит IgG2 и IgA часто является причиной повышенной заболеваемости респираторными инфекциями. С дефицитом продукции секреторного IgA связаны поражения слизистых оболочек.

Поскольку концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови представляет конечный результат процесса их синтеза, распада и выведения из организма, при интерпретации любых данных об уровне иммуноглобулинов необходимо учитывать показатели метаболизма иммуноглобулинов, так как снижение их содержания может быть результатом не только слабой их продукции, но и ускоренного их распада либо повышенной их потери в мочевом или желудочно-кишечном трактах. Для оценки метаболизма иммуноглобулинов используют показатель полураспада внутривенно введенного радиоактивного иммуноглобулина (как правило, меченного изотопом йода). Следует помнить, что больные с нормальным уровнем всех классов иммуноглобулинов могут иметь избирательную неотвечаемость на отдельные антигены микроорганизмов. Поэтому при подозрении на иммунологическую недостаточность целесообразным является изучение уровня иммунного ответа на конкретный патоген. Наглядным примером важности определения специфических антител являются данные о том, что у лиц, страдающих частыми инфекционными процессами дыхательных путей, при нормальном уровне всех классов иммуноглобулинов существенно снижен титр антител к *Haemophilus influenzae*.

Важным показателем активности антител в элиминации патогенов из организма является их аффинность и опсонизирующая активность. Низкоаффинные антитела обладают пониженной способностью к опсонизации бактерий и взаимодействию с антигеном, т. е. к нейтрализации патогена. Так, показано, что у лиц, страдающих заболеваниями дыхательного тракта, при нормальном уровне иммуноглобулинов и несколько повышенном уровне антител к пептидогликану *St. aureus*, *Str. pneumoniae*, *Br. catarrhalis*, аффинность антител к этим микробам существенно снижена. Причем, у ряда больных этой категории выявляются низкая опсонизирующая активность сыворотки, которая, как известно, определяется иммуноглобулинами и комплементом. Другим важным показателем активности антител является степень их гликозилирования. Недостаточное гликозилирование антител снижает их активность в реакциях АЗКЦ и комплементзависимой цитотоксичности. Также, иммунные комплексы, образованные такими антителами, значительно хуже выводятся из организма.

Для изучения динамики выработки антител в ответ на иммунизацию и ревакцинацию рекомендуется использование убитых вакцин (ДС, КДС, и др.), аутовакцин, белковых и полисахаридных препаратов. Полезным представляется исследование динамики развития первичного и вторичного иммунного ответа. При дефектах гуморального иммунитета после иммунизации наблюдается выработка антител в низких титрах или пролонгирование накопления их максимальных значений.

Важным показателем состояния В-системы иммунитета является титр антител к микроорганизмам, с которыми население широко контактирует, а также концентрация в сыворотке изогемагглютининов.

В-лимфоциты среди общей популяции лимфоцитов определяют методом мембранной иммуофлюоресценции с помощью специфических моноклональных антител анти-Ig, анти-CD19, CD20, а также с помощью реакции ЕАС-розеткообразования (RC3<sup>+</sup>-клетки).

Следует заметить, что косвенным показателем функциональной активности В-лимфоцитов является концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови. Более глубокое исследование функциональной активности В-лимфоцитов включает изучение бласттрансформирующих свойств клеток в культуре *in vitro*. Для этой цели используют такие митогены как фиксированный в формалине стафилококк штамма Cowan-1, перекрестно связанные антииммуноглобулиновые антитела, препарат вируса Эпштейн-Барра. Более полная характеристика В-лимфоцитов может быть получена при изучении их в РБТЛ в модификациях, аналогичных тем, которые рекомендованы для выявления функциональных резервов и скрытых дефектов Т-лимфоцитов.

Антителообразующая активность В-лимфоцитов может быть изучена в культуре клеток, стимулированных митогенами и антигенами (митогеном лаконоса, стафилококковым лизатом и др.).

### III. Методы исследования фагоцитарного звена иммунитета

О состоянии фагоцитарного звена иммунной системы судят на основании следующих показателей:

1) Хемотаксиса и подвижности фагоцитов в тестах спонтанной миграции лейкоцитов и макрофагов. Важным показателем активности фагоцитирующих клеток являются данные по экспрессии на их поверхности молекул адгезии: CD11a, CD11b, CD11c, CD18. Для изучения экспрессии названных молекул на клетках рекомендуется использование метода мембранной иммуофлюоресценции и иммуноферментного анализа.

2) Поглотительной способности фагоцитов. В тесте фагоцитоза исследуются фагоцитарное число (число клеток, участвующих в фагоцитозе) и фагоцитарный индекс (число частиц, поглощенных одной клеткой) клеток.

3) Метаболической активности и бактерицидности фагоцитов. С этой целью цитохимическими методом изучают содержание неспецифической эстеразы и пероксидазы, в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте - способность клеток генерировать активные формы кислорода, хемилюминисцентным методом – продукцию в клетках супероксидных радикалов. О бактерицидных свойствах фагоцитов судят по количеству жизнеспособных бактерий, оставшихся в лейкоцитах, после их инкубации с микробами.

4) Цитокинпродуцирующей способности мононуклеаров. Рекомендуется изучение спонтанной и индуцированной ЛПС продукции в культуре ИЛ-1<sub>β</sub>, ФНО<sub>α</sub>, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12.

#### IV. Дополнительные методы исследования иммунной системы

При подозрении на иммунопатологические реакции исследование иммунной системы включает методы выявления аутореактивных лимфоцитов, органоспецифических и тканенеспецифических аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов. Полезными в оценке состояния иммунной системы являются данные об активности неспецифических гуморальных факторов резистентности организма (комплемента, лизоцима, пропердина, бета-лизинов, интерферонов), данные о содержании в сыворотке факторов, супрессирующих пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток и факторов, блокирующих рецепторы лимфоцитов.

Важную информацию о функциональной, метаболической активности и биоэнергетическом потенциале иммунокомпетентных клеток дают данные о состоянии в клетках процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, их ферментативной активности, содержании в клетках биоэнергетических макромолекул АТФ, АДФ, АМФ, а также цАМФ и цГМФ, состоянии ее мембраны (насыщенности билипидного слоя мембраны ненасыщенными жирными кислотами, заряда мембраны и ее микровязкости, белок-липидного взаимодействия). Последние характеристики клеток могут быть изучены с помощью зондов АНС, МНКС, ГГБАК.

В особых случаях для выявления дефектов в иммунной системе экспертами ВОЗ рекомендуется: 1) При подозрении на тяжелый комбинированный иммунодефицит и недостаточность функции Т-лимфоцитов определение содержания в иммунокомпетентных клетках аденозиндезаминазы (АДА) и пурипнуклеозидфосфорилазы (ПНФ); 2) Определение содержания в сыворотке альфа-фетопротеина. В 95% случаев его выявление свидетельствует о наличии у больного синдрома первичной иммунологической недостаточности – атаксии телеангиэктазии; 3) В случае, когда низкое содержание Т- и В-лимфоцитов не удастся объяснить каким-либо из известных механизмов, рекомендуется изучение сыворотки таких больных на наличие тепловых цитотоксических антител к Т- и В-лимфоцитам.

## ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК В ИММУННОМ ОТВЕТЕ

### 1. Общие закономерности развития иммунных реакций

Развитие иммунной реакции гуморального и клеточного типа начинается с проникновения антигена в организм и взаимодействия с ним иммунокомпетентных клеток. Заканчивается иммунная реакция элиминацией АГ, вызвавшего реакцию, или отторжением трансплантата.

Антиген может попасть в организм через различные барьерные ткани организма: кожу, слизистые оболочки желудочно-кишечного и урогенитального тракта, дыхательные пути и другие органы и ткани. При попадании АГ в мягкие ткани организма или при подкожном его введении концентрация АГ отмечается в регионарных лимфоузлах. Антиген, захваченный в верхних дыхательных путях или кишечнике, концентрируется в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками. При попадании АГ непосредственно в кровь, концентрация его отмечается в селезёнке. В месте концентрации АГ, главным образом, и происходят все клеточные события, связанные с развитием ответной иммунной реакции. Вместе с тем, развивающийся иммунный процесс всегда носит генерализованный характер, затрагивает, вне зависимости от места локализации АГ, также отдалённые лимфоузлы и селезенку и имеет отклик в центральных органах иммунитета. Обуславливается это тем, что лимфоидные клетки постоянно циркулируют между всеми лимфоидными органами и тканями.

В развитии иммунной реакции как гуморального, так и клеточного типа различают: 1) афферентный этап; 2) центральный этап, 3) эфферентный этап.

*На афферентном этапе* происходит распознавание патогена антигенпрезентирующими клетками (макрофагами, дендритными клетками, В-лимфоцитами), его поглощение, процессинг АГ и его презентация в иммуногенной форме. На этом этапе отмечается усиление миграции иммунокомпетентных клеток в зоны концентрации АГ.

*Центральный этап* характеризуется развитием реакций межклеточных взаимодействий, пролиферацией и дифференцировкой клоноспецифических Т- и В-лимфоцитов, формированием эффекторных клеток и клеток иммунологической «памяти». В случае развития гуморальной иммунной реакции образуются плазматические клетки – продуценты антител, при развитии клеточного иммунитета – цитотоксические эффекторные клетки.

*На эфферентном этапе* происходит реализация иммунной реакции, проявляющаяся в уничтожении клеток-мишеней (чужеродных клеток; клеток, пораженных патогеном) цитотоксическими лимфоцитами и макрофагами либо нейтрализации растворимого антигена, лизисе внеклеточных бактерий специфическими АТ.

В иммунном ответе различают: 1) первичный иммунный ответ; 2) вторичный иммунный ответ.

На первичное попадание АГ развивается первичный иммунный ответ, на повторное попадание того же антигена развивается вторичный иммунный ответ, характеризующийся более ранней и более сильной ответной иммунной реакцией. Так, при развитии первичной иммунной реакции на гетерогенные эритроциты максимальное накопление в крови антиэритроцитарных антител наблюдается на 10–12 сутки, на кожный трансплантат максимальное накопление цитотоксических клеток-эффекторов происходит на 9–11 сутки. При вторичной иммунной реакции пик иммунного ответа на эритроциты и кожный трансплантат развивается на 5–7 сутки, при этом образование антител и цитотоксических клеток происходит в значительно больших количествах. Центральная роль в развитии вторичного иммунного ответа принадлежит иммунной «памяти». Под иммунной памятью понимают способность организма развивать иммунный ответ по вторичному типу. Иммунная память к одним АГ сохраняется в течение месяцев, к другим – годы, к третьим – на протяжении всей жизни. Носителями иммунной памяти для клеточного иммунитета являются Т-клетки «памяти», для гуморального иммунитета – Т- и В-клетки «памяти», которые формируются в процессе развития первичного иммунного ответа соответственно из антигенстимулированных предшественников цитотоксических Т-клеток, антигенстимулированных Т-хелперов, и антигениндуцированных  $IgG^+$ -В-клеток. Т- и В-клетки «памяти» имеют морфологию малых лимфоцитов, способны сохраняться интактными в лимфоидных органах в течение многих лет. Специфические фенотипические маркеры Т- и В-клеток «памяти» в настоящее время не определены.

Вторичный иммунный ответ, в отличие от первичного, не усиливается макрофагами, а напротив, может быть даже подавлен чрезмерной активностью фагоцитов.

#### *Кинетика образования эффекторов гуморального и клеточного иммунитета*

Динамика развития первичного иммунного ответа как гуморального, так и клеточного типов характеризуется тремя периодами: латентным периодом, продуктивным периодом, фазой снижения (Рис. 10-1).

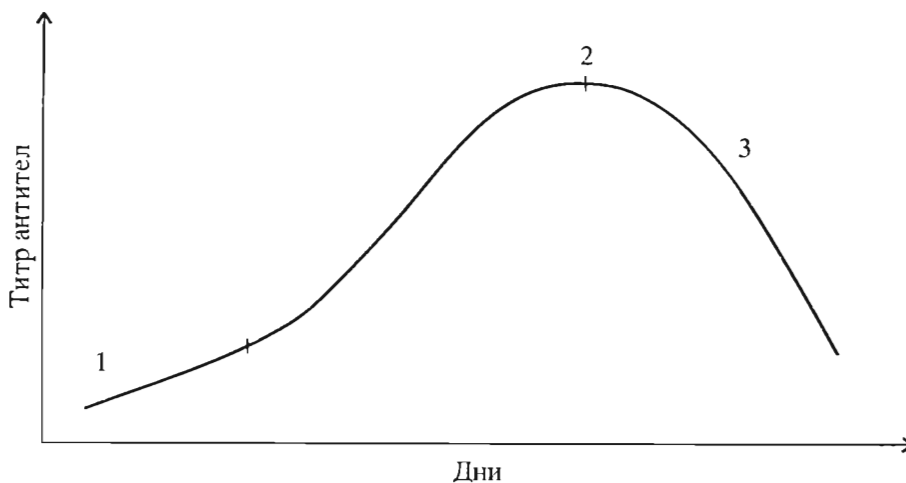


Рис. 10-1. Динамика выработки антител  
1 - латентный период; 2 - продуктивный период; 3 - фаза снижения



Латентный период (индуктивный период) представляет собой интервал времени между проникновением антигена в организм и появлением в крови первых определенных количеств антител или специфических цитотоксических Т-лимфоцитов.

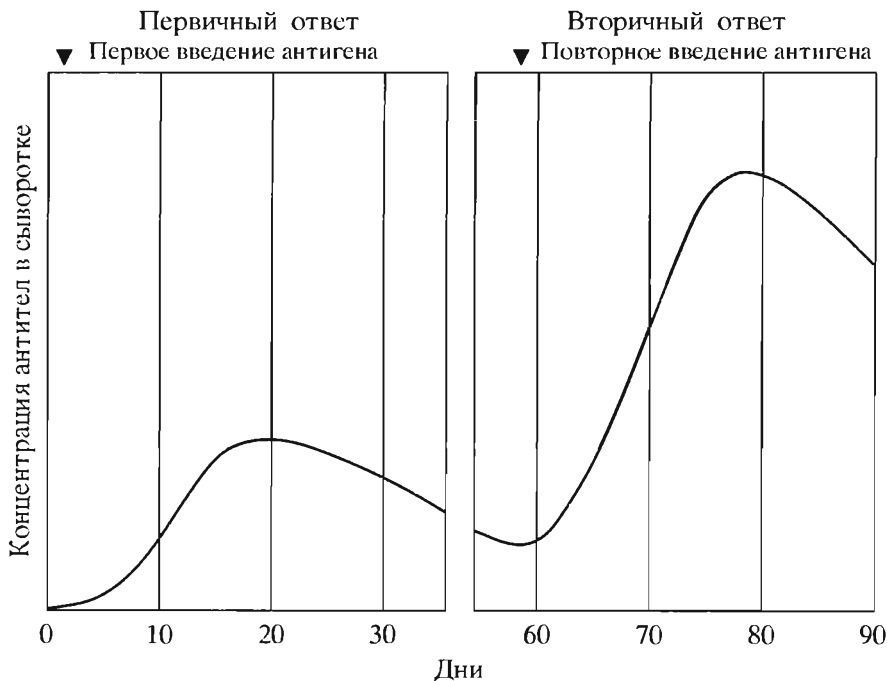
Продуктивный период (фаза роста) характеризуется экспоненциальным увеличением количества АТ или цитотоксических клеток в крови.

Фаза снижения характеризуется постепенным снижением количества специфических АТ или цитотоксических Т-лимфоцитов в крови.

В зависимости от дозы и вида АГ, а также реактивности организма, эти периоды имеют разную величину. Так, латентный период в развитии гуморального иммунного ответа на бактериофаг Ф-174 составляет около 20 часов, на гетерогенные эритроциты около 3 дней, на белковые антигены – 5–7 дней. Продуктивный период иммунного ответа на гетерогенные эритроциты составляет 5 дней, на белковые антигены 7–9 дней, на дифтерийный токсин – несколько месяцев (максимум антидифтерийных антител накапливается к 3 месяцу).

Длительность фазы снижения иммунного ответа определяется эффективностью элиминации АГ из организма и скоростью катаболизма АТ. Этот период, как правило, колеблется от нескольких дней до нескольких недель.

При развитии вторичного иммунного ответа, по сравнению с первичным иммунным ответом, наблюдается укорочение латентного периода или его отсутствие и пролонгированная фаза снижения; продуктивный период характеризуется быстрым ростом титра АТ и быстрым накоплением цитотоксических клеток. При этом титр антител и абсолютное количество цитотоксических клеток достигает значительно больших величин (Рис. 10-2).



*Рис. 10-2. Первичный и вторичный иммунный ответ. Кролику вводили столбнячный токсин в два приема. Ответ при повторном контакте с антигеном наступает быстрее и протекает с большей интенсивностью*

При первичном иммунном ответе вырабатываются преимущественно АТ класса IgM, при вторичном иммунном ответе – антитела класса IgG (Рис. 10-3). При первичном иммунном ответе выработка АТ класса IgM значительно опережает по времени синтез АТ класса IgG. При вторичном иммунном ответе синтез АТ класса IgM и IgG начинается почти одновременно (Рис. 10-3).

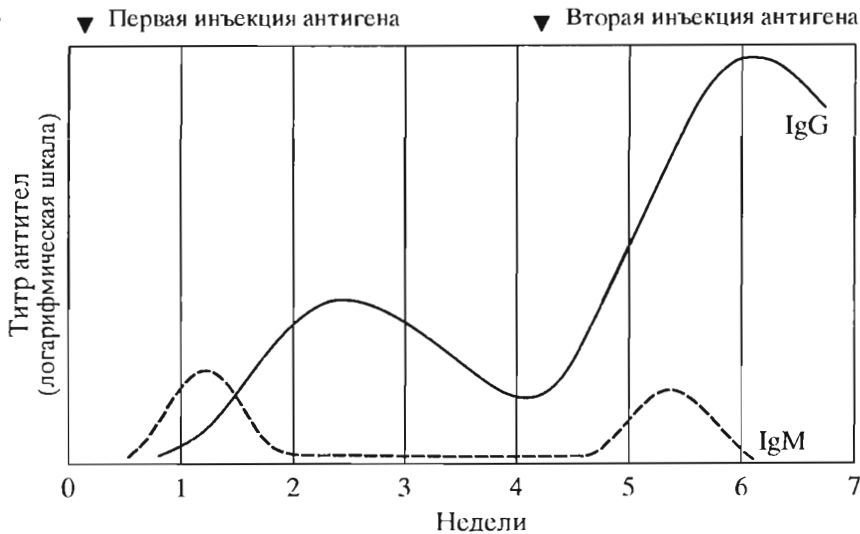


Рис. 10-3. Динамика синтеза IgM и IgG при первичном и вторичном гуморальном иммунном ответе на антиген

При этом кинетика образования АТ класса IgM такая же, как и при первичном иммунном ответе. Названные различия при первичном и вторичном иммунном ответе обусловлены разной степенью дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, вступающих в реакцию с АГ. При первичном иммунном ответе во взаимодействие с АГ вступают наивные клетки, которые первоначально могут синтезировать только АТ класса IgM. При вторичном иммунном ответе в реакцию вступают клетки «памяти», которые уже детерминированы к синтезу АТ IgG или IgA. АТ, продуцируемые при вторичном иммунном ответе, по сравнению с АТ, продуцируемыми при первичном иммунном ответе, обладают более высокой биологической активностью и более высокой аффинностью.

Основным местом развития клеточных и гуморальных иммунных реакций является регионарная лимфоидная ткань. Клеточные иммунные реакции морфологически проявляются в утолщении тимусзависимых зон лимфатических узлов (паракортикальной зоны) и периартериальных лимфатических муфт селезенки (Рис. 10-4; 10-5). Цитологическая реакция выражается в трансформации малых лимфоцитов тимусзависимых зон в крупные клетки с базофильной цитоплазмой – иммунобласты, из которых через несколько дней генерируются малые лимфоциты с цитотоксическими свойствами.

Морфологическое развитие гуморальной иммунной реакции выражается в образовании в лимфоидной ткани центров размножения (вторичных фолликулов), которые содержат в центре бластные клеточные формы – центробласты, а по периферии – центроциты, а также плазматические клетки, секретирующие антитела.

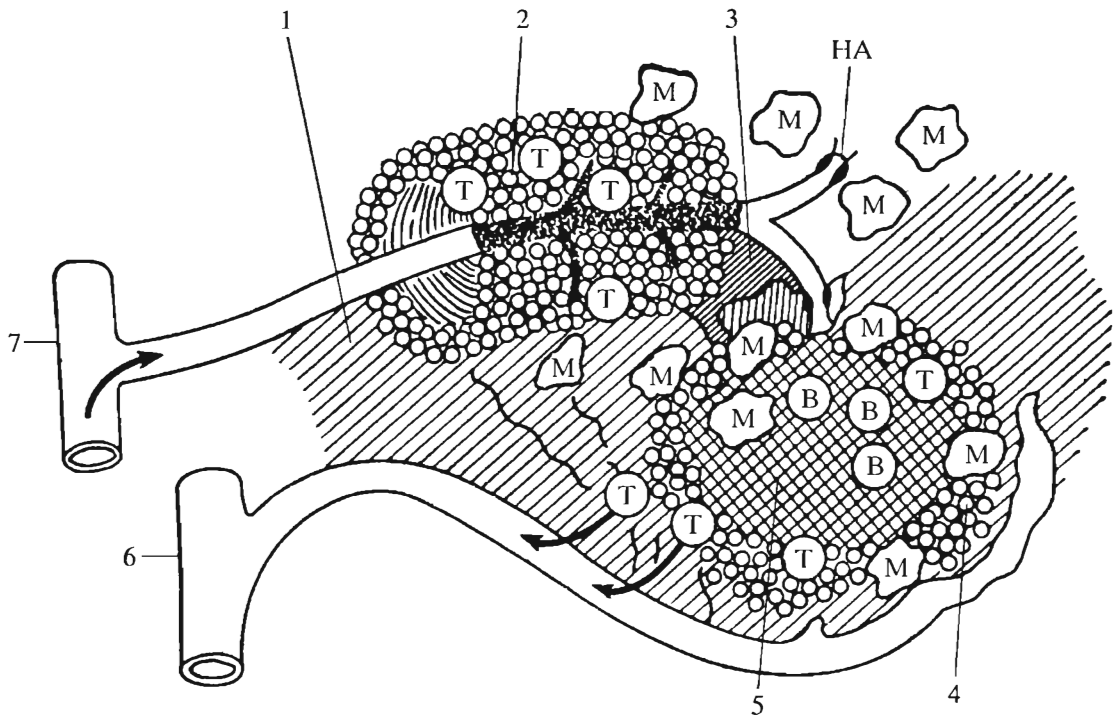


Рис. 10-4. Строение селезенки

КА - косточковая артерия, Т- Т-лимфоцит, В - В-лимфоцит, М - макрофаг,  
 1 - красная пульпа, 2 - белая пульпа, 3 - пограничная зона, 4 - оболочка,  
 5 - зародышевый центр, 6 - вена, 7 - артерия

25

## 2. Взаимодействие клеток в иммунном ответе

### *Межклеточные реакции при развитии гуморального иммунитета*

#### *А. Развитие гуморальной иммунной реакции на Т-зависимые антигены*

На экзогенные антигены (бактерии, токсины) развивается гуморальная иммунная реакция. Развитие иммунной реакции гуморального типа требует участия 3 типов клеток: А-клеток (антигенпрезентирующих клеток), Т-лимфоцитов хелперов ( $T_H2$ ) и В-лимфоцитов. При этом роль антигенпрезентирующих клеток (макрофагов, дендритных клеток, В-клеток) заключается в презентации АГ в иммуногенной форме Т-лимфоцитам хелперам, которые, как известно, способны распознавать АГ только в комплексе с молекулами ГКГ 2 класса.

В случае развития иммунной реакции на инфекцию и корпускулярные антигены роль макрофагов также сводится к дезинтеграции антигенного материала и переводе его в растворимую форму, удобную для дальнейшего процессинга В-лимфоцитам. В-лимфоциты способны захватывать и перерабатывать антигенный материал только в растворимом виде. Поглощение антигена В-лимфоцитами осуществляется путем эндоцитоза, при условии предварительного его фиксирования антигенраспознающими рецепторами - sIgM.

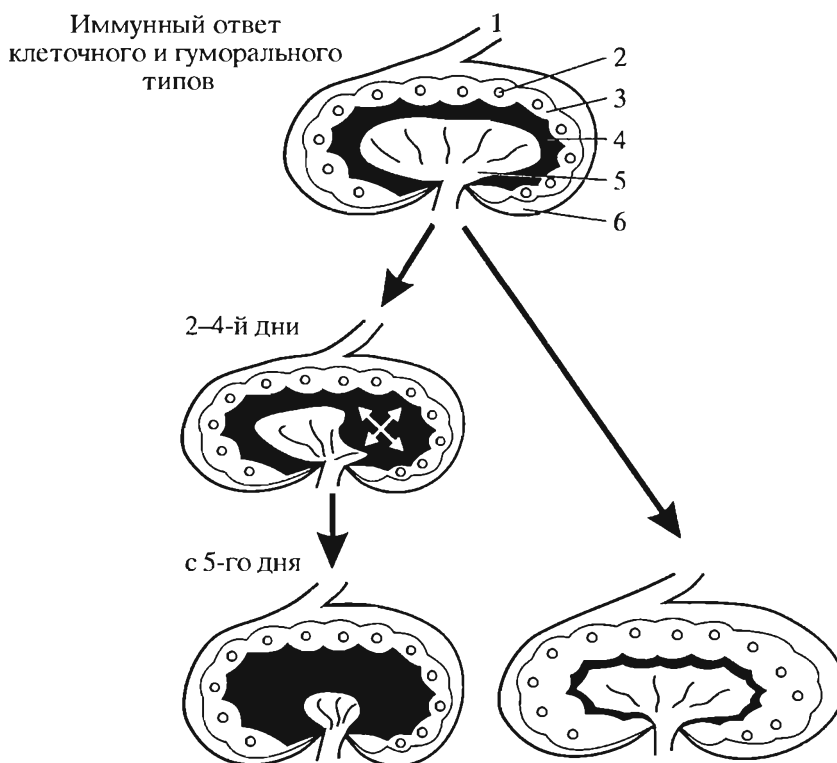


Рис. 10-5. Структурные изменения в лимфатическом узле в процессе сенсibilизации или иммунизации

1 – афферентная лимфа; 2 – фолликул; 3 – корковый слой; 4 – паракортикальная зона; 5 – мозговой слой; 6 – краевой синус

Роль Т-хелперов сводится к оказанию помощи В-лимфоцитам в их активации, пролиферации и дифференцировке в антителопродуцирующие клетки. Без такой помощи трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки не происходит.

В-лимфоциты в развитии гуморальной иммунной реакции играют основную роль. Они являются прямыми предшественниками плазматических клеток – основных продуцентов антител.

Роль антигена в развитии иммунной реакции сводится к отбору клоноспецифических Т-лимфоцитов хелперов и В-лимфоцитов, индукции созревания наивных Т-хелперов в активные Т-хелперы и примированию В-лимфоцитов, а также в обеспечении их когнатного взаимодействия.

Цепь событий при развитии гуморальной иммунной реакции на бактериальную инфекцию выглядит следующим образом. Развитие реакции начинается со связывания патогена (бактерий) макрофагами через лектинотропный рецептор и его поглощения путем фагоцитоза (Рис.10-6а). Заключение в фагосоме материал после слияния с лизосомами подвергается расщеплению протеазами до простых пептидных фрагментов, которые после взаимодействия и связывания с молекулами ГКГ 2 класса экспрессируются на клеточной поверхности (Рис. 10-6а; 10-6б). В такой форме антигенные пептиды

*при макрофагах – подготовка,*

становятся доступными для распознавания Т-хелперами и обеспечивают их включение в иммунный процесс. В процессе внутриклеточного переваривания антигенного материала в макрофагах индуцируется синтез и экспрессия молекул ГКГ 2 класса и костимулятора В7 (CD80/CD86), присутствие которого необходимо для активации Т-хелперов. В неактивированных макрофагах экспрессия костимулятора отсутствует.

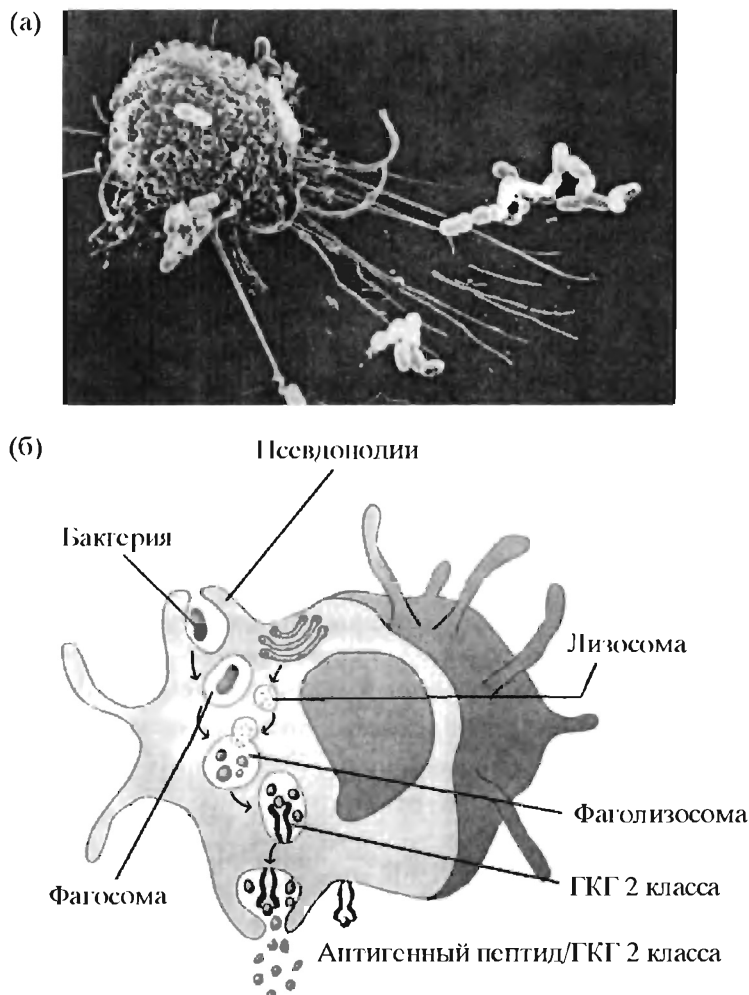


Рис.10-6а. Поглощение, процессинг и презентация антигена АПК

При вирусной инфекции роль антигенпрезентирующих клеток способны выполнять дендритные клетки и В-лимфоциты. Растворимые антигены, включая белки и бактериальные токсины, помимо макрофагов, также представляют в иммуногенной форме В-клетки (Рис. 10-7). В процессе презентации антигенного материала на В-клетках экспрессируется костимулятор В7. На дендритных клетках эти молекулы представлены постоянно. Стимуляторами синтеза В7 у макрофагов и В-клеток выступают компоненты клеточной стенки бактерий.

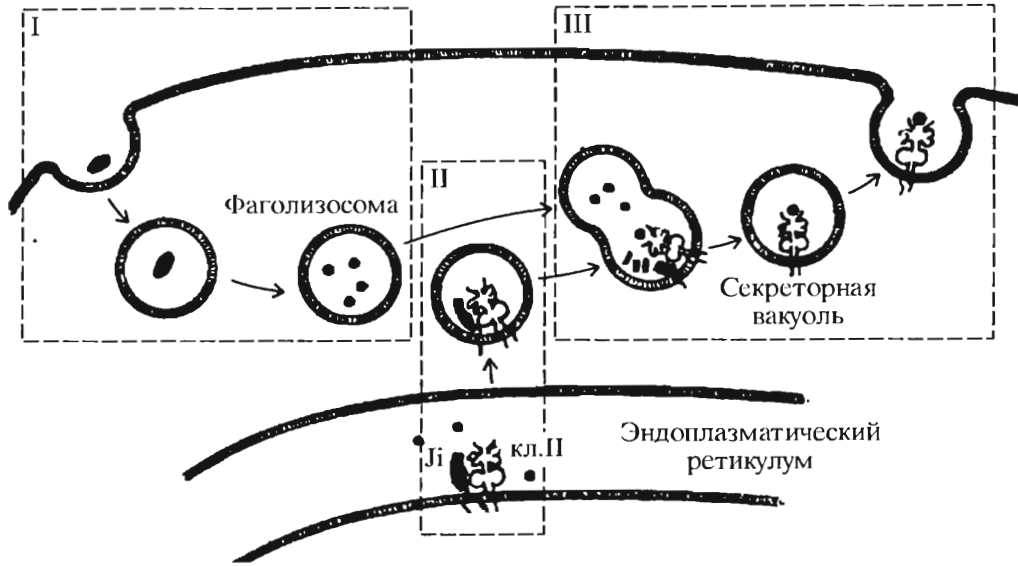


Рис. 10-66. Этапы подготовки антигенов бактерий и их токсинов к взаимодействию с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости (В.Г.Галактионов, 1998)  
 I этап – поглощение бактерий или их токсинов фагоцитирующей, способной к презентации антигена клеткой и разрушение захваченного материала до отдельных пептидов в фаголизосомах.  
 II этап – во внутреннем пространстве эндоплазматического ретикулума идет сборка молекул II класса, которые до встречи с пептидом комплексированы со специальным белком, получившим название инвариантной цепи (Ii). Этот белок защищает молекулу II класса от случайной встречи с бактериальными пептидами в эндоплазматическом ретикулуме. Комплекс молекулы II класса с Ii покидает эндоплазматический ретикулум в составе вакуоли; III этап – вакуоль, содержащая комплекс молекулы II класса с Ii, сливается с фаголизосомой. Кислые протеазы фаголизосом разрушают Ii-белок и таким образом снимают запрет на взаимодействие молекул II класса с бактериальными пептидами. Образовавшийся новый комплекс пептид:молекула II класса в составе секреторной вакуоли перемещается к мембране клетки. Результатом этих процессов является экспрессия чужеродного пептида в комплексе с молекулой II класса на клеточной поверхности, что и обеспечивает доступность бактериального пептида для антигенраспознающих рецепторов Т-клеток.

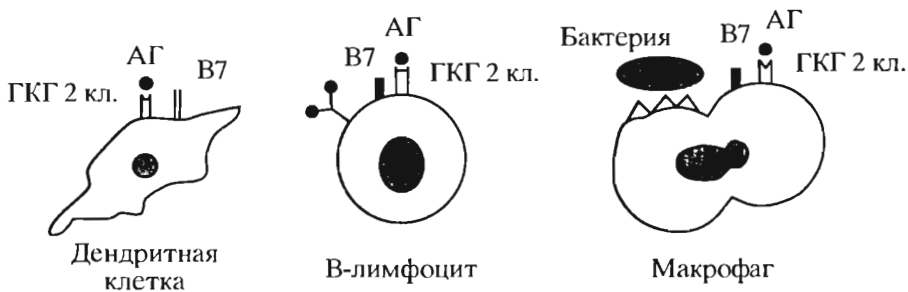


Рис. 10-7. Антигенпредставляющие клетки

Включение в иммунный процесс Т-лимфоцитов хелперов ( $T_H0$ ) начинается с распознавания ими антигена, представленного на антигенпрезентирующих клетках в ассоциации с молекулами ГКГ 2 класса (Рис. 10-8а). В результате специфического взаимодействия ТКР с соответствующим иммунным комплексом, представленным на макрофаге, в прочное контактное взаимодействие вначале вступают адгезины Т-клеток LFA-1 и макрофагов ICAM (Рис.10-8б). При выпадении этого звена взаимодействия в контакт вступают пары молекул CD2: LFA-3. Связывание этих молекул обеспечивает условия для полноценной реакции их рецепторных молекул: ТКР и CD4 с АГ в комплексе с молекулами ГКГ 2 класса и лиганда CD28, CTLA-4 с костимулятором B7 макрофага (Рис. 10-8б).

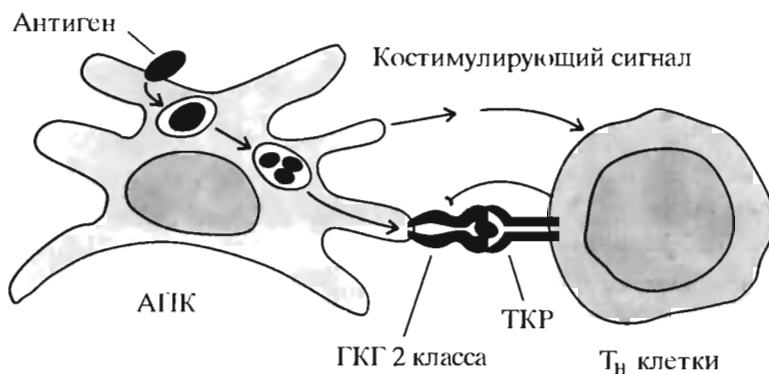


Рис.10-8а. Взаимодействие Т-хелпера с АПК

Молекулы, участвующие во взаимодействии АПК и Т-хелперов, а также продуцируемые при этом цитокины, приведены на рис.10-8в. Взаимодействие ТКР с антигенным комплексом формирует при участии корецептора CD4 первый сигнал к активации, пролиферации и дифференцировке наивных Т-хелперов. Второй активационный сигнал для наивных Т-хелперов формируется в результате взаимодействия его лиганда CD28 и CTLA-4 с костимулятором B7 макрофага. Совместное действие первого и второго сигналов приводит к активации наивных Т-хелперов ( $T_H0$ ) и запуску их в пролиферацию и дифференцировку, в результате которой формируется клон ( $10^5$ – $10^6$  клеток) антигенспецифических активных Т-хелперов, способных продуцировать ростовые и дифференцирующие факторы для В-лимфоцитов (ИЛ-4, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6). В ходе созревания Т-хелперов на них экспрессируются мембраносвязанные активаторы CD40L, необходимые для формирования активационного сигнала для В-лимфоцитов.

В случае взаимодействия наивных Т-лимфоцитов хелперов с антигенпрезентирующей клеткой В-ряда или дендритной клеткой ход событий тот же (Рис. 10-9). Следует заметить, что только активированные через такой механизм Т-хелперы способны стимулировать В-лимфоциты и запускать их в пролиферацию и дифференцировку. Необходимость двойного сигнала от антигенпрезентирующих клеток для активации Т-хелперов также является условием, контролирующим ответ В-клеток на собственные антигены. При отсутствии патогена (инфекции) специфическое взаимодействие наивной Т-клетки с клетками, экспрессирующими аутоантигены, в отсутствие костимули-

рующего сигнала с В7 лиганда, который экспрессируется только на макрофагах и В-лимфоцитах под воздействием компонентов бактериальной стенки (углеводов, липополисахаридов), способно привести либо к анергии, либо к гибели соответствующего клона Т-лимфоцитов хелперов. Таким образом, помимо внутритимусной отрицательной селекции аутореактивных клонов, эволюционно создан дополнительный заслон запрещенным клоном, действующий на периферии.

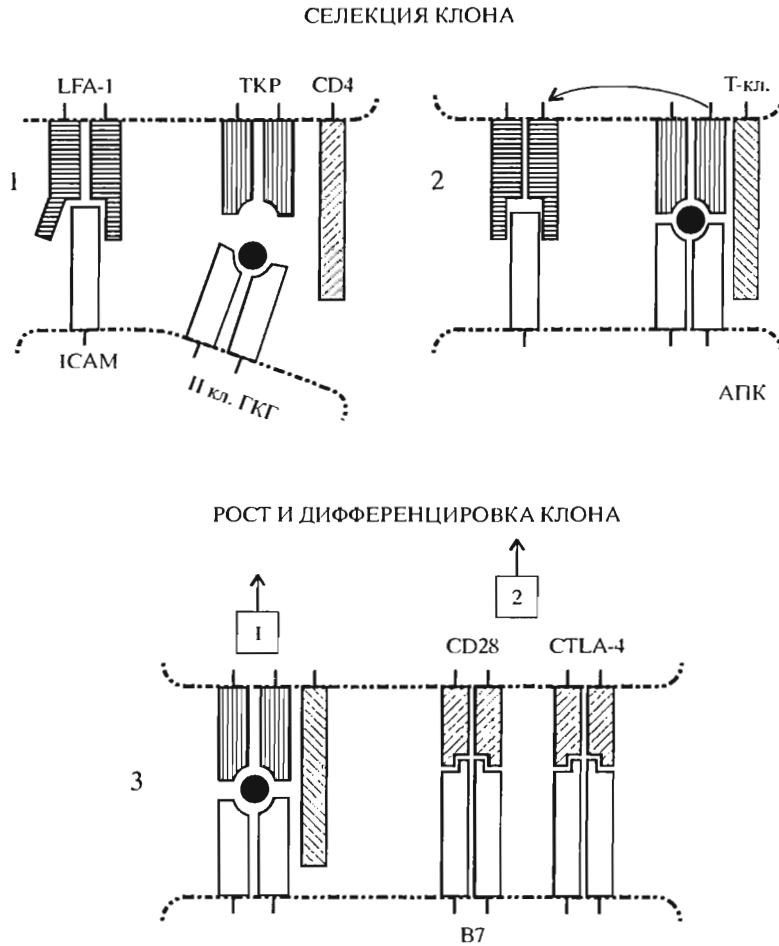


Рис. 10-86. Участие адгезинов и коstimуляторов в отборе и дифференцировке наивных Т-клеток

Включение в иммунный процесс наивных В-лимфоцитов начинается со специфического взаимодействия их с антигенным пептидом через поверхностные иммуноглобулиновые рецепторы. В случае бактериальной инфекции поставщиками антигенных пептидов для В-лимфоцитов выступают макрофаги. Растворимые белки, бактериальные токсины, вирусы могут поглощаться В-лимфоцитами без предварительной обработки их макрофагами. В результате такого взаимодействия происходит активация мембранных белков лимфоцита и поглощение (эндоцитоз) комплекса рецептор – анти-



генный пептид (Рис. 10-10). После переработки антиген соединяется с молекулами ГКГ 2 класса и экспрессируется в связанном виде на поверхности В-лимфоцита (процесс имеет те же закономерности, что и в случае, когда В-клетки выступают в роли антиген-презентирующих единиц – рис. 10-9).

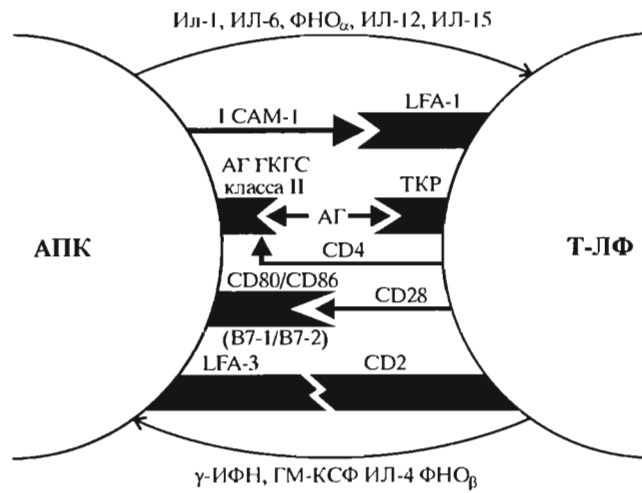


Рис. 10-8в. Комплексы, участвующие в представлении антигена Т-лимфоцитам антигенпредставляющими клетками

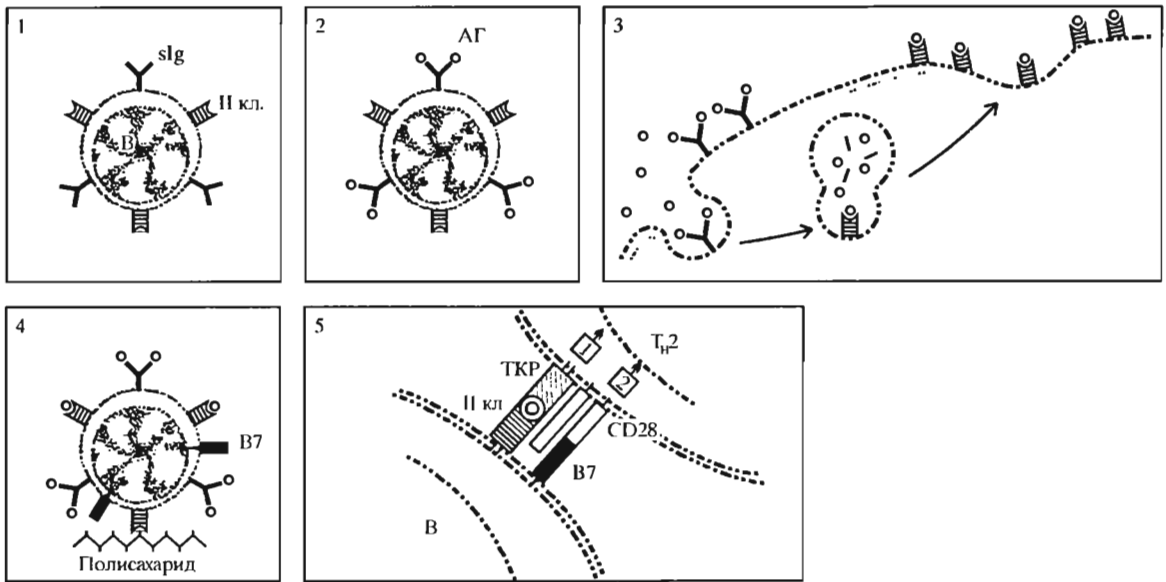


Рис. 10-9. В-лимфоцит как антигенпрезентирующая клетка (В.Г.Галактионов, 1998)

В ходе антигенной активации В-лимфоцитов в них индуцируется синтез молекул CD40, являющихся рецепторами к лиганду CD40L Т-хелпера, и рецепторов к ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5 и их экспрессия.

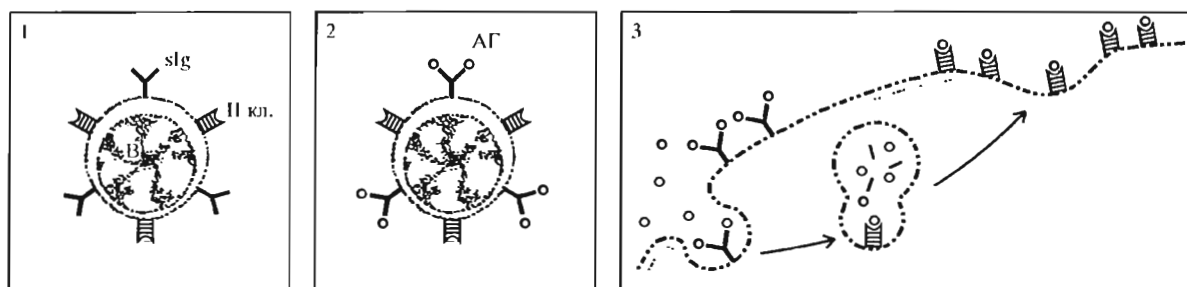


Рис 10-10. Начальные этапы активации антигенным пептидом наивных В-лимфоцитов

В результате антигениндуцированных перестроек наивные В-лимфоциты становятся подготовленными (примированными) к встрече и когнатному взаимодействию с активированными Т-лимфоцитами хелперами.

Наивные В-лимфоциты, не прошедшие такие преобразования, остаются рефрактерными к активационным сигналам Т-хелперов.

Дальнейшее развитие примированных В-лимфоцитов происходит после их когнатного взаимодействия с активированными Т-хелперами (Рис. 10-11а). Взаимодействие начинается с распознавания антигенспецифическими рецепторами Т-хелперов антигенного пептида, экспрессированного на В-лимфоцитах в комплексе с молекулами ГКГ 2 класса. Это обеспечивает взаимодействие лиганда CD40L Т-лимфоцита и его рецептора CD40, экспрессированного на В-лимфоците, в результате которого формируется второй активационный сигнал для В-лимфоцита. (Первый активационный сигнал В-лимфоцит получает от взаимодействия с АГ). Активированные таким образом В-лимфоциты под влиянием интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5), продуцируемых активированными Т-хелперами, запускаются в пролиферацию, в результате чего происходит 100-1000-кратное увеличение клона антигенспецифических В-лимфоцитов (Рис.10-11а).

Под влиянием ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\beta$ , продуцируемых активированными Т-хелперами, происходит дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, которые и производят антитела различных изотипов (Рис.10-11б).

В ходе развития первичной иммунной реакции из примированных В-лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов хелперов формируются В- и Т-лимфоциты «памяти», которые при повторном взаимодействии с этим же антигеном развивают иммунный ответ по вторичному типу.

По мере развития гуморального иммунного ответа происходит переключение синтеза антител с одного изотипа на другой. Этот процесс контролируется и регулируется Т-хелперными лимфоцитами через продукцию цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-5, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\beta$  (Табл. 10-1).

ИЛ-4 индуцирует переключение синтеза IgM на IgG<sub>1</sub> и IgE, ФНО-β – на IgG<sub>2b</sub> и IgA, ИНФ-γ – на IgG<sub>2a</sub> и IgG<sub>3</sub>, ИЛ-5 – усиливает продукцию IgA. Усиление продукции антител одного типа происходит при одновременном ингибировании синтеза антител других изотипов.

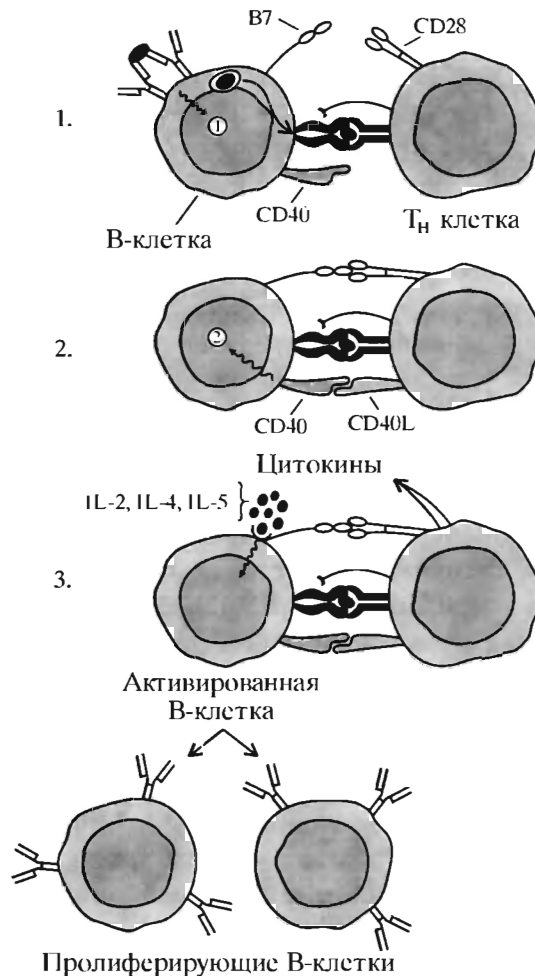


Рис. 10-11а. Активация и пролиферация В-лимфоцитов под влиянием АГ и Т-хелперов

1. Взаимодействие примированного В-лимфоцита с Т-хелпером происходит в результате распознавания Т-хелпером (его ТКР) антигенного пептида, экспрессированного В-клеткой в комплексе с молекулами ГКГ-2 класса.
2. Взаимодействие лиганда CD40L Т-лимфоцита и рецептора CD40 В-лимфоцита является 2 сигналом для активации В-лимфоцита. Взаимодействие B7-CD28 формирует костимулирующий сигнал, активирующий Т-хелперы к продукции цитокинов.
3. Активированные В-лимфоциты под влиянием интерлейкинов запускаются в пролиферацию.

При развитии гуморального иммунного ответа по вторичному типу в кооперативные взаимодействия вступают Т-хелперы «памяти» и В-лимфоциты «памяти». При этом Т-клеткам «памяти» не требуется прохождения этапов, связанных с созреванием

T-хелперов из наивных T-клеток, а В-клеткам «памяти» – процессов, связанных с их примированием. T- и В-лимфоциты «памяти», пройдя эти стадии развития в период первичного иммунного ответа, во вторичном иммунном ответе проявляют полную зрелость для взаимодействия.

Таблица 10-1. Влияние цитокинов на секрецию различных изотипов иммуноглобулинов

Цитокины	Изотипы иммуноглобулинов						
	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgA	IgE
ИЛ-4	Ингибирует	Ингибирует	Индуктирует		Ингибирует		Необходим для индукции
ИЛ-5						Усиливает продукцию	
ИНФ-γ	Ингибирует	Индуктирует	Ингибирует		Индуктирует		Ингибирует
ФНО-β	Ингибирует	Ингибирует		Индуктирует		Индуктирует	

В результате взаимодействия этих субъединиц (механизм взаимодействия тот же, что и при первичном иммунном ответе), из В-клеток формируется пул плазматических клеток, способных продуцировать антитела преимущественно IgG-класса.

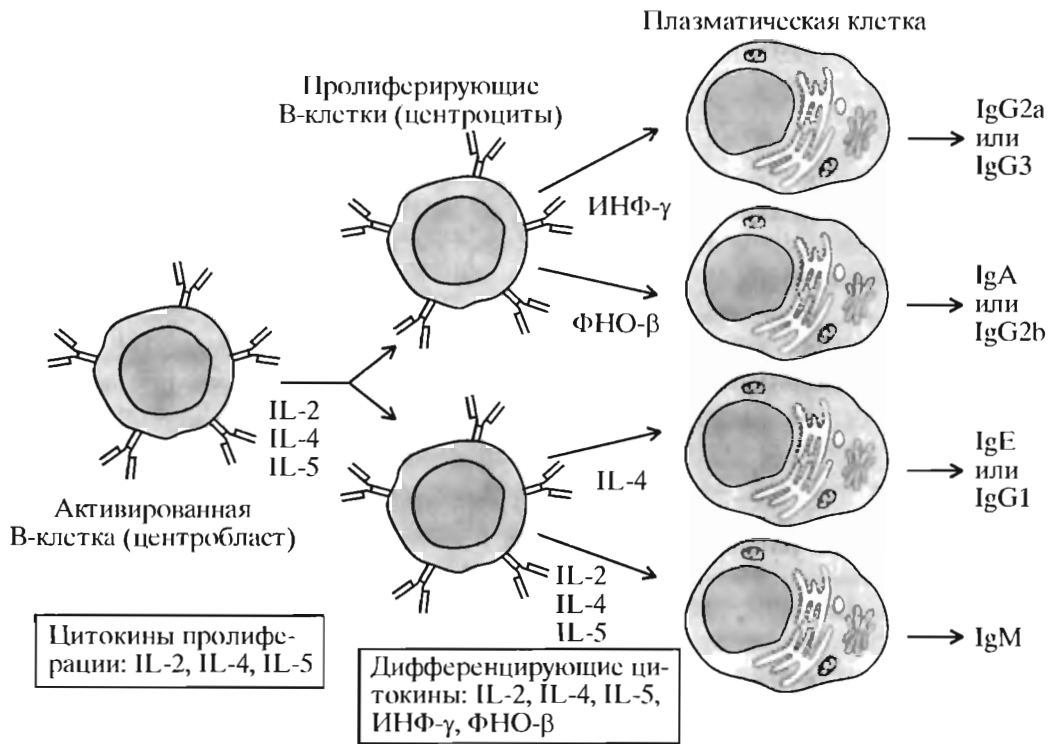


Рис.10-116. Проллиферация и дифференцировка В-лимфоцитов в плазмоциты

### Б. Развитие гуморальной иммунной реакции на Т-независимые антигены

Развитие иммунного ответа на Т-независимые антигены 1 и 2 типа протекает без участия Т-лимфоцитов. Активация В-лимфоцитов и синтез Ig под действием Т-независимых АГ 1 типа (ЛПС, РWM) происходит в результате воздействия этих веществ на митогенные рецепторы В-клеток (Рис. 10-12). Эти вещества, являясь по своей природе митогенными, вызывают поликлональную активацию В-лимфоцитов и индуцируют продукцию клонально детерминированных АТ (не специфичных к АГ).

Активация продукции АТ В-лимфоцитами под влиянием Т-независимых АГ 2 типа (полисахаридов пневмококков, полимеров Д-аминокислот, высокомолекулярного поливинилпирролидона) происходит в результате перекрестного сшивания АГ-специфических рецепторов В-лимфоцитов часто повторяющимися АГ-детерминантами молекулы антигена (Рис. 10-12). Продуцируемые в этом случае антитела являются специфичными к АГ.

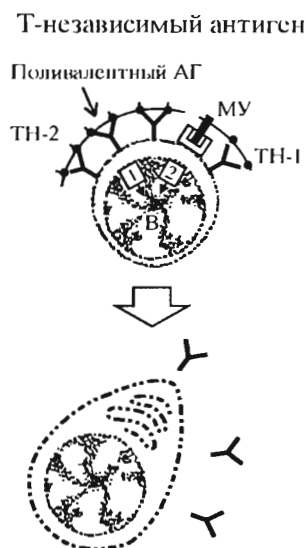


Рис. 10-12. Механизм активации В-клеток Т-независимыми АГ

В-клеточный ответ может развиваться без помощи со стороны Т-клеток в тех случаях, когда он формируется на тимуснезависимые антигены (ТН). Известны два класса таких антигенов. К первому классу (ТН-1) относятся антигены, в чью структуру включен так называемый митогенный участок (МУ). Второй класс содержит тимуснезависимые антигены (ТН-2), в структуре которых имеются повторяющиеся гомологичные эпитопы. Многоточечное соединение этих эпитопов с поверхностными иммуноглобулинами оказывается достаточным для включения В-клетки в процесс пролиферации и дифференцировки до зрелого антителопродуцента.

Тимуснезависимые АГ обоих типов вызывают синтез преимущественно Ig класса М, и индуцируемый ими иммунный ответ практически не сопровождается формированием клеток иммунологической «памяти».

### *Межклеточные реакции при развитии клеточного иммунитета*

Иммунные реакции клеточного типа развиваются на эндогенные антигены (вирус-инфицированные клетки, опухолевые клетки, аллогенные клетки, измененные собственные клетки). Основными эффекторами клеточного иммунитета являются Т-киллеры, которые формируются из наивных Т-цитотоксических клеток ( $CD8^+$ ). Генерация Т-киллеров из наивных Т-цитотоксических лимфоцитов происходит под влиянием 2 активационных сигналов - одного, поступающего от ТКР, формируемого в результате его взаимодействия с АГ (антигенным пептидом связанным с молекулами ГКГ-1 класса, аллоантигенами) и второго стимулирующего импульса в виде ИЛ-2, являющегося ростовым и дифференцирующим фактором для Т-клеток. Продуцентами ИЛ-2 могут выступать сами Т-цитотоксические клетки, которые способны его секретировать в результате антигенной активации и через механизм аутокринной регуляции запускаться в пролиферацию и дифференцировку. В большинстве случаев продуцентами ИЛ-2 выступают активированные антигенами Тн1-хелперы.

Развитие клеточного иммунитета не требует когнатного взаимодействия Тн1-хелперов и активированных Т-цитотоксических клеток, как это отмечается между Т-хелперами и В-лимфоцитами при развитии гуморального иммунитета. Важным индуктором активации Т-цитотоксических клеток является также костимулирующий импульс, формируемый при взаимодействии молекулы CD28 Т-лимфоцита и молекулы В7 клетки, экспрессирующей АГ.

Развитие клеточной иммунной реакции при вирусной инфекции представляется следующим (Рис. 10-13; 10-14). Генерация специфических Т-киллеров протекает, как правило, при участии Тн1-хелперов. Включение в иммунный процесс наивных Т-лимфоцитов хелперов ( $T_HO$ ) начинается с распознавания их рецепторным аппаратом антигенного пептида, представленного на АПК в комплексе с молекулами ГКГ 2 класса (вирусы, поглощенные фагоцитирующими клетками, процессингу подвергаются в фаголизосомах. Образуемые при этом вирусные пептиды экспрессируются на клетке в комплексе с молекулами ГКГ-2 класса). В результате такого взаимодействия формируется первый активационный сигнал. Второй активационный сигнал Т-лимфоциты получают от АПК в виде костимулирующего импульса, формируемого в процессе взаимодействия лиганда CD28 Т-клетки и молекулы В7 АПК.

В результате двухсигнальной активации Т-хелперы начинают синтезировать и продуцировать ИЛ-2, а также на своей поверхности экспрессировать рецептор к этому цитокину. ИЛ-2 через механизм аутокринной активации индуцирует размножение клоноспецифических Т-хелперов и продукцию ими ИЛ-2.

Инициация дифференцировки наивных Т-цитотоксических клеток ( $CD8^+$ -клеток) в зрелые киллерные клетки начинается с распознавания ими вирусного антигенного пептида на вирус-инфицированной клетке в комплексе с молекулами ГКГ 1 класса (процесс подготовки вирусных белков к взаимодействию с молекулами 1 класса ГКГ приведен на рис.10-15). В результате такого взаимодействия происходит активация и подготовка Т-цитотоксических лимфоцитов к пролиферации и дифференциации, сопровождающаяся экспрессией рецептора к ИЛ-2. Под влиянием ИЛ-2, продуцируемого Т-хелперами ( $T_H1$ ), антигенактивированные Т-цитотоксические лимфоциты пролиферируют и дифференцируются в зрелые киллерные клетки. При этом клон антигенспецифических ( $CD8^+$ ) цитотоксических Т-лимфоцитов увеличивается до  $10^5$ – $10^6$  клеток.

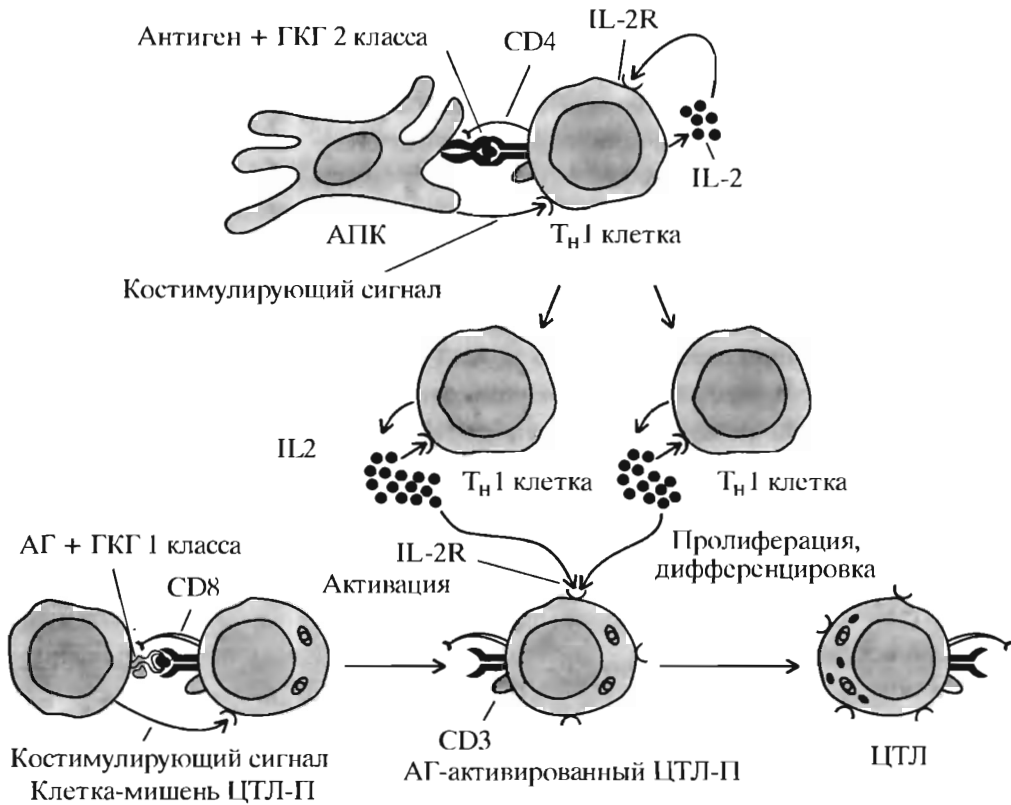


Рис.10-13. Генерация цитотоксических T-лимфоцитов при генерализованной вирусной инфекции

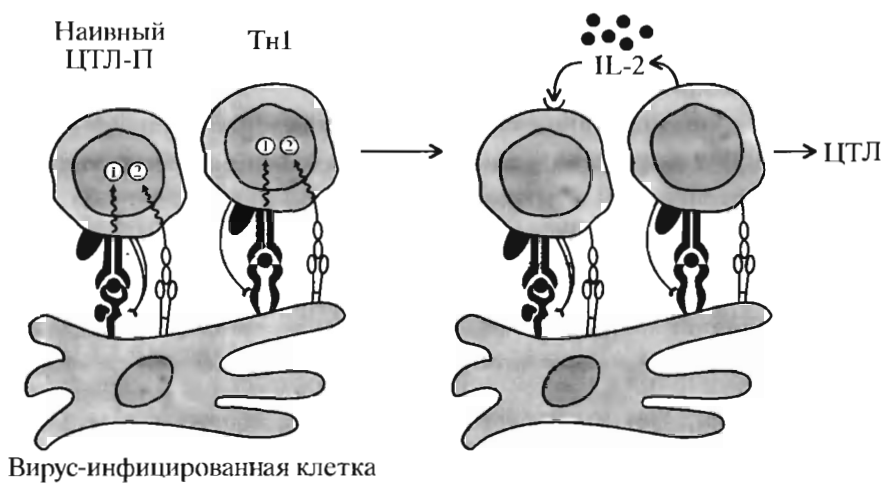


Рис.10-14. Генерация T-киллеров при вирусном поражении дендритных клеток

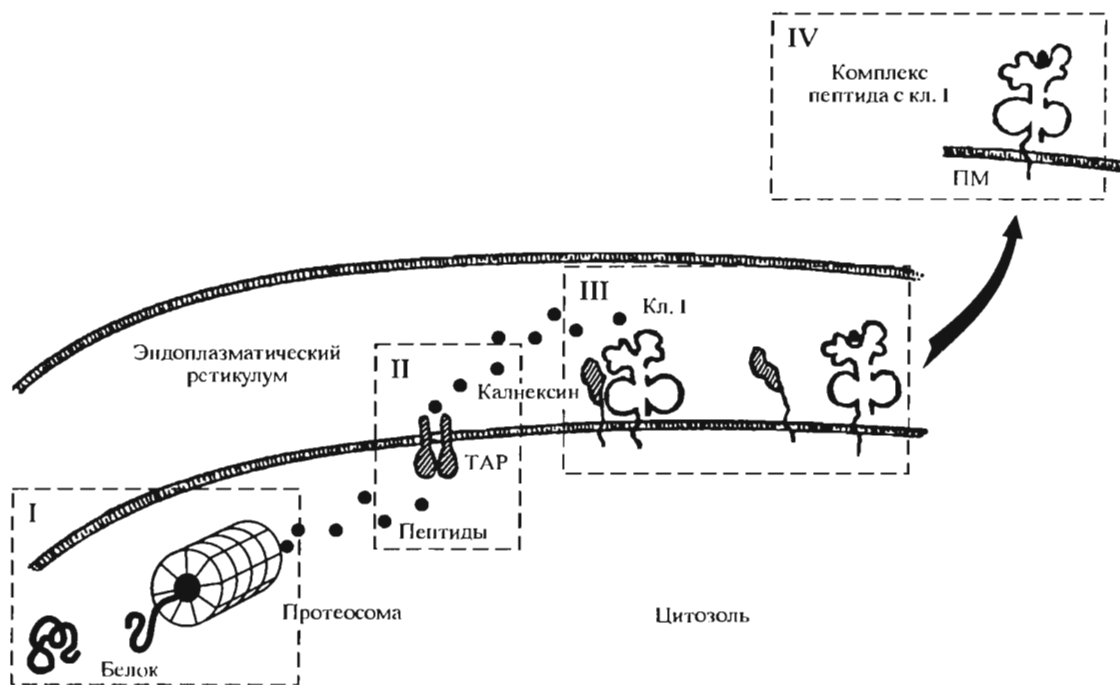


Рис. 10-15. Этапы подготовки вирусных белков к взаимодействию с молекулами 1 класса главного комплекса гистосовместимости (В.Г.Галактионов, 1998)

Вирусные белки, продуцируемые в инфицированной клетке, процессингу подвергаются в протеосомном комплексе клетки и соединяются с молекулами 1 класса ГКГ. Вирусные частицы, поглощенные фагоцитами, процессингу подвергаются в фаголизосомах и соединяются с молекулами 2 класса ГКГ.

Развитие клеточной иммунной реакции на аллоантигены (трансплантационные антигены, антигены ГКГ) имеет следующий вид (Рис.10-16).

В ее развитии, как и при вирусной инфекции, принимают участие Т-хелперы и Т-цитотоксические лимфоциты. Полагают, что при этом активация  $CD4^+$  Т-клеток, сопровождающаяся продукцией ИЛ-2, происходит в результате изолированного распознавания ими антигенов ГКГ 2 класса. Наивные цитотоксические Т-лимфоциты ( $CD8^+$ -клетки) в процесс пролиферации и дифференцировки запускаются после их взаимодействия с трансплантационными антигенами ГКГ 1 класса и воздействия на них ИЛ-2, продуцируемого активированными Т-хелперами ( $CD4^+$ -клетки). Под влиянием двух активационных сигналов формируются зрелые цитотоксические Т-лимфоциты ( $CD8^+$ -клетки) – Т-киллеры, способные вызывать лизис клеток-мишеней.

В ответ на ряд эндогенных антигенов развитие зрелых цитотоксических Т-лимфоцитов происходит без помощи  $CD4^+$  Т-клеток (хелперов) (Рис.10-17), но при этом обязательным условием является присутствие на клетках-мишенях костимулятора В7. В этом случае первый активационный сигнал для наивных  $CD8^+$ -клеток (ЦТЛ) формируется при взаимодействии ТКР с иммуногенным комплексом (АГ + ГКГ 1 класса), представленным на поверхности клеток-мишеней (дендритных клеток), а второй по-



ступает от костимулятора В7 через соответствующий специфический лиганд. Под влиянием двух сигналов в наивных  $CD8^+$ -клетках индуцируется продукция ИЛ-2 и экспрессия к нему рецептора. Данный цитокин аутокринным механизмом запускает ранее активированные  $CD8^+$  Т-лимфоциты в пролиферацию и дифференцировку, в результате которой формируется клон антигенспецифичных Т-киллеров.

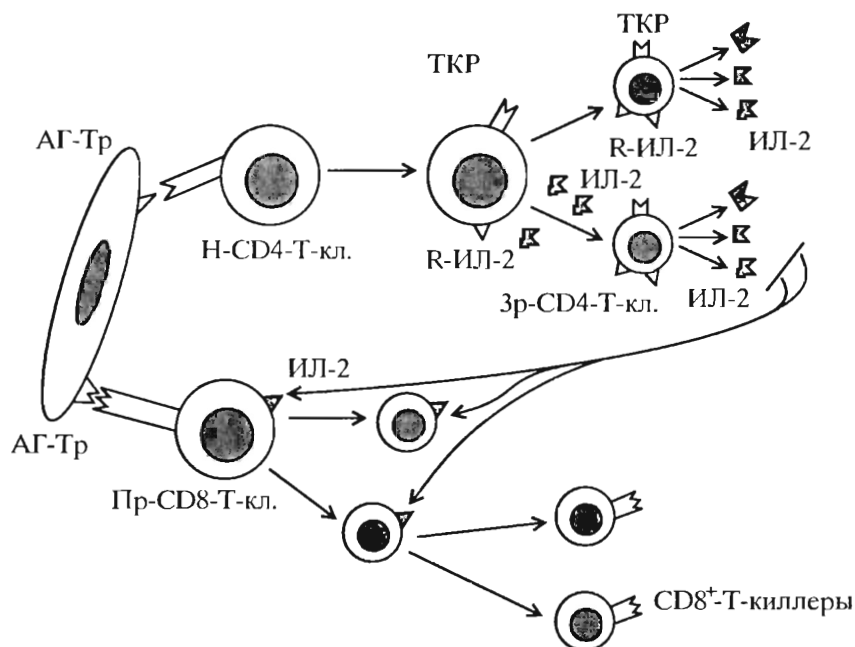


Рис. 10-16. Механизм формирования зрелых  $CD8$ -Т-киллеров (двухклеточная кооперация) АГ-Тр – трансплантационный антиген, Н- $CD4^+$ -Т-кл – наивная Т-клетка хелпер (Тн0), ТКР – Т-клеточный рецептор, RИЛ-2 –рецептор к ИЛ-2, Зр $CD4^+$ -Т-кл – зрелая Т-клетка хелпер (Тн1), пр- $CD8^+$ -Т-кл – предшественник цитотоксического Т-лимфоцита, Зр- $CD8^+$ -Т-кл –зрелый цитотоксический Т-лимфоцит.

В процессе развития клеточной иммунной реакции из Т-клеток предшественников цитотоксических клеток формируются клетки «памяти», которые при повторным взаимодействии с тем же антигеном способны без дополнительных стимулирующих сигналов, используя аутокринный механизм активации, запускаться в пролиферацию и трансформироваться в киллерные клетки. При этом формирование цитотоксических клеток происходит намного быстрее и в большем количестве, чем при первичном иммунном ответе.

В заключение следует заметить, что в упрощенном варианте общая схема взаимодействий иммунокомпетентных клеток в развитии иммунного ответа как гуморального, так и клеточного типов имеет следующий вид (Рис. 10-18).

Необходимо также помнить, что иммунный ответ представляет собой каскадный многоэтапный процесс, который затрагивает генетические, метаболические, биоэнергетические и молекулярные перестройки во всех клетках, участвующих в нем.

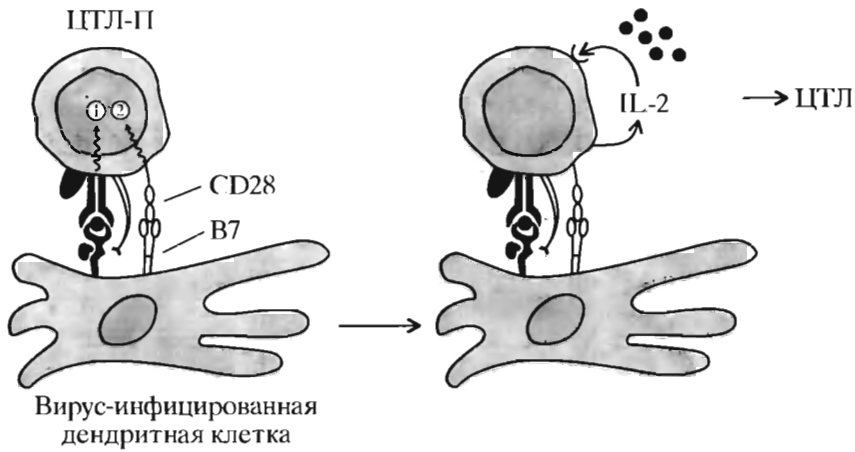


Рис. 10-17. Механизм формирования CD8-T-клеток киллеров без участия CD4-T-лимфоцитов хелперов

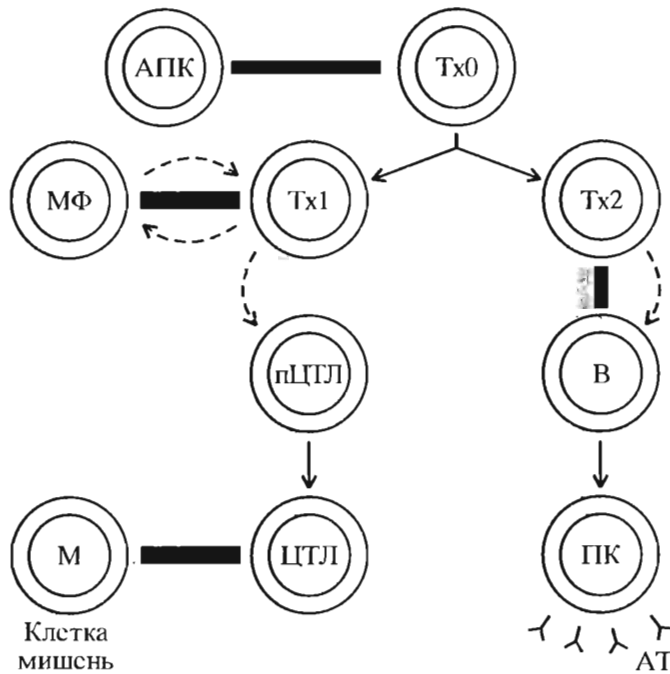


Рис. 10-18. Схема взаимодействий клеток в иммунном ответе

Прямоугольники между клетками – контактные взаимодействия, пунктирные стрелки – гуморальные влияния. АПК – антигенпрезентирующая клетка, Тх – Т-хелпер, Мф – макрофаг, пЦТЛ – предшественник цитотоксического Т-лимфоцита, ЦТЛ – цитотоксический Т-лимфоцит (Т-киллер), В – В-лимфоцит, ПК – плазматическая клетка, АТ – антитела, М – клетка-мишень.

## Глава 11

# ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

### Общие положения

*Гуморальный иммунитет* – это иммунитет, обусловленный специфическими антителами. В гуморальном иммунитете антитела выступают в качестве основных эффекторных молекул. Выработка антител осуществляется в периферической лимфоидной ткани плазматическими клетками, появляющимися в результате пролиферации и дифференцировки активированных антигеном В-клеток.

Гуморальный иммунитет может быть перенесен с помощью специфической сыворотки и специфических антител.

Гуморальный иммунитет является основным способом защиты организма от бактериальных инфекций.

### Основные проявления гуморального иммунитета

В основе защитных эффектов гуморального иммунитета лежит реакция антиген-антитело (АГ–АТ). В результате ее развития происходит:

1) нейтрализация токсинов и внеклеточных вирусов. Нейтрализации могут подвергаться бактериальные, растительные, биологические (яды змей), а также химические токсины. Антитело, присоединившись вблизи активного центра токсина, может стереохимически блокировать его взаимодействие с субстратом, особенно с макромолекулярным, или подавить токсичность молекулы в результате аллостерических конформационных изменений. Присоединение АТ к вирусу ингибирует проникновение его в клетку.

2) образование преципитатов и агглютинатов, которые легче и быстрее поглощаются фагоцитами, чем свободный АГ. Преципитат образуется в результате взаимодействия антител с растворимыми АГ, агглютинат – при взаимодействии с корпускулярными АГ.

3) опсонизация и элиминация внеклеточных патогенов. Патоген, связавшийся с специфическим антителом, становится более доступным для фагоцитоза макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами в результате взаимодействия Fc-фрагмента иммуноглобулина с Fc-рецептором на поверхности фагоцита (Рис. 11-1).

4) бактериолиз и цитолиз клеток-мишеней. Эти эффекты развиваются при участии активированного комплемента.

5) активация системы комплемента. Активированные белки системы комплемента способны выступать в качестве опсонинных, хемотаксических факторов, белков с литической активностью.

Следует заметить, что развивающаяся в организме реакция АГ–АТ является важнейшим механизмом элиминации патогенов из организма.

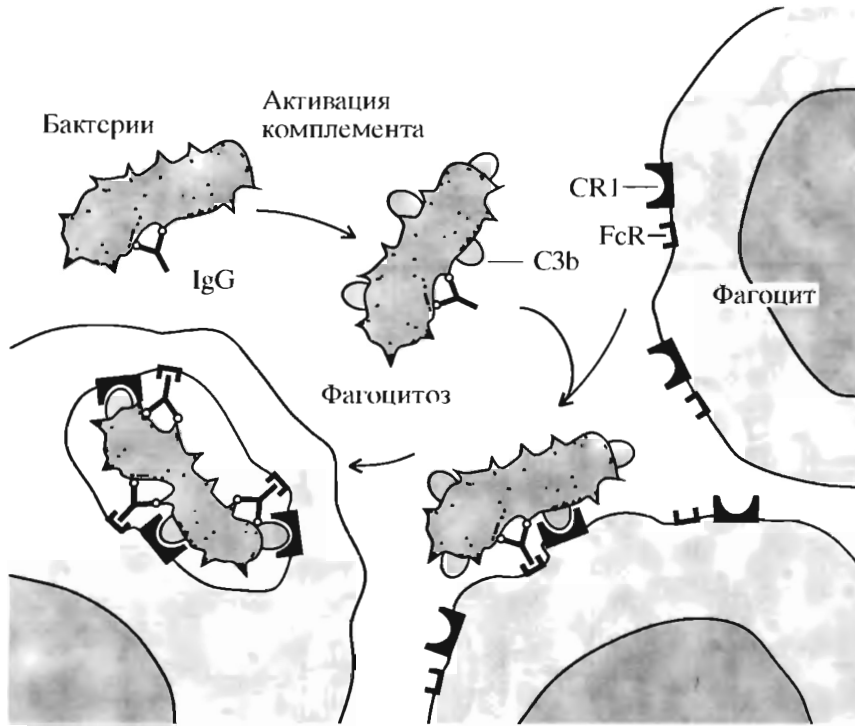


Рис. 11-1. Опсонизация бактерий

### **Биосинтез антител (иммуноглобулинов)**

Биосинтез антител в лимфоидных клетках подчиняется общим закономерностям биосинтеза белковых молекул. Вначале на полисомах синтезируются Н- и L-цепи иммуноглобулинов. L-цепи синтезируются в течение 30–45 секунд, Н-цепи – в течение 60–90 секунд. Образовавшиеся полипептидные молекулы поступают в эндоплазматический ретикулум, на котором и происходит соединение отдельных L- и Н-цепей в единую молекулу. Эта процедура занимает несколько секунд. Образовавшаяся комплексная молекула иммуноглобулина в везикулах аппарата Гольджи гликозилируется и в их составе транспортируется к мембране клетки, через которую секретируется в окружающую среду посредством механизма экзоцитоза (Рис. 11-2).

В секретирующих клетках содержатся только мономерные иммуноглобулиновые молекулы. Образование полимерных молекул IgM и IgA происходит непосредственно перед секрецией молекул из клетки в окружающую среду. Одна антителообразующая клетка за одну минуту может синтезировать порядка 2000 идентичных белковых молекул.

### **Молекулярные основы взаимодействия антиген-антитело. Аффинность, avidность, специфичность**

В основе реакции антиген-антитело лежит структурная комплементарность паратопа антитела эпитопу антигена. Иммунологи взаимодействие АТ с АГ сравнивают с принципом ключа и замка.

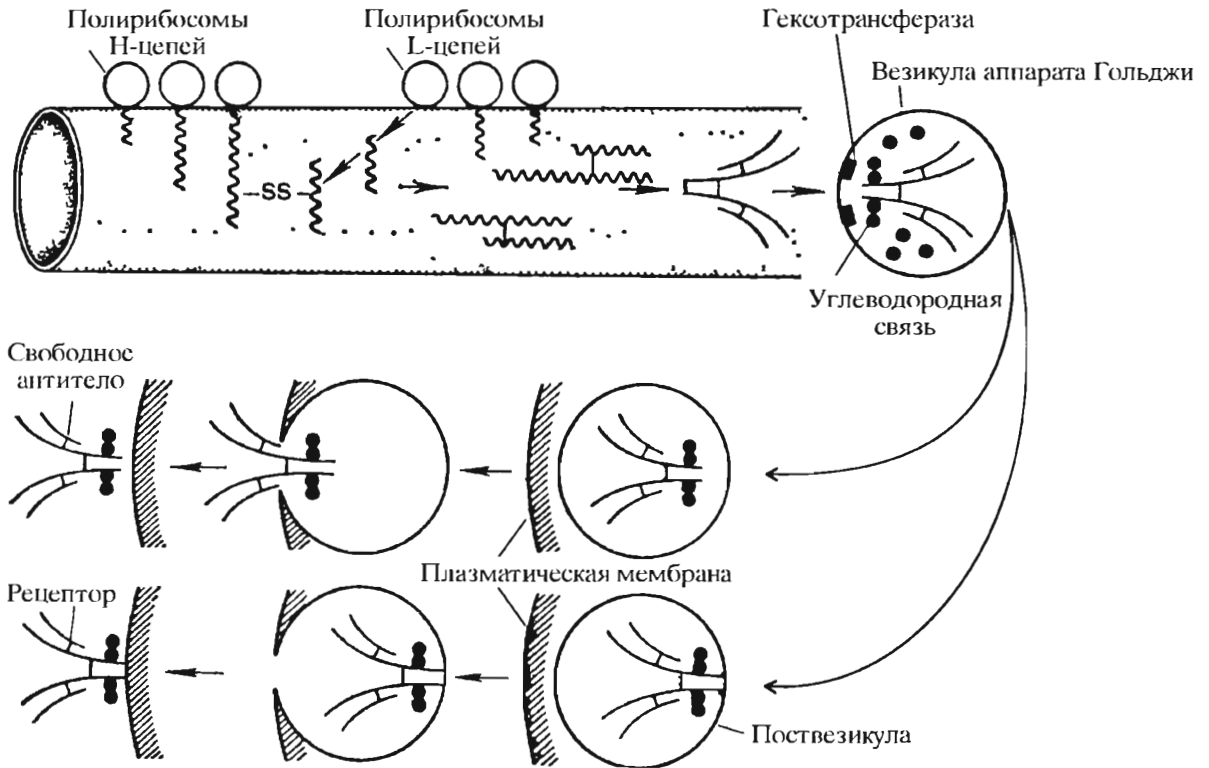


Рис. 11-2. Биосинтез иммуноглобулинов

Во взаимодействии и связывании АТ с АГ принимают участие следующие силы: 1) электростатические силы; 2) водородные связи; 3) гидрофобные взаимодействия; 4) вандерваальсовы силы (Рис.11-3).

1) **Электростатические силы** – обеспечивают притяжение и взаимодействие противоположно заряженных групп – например, аминогруппы  $\text{NH}_3^+$  и карбоксильной группы  $\text{COO}^-$ . Сила электростатического притяжения ( $F$ ) обратно пропорциональна квадрату расстояния между зарядами ( $d$ ):

$$F = \alpha \frac{1}{K_D d^2}, \text{ где } K_D - \text{ диэлектрическая постоянная.}$$

Электростатические взаимодействия могут возникнуть и в результате переноса заряда между антителом и антигеном. Например, аминокислотный остаток, служащий донором электронов (скажем, триптофан), может отдавать электрон химической группе – акцептору электронов (скажем, динитрофенилу). В результате антитело приобретает заряд  $+1$ , а антиген  $-1$ .

2) **Водородные связи** – обеспечивают взаимодействие и связывание гидрофильных групп –  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{COOH}$ . Следует заметить, что формируемые водородные связи между молекулами относительно слабы, поскольку они имеют чисто электростатическую природу.

3) **Гидрофобные взаимодействия** – обеспечивают связь между гидрофобными группами. Этот вид взаимодействия обеспечивает до 50% всего сродства между антигеном и антителом.

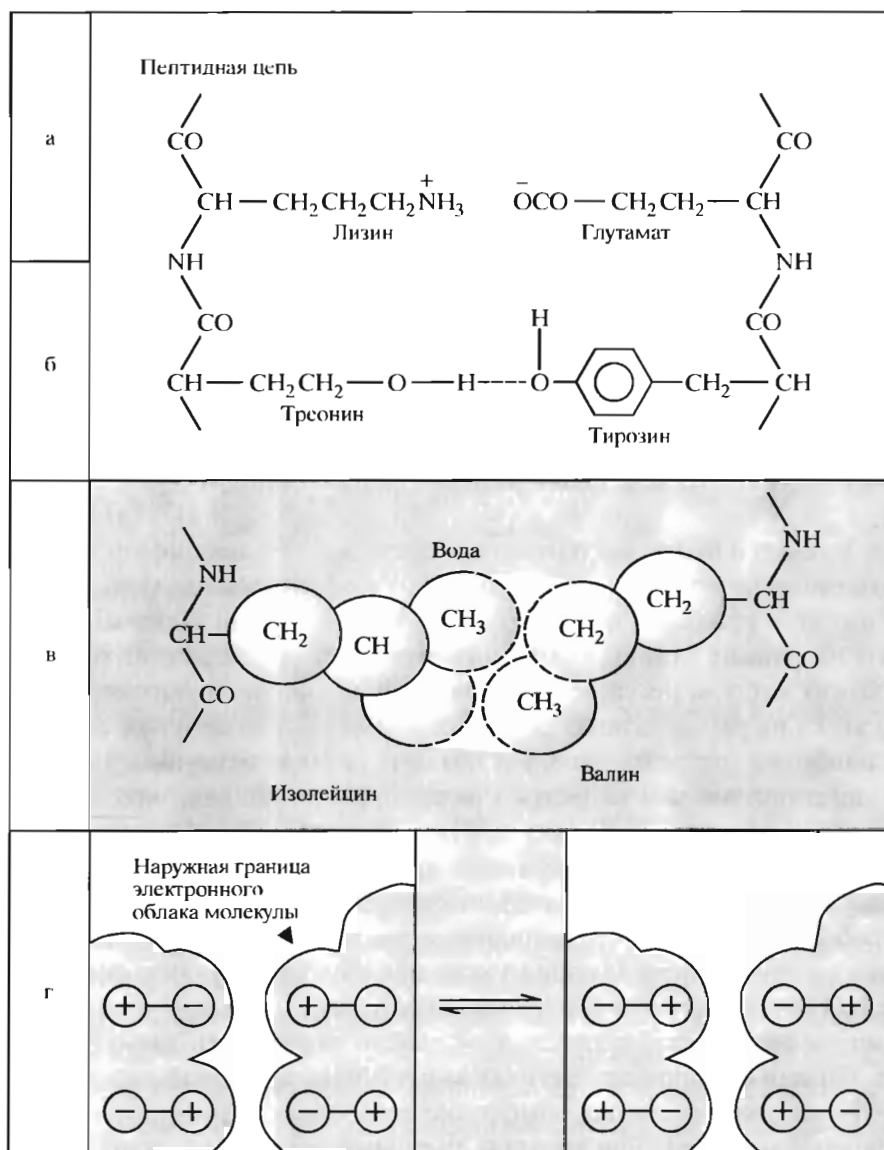


Рис. 11-3. Взаимодействие белков друг с другом.

а. Кулоновское притяжение, б. Образование водородных связей между белками, в. Гидрофобное взаимодействие, г. Ван-дер-Ваальсовы силы

4) **Ван-дер-Ваальсовы силы** – возникают в результате взаимодействия внешних электронных облаков молекул. Эти силы действуют на коротких расстояниях и обеспечивают плотный контакт взаимодействующих молекул.

Анализ взаимодействия антигена и антитела показал, что антитела распознают не определённую структуру антигена, а характер поверхности антигена, его внешний образ, определяемый как его структурой, так и природой функциональных радикалов, т.е. антиген распознаётся по трёхмерной форме наружного электронного облака.

Прочность взаимодействия между антигенными детерминантами (эпитопами) и антигенсвязывающим центром антитела (паратопом) измеряется величиной, называемой аффинностью. Гетерогенная популяция антитела имеет набор различных по аффинности антител.

Реакция поливалентных антигенов с гетерогенной смесью антител, содержащихся в антисыворотке, оценивается понятием авидность, т.е. авидность характеризует прочность связи антител с соответствующим антигеном. Наличие поливалентности у антигена приводит к тому, что авидность обычно гораздо выше, чем аффинность.

Реакция АГ-АТ обратима и может быть записана как  $АГ + АТ \rightleftharpoons АГАТ$ . В этом случае константа диссоциации определяется соотношением комплекса к сумме реагентов:

$$K = \frac{АГАТ}{АТ + АГ}.$$

Отсюда следует, что чем выше константа диссоциации, тем выше аффинитет антител.

По мере развития иммунного ответа происходит повышение аффинности антител к тому антигенному эпитопу, который вызвал их образование. Механизм повышения аффинности антител приведен на рисунке 11-4. Наблюдаемая закономерность объясняется тем, что на ранних этапах иммунного ответа в реакцию с антигеном вступают клетки нескольких клонов, несущие как низкоаффинные, так и высокоаффинные рецепторы. В силу этого на ранних этапах развития иммунного ответа пул специфических антител будет наиболее гетерогенным. На поздних стадиях иммунного ответа, когда количество АГ в организме уменьшается (по причине связывания его образовавшимися АТ), преимущество во взаимодействии с АГ получают лимфоциты с высокоаффинными рецепторами, что приводит к отбору клона клеток, включающегося в иммунный процесс, способного продуцировать только высокоаффинные АТ. Именно в этом клоне вступают в работу механизмы переключения синтеза антител с класса IgM на IgG и формирование клеток памяти. Отсюда также понятен преимущественный синтез высокоаффинных IgG при вторичном иммунном ответе.

Чем выше аффинность антител, тем слабее склонность иммунных агрегатов к диссоциации. Низкая аффинность антител может быть причиной недостаточного образования иммунных комплексов, которые легко диссоциируют.

Установлено, что при однократной иммунизации малой дозой антигена появляющиеся антитела обладают большей аффинностью, чем при иммунизации большой дозой антигена. Наиболее высокоаффинные антитела вырабатываются при многократных иммунизациях с интервалами между иммунизациями, достаточными для начала снижения уровня ранее выработанных антител.

Многочисленные исследования показали, что специфичность вырабатываемых антител в ответ на антигенный стимул абсолютна, а специфичность взаимодействия АТ с АГ не абсолютна (Рис. 11-5). Антисыворотка, полученная к одному АГ, может реагировать с родственными АГ, несущим одну или несколько идентичных детерминант или похожих детерминант. Рисунок 11-5 показывает, что антисыворотка, полученная к АГ-1, способна реагировать с АГ-2, несущим только одну идентичную детерминанту, а также с АГ-3, несущим сходную детерминанту. При этом сила взаимодействия антисыворотки с АГ-2 и АГ-3 значительно ниже, чем с АГ-1. И, как видно, антисыворотка совсем не реагирует с АГ-4, который не имеет никакого структурного сходства с АГ-1.

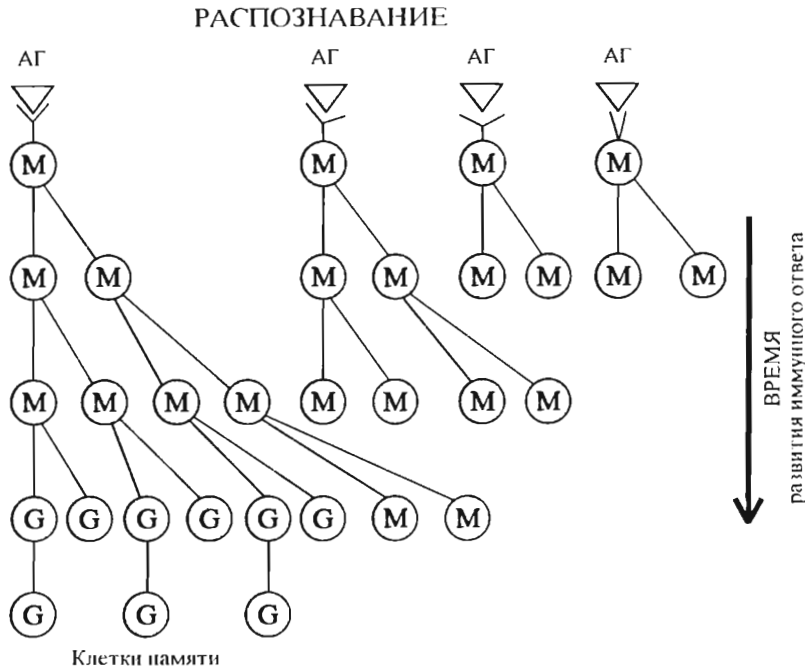


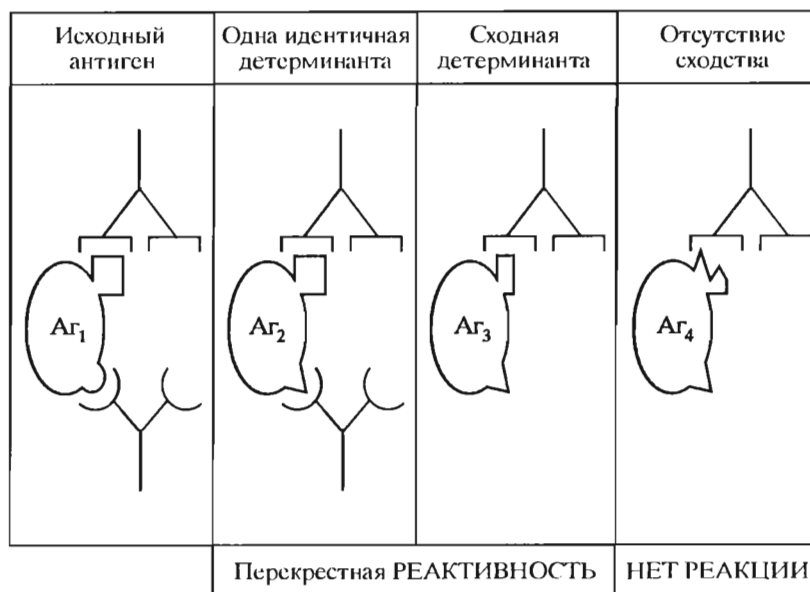
Рис. 11-4. Повышение аффинности антител в динамике развития иммунного ответа

Обычно иммунные сыворотки, полученные в результате иммунизации животных или человека, полиспецифичны. Такие сыворотки обладают способностью взаимодействовать с родственными АГ (со многими специфичностями, т.е. антигенными детерминантами). С целью повышения специфичности антисывороток их обычно адсорбируют вначале на порошке печени (который, как известно, несёт большое число разнообразных антигенных детерминант), а затем на родственных антигенах. Так, антисыворотку, полученную против возбудителя брюшного тифа, для повышения её специфичности адсорбируют на всех бактериях кишечнотифозной группы. Сыворотки, обладающие высокой специфичностью, заключающейся в способности реагировать только с одним АГ (одной специфичностью), называются моноспецифическими сыворотками. Полиспецифические и моноспецифические сыворотки в своём составе содержат антитела разных классов и подклассов.

#### Моноклональные антитела

В настоящее время с диагностической и лечебной целью в медицине широко используются моноклональные антитела. С их помощью ведется диагностика опухолей и их локализации, определение групп крови, определение концентрации в сыворотке и тканях организма гормонов и цитокинов, диагностика аутоиммунных заболеваний и иммунодефицитов, инфекционных заболеваний, лечение онкопатологии и нейтрализация токсических веществ в организме. проводится идентификация субпопуляций лимфоцитов, установление функций отдельных молекул клеточной поверхности, анализ сложных смесей антигенов. с их применением проанализирована структура и генетика иммуноглобулинов, на их основе приготовлены препараты против ряда микроорганизмов.





*Рис. 11-5. Специфичность и перекрестная реактивность. Авидность сывороточных антител для  $Ag_1 > Ag_2 > Ag_3 > Ag_4$*

Моноклональные антитела (МАТ) – это антитела, вырабатываемые одним клоном антителопродуцентов. Эти антитела всегда одного класса, подкласса и одной специфичности. Обычно АТ, вырабатываемые в ответ на антигенную стимуляцию, являются продуктами деятельности нескольких клонов антителопродуцентов. При этом каждый отдельный клон вырабатывает АТ только одной специфичности. Поэтому иммунные сыворотки всегда содержат поликлональные АТ.

Для получения моноклональных антител был разработан метод клеточных гибридом (Кёлер и Мильштейн, 1975). Клеточные гибридомы были получены в результате слияния нормальных сенсibilизированных лимфоцитов иммунизированных животных с культивируемыми в питательной среде миеломными (опухолевыми) клетками (Рис. 11-6). Для слияния клеток используют полиэтиленгликоль, который стимулирует этот процесс и позволяет существенно увеличить частоту слияний. Полученные гибридные клетки наследуют от лимфоцита способность синтезировать АТ, а от миеломной клетки – способность бесконечно размножаться. Неслившиеся лимфоциты отмирают через несколько дней после гибридизации. Отделение неслившихся плазмоцитомных клеток от гибридом проводят с помощью селективной среды ГАТ, которая содержит гипоксантин, аминоптерин и тимидин, в присутствии которых клетки плазмоцитомы, дефектные по гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазе (ГТФРТ) или по тимидинкиназе (ТК), не способны делиться и отмирают. Механизм блокирования синтеза ДНК аминоптерином и механизм действия тимидинкиназы приведены на рисунке 11-7. Только гибридные клетки, получившие недостающие гены от нормальных лимфоцитов (ГТФРТ- и ТК-позитивных), выживают за счёт преодоления аминоптеринового блока. Полученные гибридомы рассеивают (клонировать) таким образом, чтобы в среднем по одной клетке попало в каждую лунку панели для микрокультивирования.

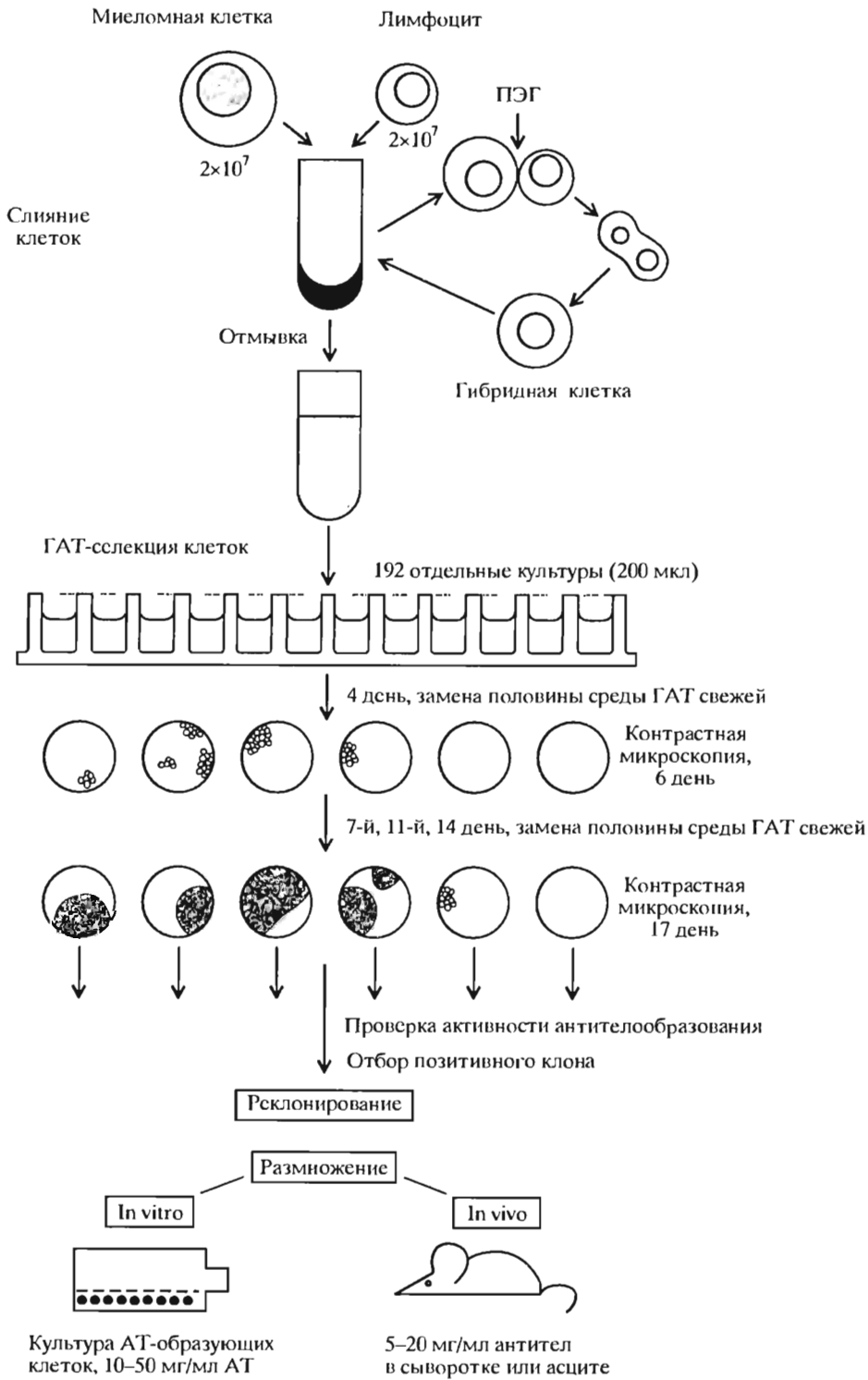


Рис. 11-6. Гибридная технология: слияние клеток, ГАТ-селекция, выявление гибридом, реклонирование, размножение

После размножения клеток проводится оценка клона на способность продуцировать антитела нужного класса и определенной специфичности. Выявленные нужные антителопродуцирующие клоны гибридных клеток отбирают и реклонировуют. Гибридный клон может быть легко размножен до нужных размеров, а синтезируемые им антитела постоянно получаемы в необходимых количествах. Принципиальная схема гибридной технологии приведена на рисунке 11-6.

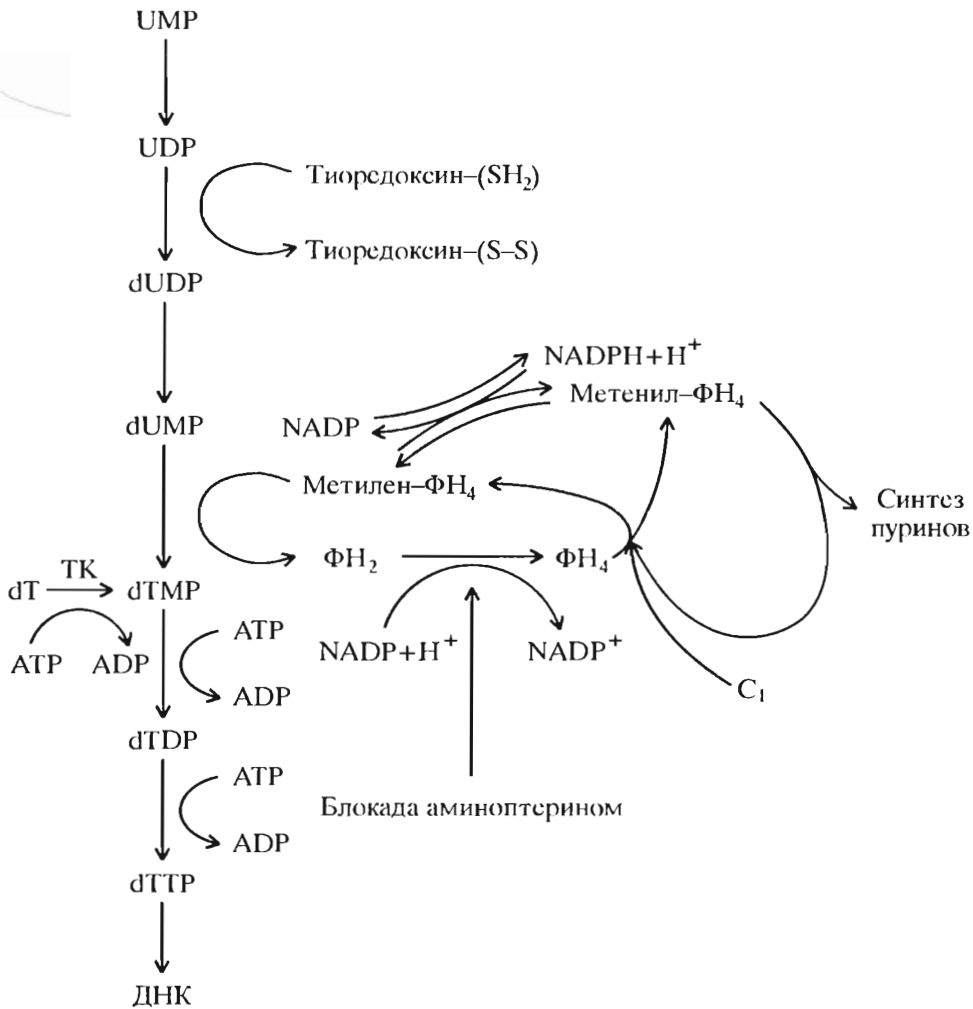


Рис. 11-7. Блокирование синтеза ДНК аминоптерином и механизм действия тимидинкиназы

$C_1$  – одноуглеродный остаток; d- дезоксирибо-; dT – тимидин; DP – дифосфат;  $\Phi H_2$  – дигидрофолиевая кислота;  $\Phi H_4$  – тетрагидрофолиевая кислота; MP – монофосфат; TK – тимидинкиназа; TP – трифосфат.

## КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

*Клеточный иммунитет* – это иммунитет, опосредованный клетками.

Клеточный иммунитет является основным способом защиты организма от:

- 1) внутриклеточных бактерий, вирусов, грибов;
- 2) чужеродных клеток и тканей, измененных своих клеток.

Клеточный иммунитет является основой трансплантационного и противоопухолевого иммунитета. Реакции клеточного иммунитета лежат в основе аллергий IV типа и ряда аутоиммунных заболеваний.

Клеточный иммунитет может быть перенесен в другой организм с помощью сенсибилизированных лимфоцитов.

Основными эффекторами клеточного иммунитета являются Т-цитотоксические лимфоциты. Помимо цитотоксических Т-лимфоцитов, в развитии и реализации клеточной формы защиты организма принимают участие НК-клетки и макрофаги (К-клетки).

Защитное действие клеточных иммунных реакций проявляется:

– в цитотоксическом действии иммунокомпетентных клеток на клетки-мишени (в киллинге клеток, инфицированных вирусом, чужеродных, опухолевых клеток или отторжении трансплантата);

– во внутриклеточном переваривании бактерий (внутриклеточном киллинге).

1. В цитотоксическом разрушении клеток-мишеней (клеток, инфицированных вирусом, опухолевых и аллогенных клеток) принимают участие Т-киллеры, НК-клетки, макрофаги (К-клетки), которые используют следующие механизмы (Рис 12-1):

А. Формируемые в процессе развития клеточной иммунной реакции специфические Т-киллеры способны лизировать клетки-мишени в результате прямого цитотоксического действия (Рис.12-2; 12-3). Полагают, что Т-киллеры после распознавания чужеродных антигенных детерминант (антигена + ГКГ 1 класса или аллоантигенов) на чужеродной или измененной своей клетке вступают в плотное когнатное взаимодействие с ней с помощью интегрина LFA-1 и адгезина ICAM (Рис.12-4). В месте контактного взаимодействия Т-киллеры продуцируют посредством механизма экзоцитоза специфические вещества ферментативной природы – перфорины и фрагментины. Перфорины на поверхности клетки-мишени, полимеризуясь, формируют в ней цилиндрические поры диаметром 5-20 нм, через которые происходит гипергидратация клетки, приводящая к ее гибели (Рис.12-2; 12-5). Через образовавшиеся поры в клетку-мишень также поступают фрагментины (протеиназы), которые индуцируют фрагментацию ДНК клетки (в инфицированной клетке – также вирусной ДНК). Фрагментация ДНК приводит к гибели клетки, рис.12-6. При этом лимфоцит остается неповрежденным и способен к дальнейшему цитотоксическому действию.

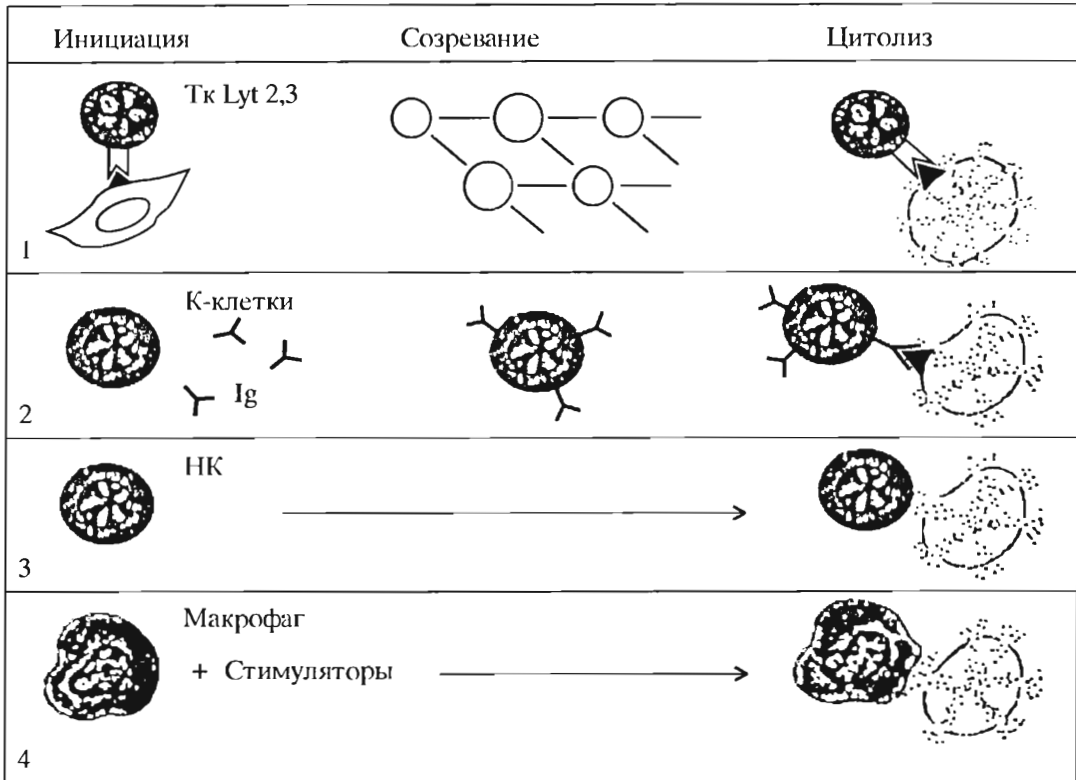


Рис. 12-1. Механизмы цитотоксического разрушения клеток-мишеней в клеточных иммунных реакциях

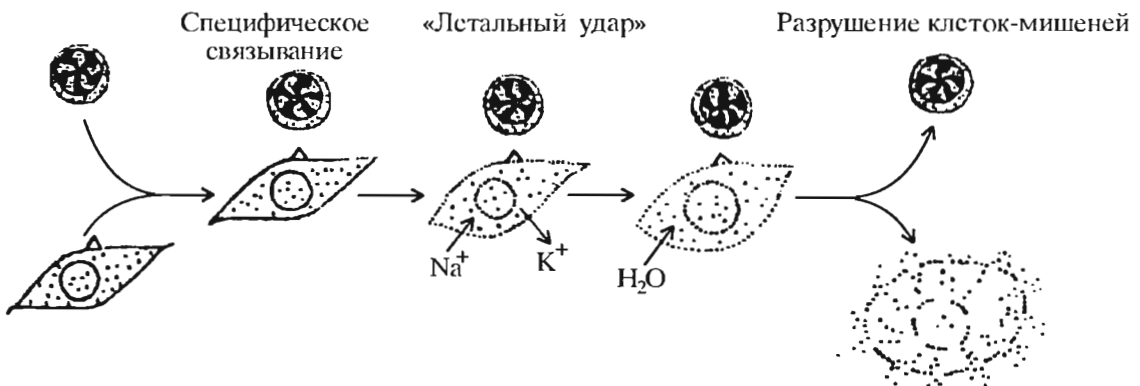


Рис. 12-2. Цитотоксическое действие Т-лимфоцитов на клетку-мишень

Гибель клеток-мишеней может быть также вызвана через индукцию в них апоптоза, в результате взаимодействия Fas лиганда (мембранного ФНО-β) Т-киллера с соответствующими рецепторами (Fas) клеток-мишеней (Рис.12-3; 12-6). В большинстве случаев клетки-мишени подвергаются действию комбинации вышеперечисленных факторов.

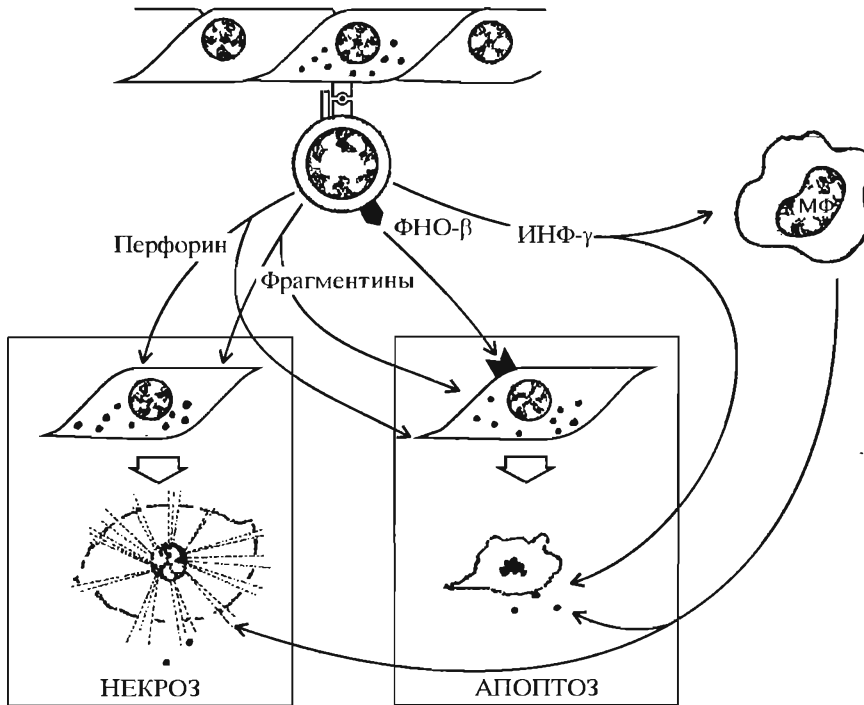


Рис. 12-3. Эффекторное действие зрелых цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ; CD8 Т-клеток) (В.Г. Галактионов, 1998)

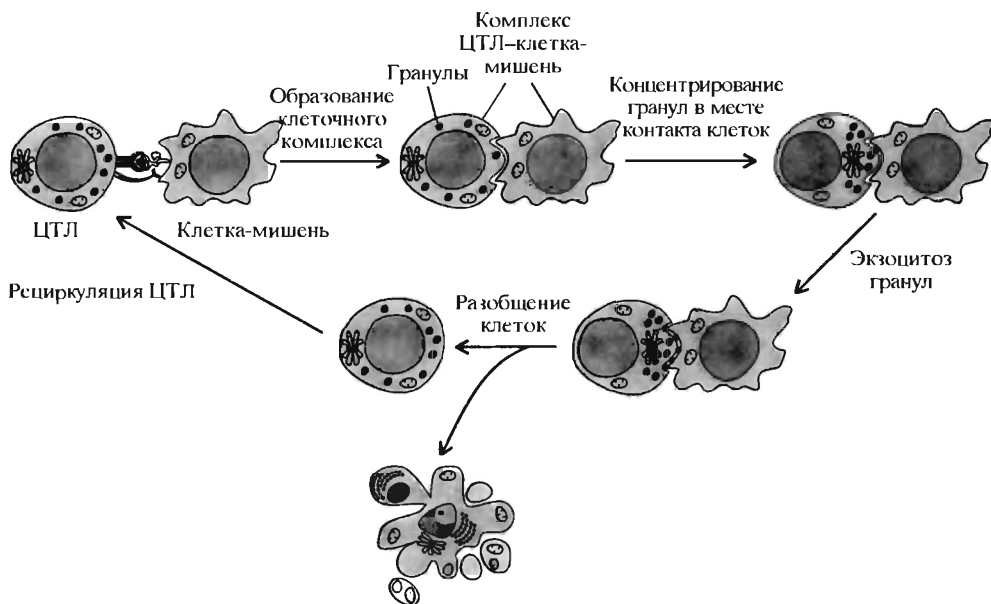


Рис. 12-4. Общая схема цитостатического действия Т-киллеров

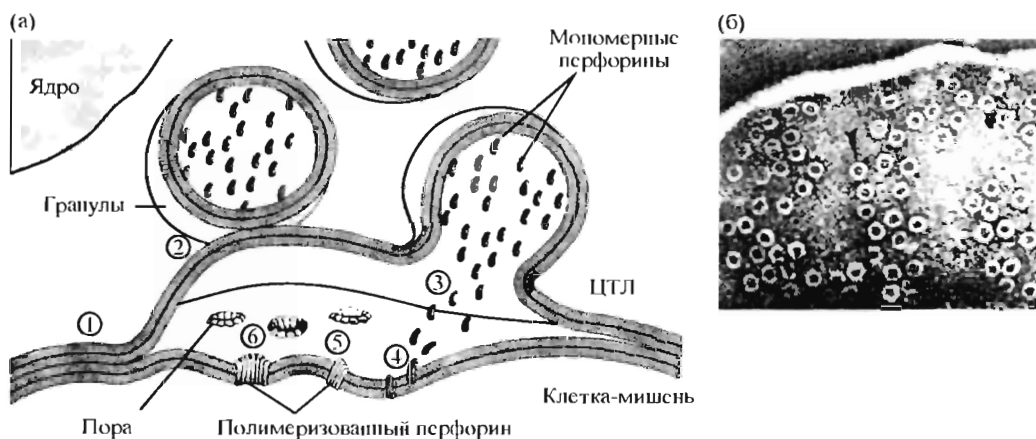


Рис. 12-5. Экзоцитоз перфоринов Т-киллером и образование поры в мембране клетки-мишени

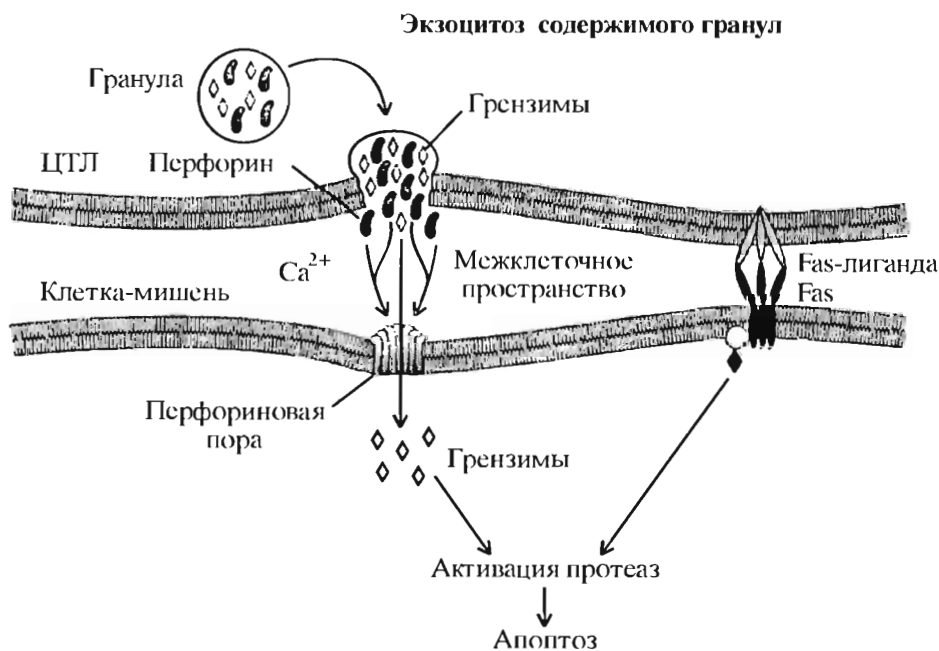


Рис 12-6. Пути индукции апоптоза клеток-мишеней Т-киллерами

Б. НК-клетки составляют 5–10 % циркулирующих лимфоцитов. Они обладают неспецифической цитотоксичностью. Клетки обеспечивают первую линию защиты организма от вирусной инфекции, участвуют в противоопухолевом и трансплантационном иммунитете. В отличие от цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клетки не обладают антигенспецифическими рецепторами. Распознавание ими клеток-мишеней и чужеродных антигенов не связано с представлением антигенных пептидов молекулами ГКГ. В отли-

чие от цитотоксических Т-лимфоцитов, развитие цитотоксичности в ряду НК-клеток не требует их пролиферации и дифференцировки. НК-клеточная активность не повышается при вторичном иммунном ответе; в ряду НК-клеток не формируются клетки «иммунной памяти». Цитотоксическая активность НК-клеток усиливается под влиянием ИЛ-2, ИНФ $\alpha$ , ИНФ $\beta$ , ИЛ-12, ИЛ-15. НК-клетки способны без предварительной сенсibilизации, при первой встрече вызывать лизис клеток-мишеней (оказывать прямое цитотоксическое действие). Механизм цитотоксического действия НК-клеток на клетки-мишени аналогичен тому, который используют Т-киллеры. Они, как и Т-лимфоциты, продуцируют перфорины, фрагментины и несут мембрано-связанные Fasлиганды.

В К-клетки лизис клеток-мишеней осуществляют посредством реакции антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). В реакции принимают участие НК-клетки, макрофаги, моноциты, нейтрофилы и эозинофилы (Рис.12-7). В этой реакции взаимодействие К-клеток с клеткой-мишенью происходит при помощи специфических антител. При этом специфические антитела своим активным центром связываются с антигенными детерминантами клетки-мишени, а К-клетки через свой Fc R с Fc-частью АТ. Цитотоксическое действие на клетки-мишени нейтрофилы оказывают в результате экзопродукции литических энзимов, эозинофилы – посредством продукции литических энзимов и перфоринов, макрофаги – литических энзимов и ФНО $\alpha$ , НК-клетки – перфоринов, фрагментин и ФНО.

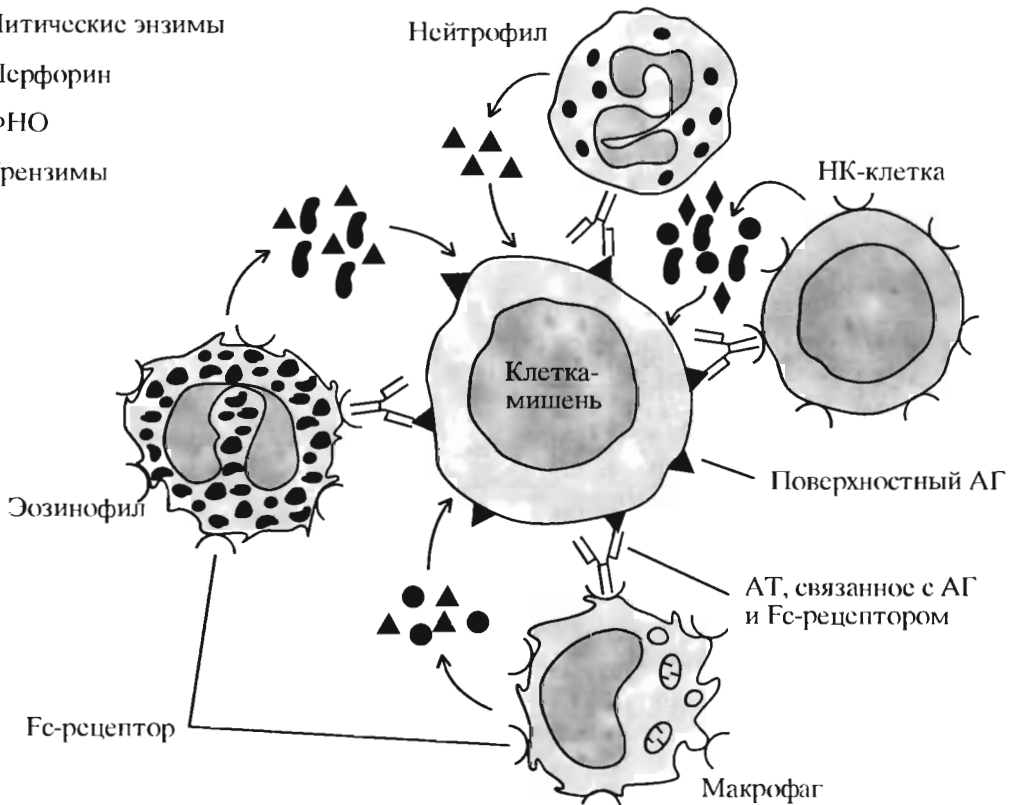


Рис. 12-7. Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность



Г. Макрофаги цитотоксическое действие на клетки-мишени способны оказывать посредством реакции АЗКЦ и прямого цитотоксического действия. Способность к прямому цитотоксическому действию макрофаги приобретают в результате их активации лимфокинами (ИНФ- $\gamma$ ), продуцируемыми активированными Т-лимфоцитами. В этом случае лизис клеток-мишеней происходит под влиянием экзопродуцируемых макрофагами токсических форм кислорода ( $O_2$ ,  $^1O_2$ ,  $OH$ ,  $H_2O_2$ ) и литических энзимов или действия цитокина ФНО $\alpha$ . Цитотоксическое действие ФНО $\alpha$  на клетки-мишени связано с деградацией ДНК и нарушением функционирования митохондрий.

2. Клеточные иммунные реакции являются основным способом защиты организма от внутриклеточных бактерий. Переваривание бактерий, для которых основной «средой обитания» являются макрофаги, происходит в результате активации инфицированных клеток факторами (секреторным ИНФ- $\gamma$  и мембранным ФНО $\alpha$ ), которые продуцируются стимулированными антигеном Т-клетками воспаления. Механизм такого процесса приведен на рисунке 12-8. В результате такой активации в макрофагах происходит активное образование фаголизосом, инициируется метаболический взрыв с образованием кислородных радикалов и окиси азота, обладающих выраженной бактерицидностью. Под влиянием этих факторов инфицированные клетки «очищаются» от бактерий.

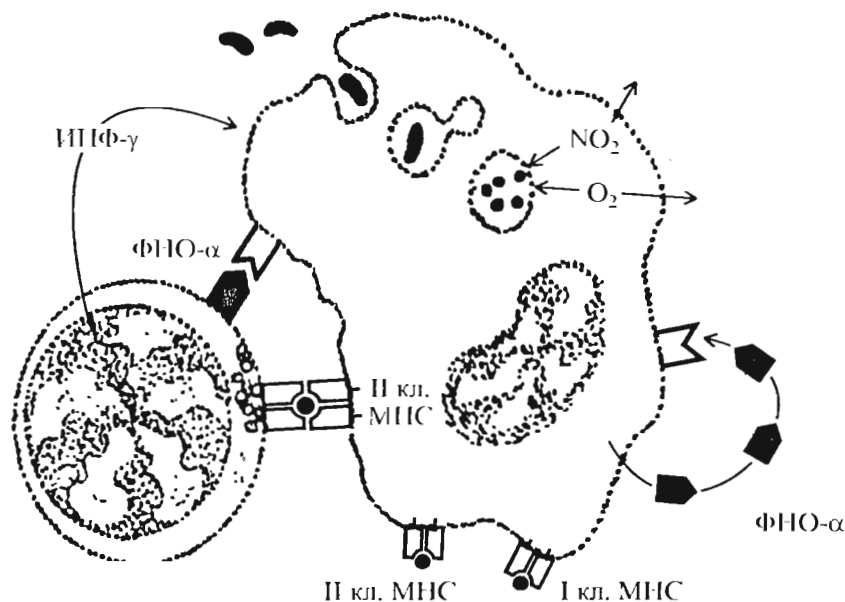


Рис. 12-8. Механизм активации инфицированных макрофагов Т-лимфоцитами

В результате распознавания иммуногенного комплекса на инфицированных макрофагах  $CD4^+$  Т-клетки воспаления активизируются, и экспрессируют на своей поверхности ФНО $\alpha$  и усиливают продукцию ИНФ $\gamma$ . Совместное действие этих цитокинов приводит к кислородному взрыву в макрофагах и активному накоплению в них веществ с бактерицидной активностью. Кроме того, в активированных макрофагах усиливается экспрессия молекул ГКГ 2 класса и рецептора ФНО $\alpha$ , что обеспечивает дополнительное вовлечение наивных Т-клеток воспаления в патологический процесс.

### Основные феномены клеточного иммунитета

К основным феноменам клеточного иммунитета относятся: адоптивный иммунитет, трансфер-реакция, реакция в смешанной культуре лимфоцитов, феномен инактивации несингенных стволовых кроветворных клеток.

*Адоптивный иммунитет.* Феномен адоптивного иммунитета впервые был получен Р. Биллингхемом и соавт. в 1954 г. Авторы показали, что иммунологически активная ткань, перенесенная в организм нового хозяина, способна активно функционировать и развивать клеточные иммунные реакции. Такой перенесенный и воспринятый иммунитет получил название адоптивного иммунитета.

Было установлено, что клетками, ответственными за развитие адоптивного иммунитета являются Т-лимфоциты. Клетки, обработанные митомицином или подвергнутые облучению, т.е. убитые или функционально неактивные клетки, не способны переносить адоптивный иммунитет. Адоптивный иммунитет не может также переноситься с помощью бесклеточных лейкоцитарных экстрактов.

Адоптивный иммунитет может быть перенесен к трансплантатам, опухолям, чужеродным клеткам, к любым антигенам, вызывающим Т-клеточные иммунные реакции.

Проявления феномена адоптивного иммунитета хорошо демонстрируют модели: 1) отторжения аллогенного лоскута кожи и 2) регрессии имплантированной опухоли. Схема воспроизведения адоптивного иммунитета к кожному трансплантату приведена на рисунке 12-9.

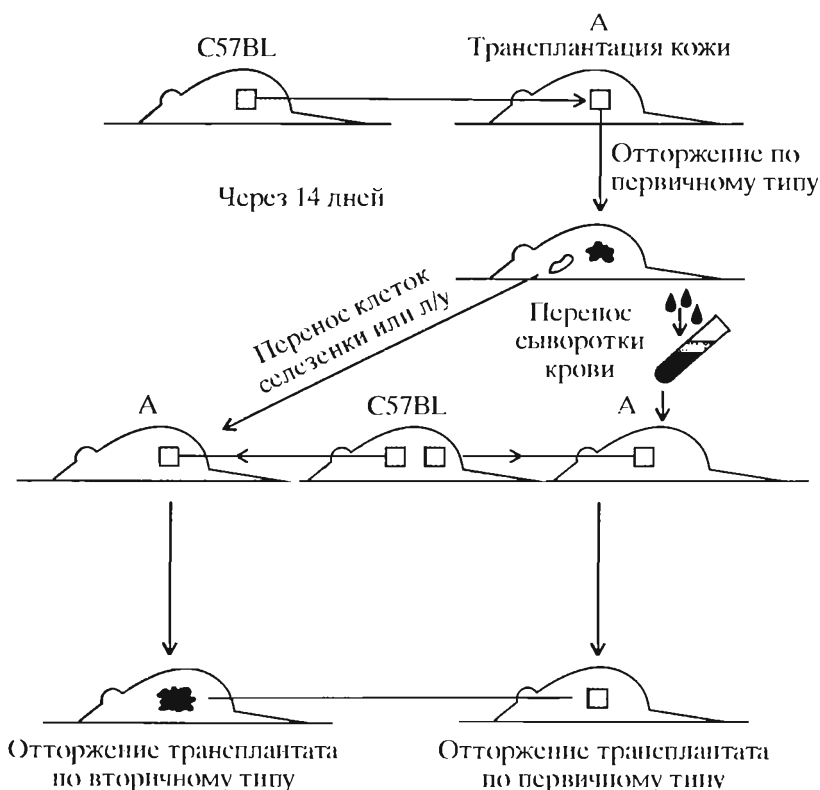


Рис. 12-9. Схема воспроизведения адоптивного иммунитета

Если от животного с трансплантатом аллогенной кожи на 10–14 сутки получить клетки лимфатических узлов и перенести их интактным нормальным животным, то они, получив сенсibilизированные лимфоциты, приобретают способность отторгнуть трансплантат от того же донора по ускоренному типу – на 5–7 сутки. Животные, не получившие сенсibilизированные лимфоциты, отторгают трансплантат на 12 сутки, по первичному типу.

Изучение феномена показало, что перенесенные иммунные лимфоциты вначале поступают в лимфоидную ткань реципиента, в которой размножаются, а их потомки проникают в трансплантат, вызывая лизис клеток трансплантата и его отторжение. Кроме того было установлено, что перенесенные иммунные клетки способны передавать состояние сенсibilизированности интактным клеткам реципиента.

На примере отторжения кожного лоскута было установлено, что лучшими генераторами адаптивного иммунитета являются клетки лимфатических узлов, регионарные к сенсibilизирующему трансплантату, а в меньшей степени этой способностью обладают клетки нерешонарных лимфатических узлов и селезёнки.

*Трансфер-реакция.* Трансфер-реакция впервые описана Брентом, Медавара в 1967 г. и представляет собой локальную иммунную реакцию клеточного типа, опосредованную зрелыми Т-лимфоцитами эффекторами. По внешнему проявлению и гистологической картине она подобна кожной туберкулиновой реакции.

Развитие трансфер-реакции наблюдается в 2-х ситуациях. В первом случае реакция развивается на внутрикожное введение антигенного материала предварительно сенсibilизированному к нему организму. В другом случае такая же реакция развивается в результате внутрикожного введения интактному организму сенсibilизированных к нему или интактных лимфоцитов. В первом случае клеточная иммунная реакция развивается сенсibilизированными лимфоцитами реципиента на введенный антигенный материал, которым могут служить клетки, клеточные экстракты или любые антигены, введение которых вызывает клеточные иммунные реакции. Во втором случае иммунная реакция развивается введенными лимфоцитами против тканевых антигенов хозяина. Реакция развивается в силу способности лимфоцитов автономно функционировать в чужеродном организме и развивать иммунный ответ. В обоих случаях внешне реакция проявляется однотипно. Она характеризуется местным воспалительным процессом, гиперемией, отёком, набуханием коллагеновых волокон, разрушением и гибелью клеток в месте воспаления, которое происходит в первом случае в результате выделения активированными Т-лимфоцитами цитотоксинов, а во втором случае – в результате прямого цитотоксического действия Т-клеток на клетки хозяина.

*Реакция в смешанной культуре лимфоцитов (СКЛ).* Эта реакция является пробирочным вариантом Т-клеточной иммунной реакции. Она включает этапы распознавания трансплантационных антигенов и формирования цитотоксических Т-лимфоцитов.

Суть реакции заключается в том, что совместное культивирование *in vitro* лимфоцитов генетически различающихся индивидуумов приводит к активации наивных цитотоксических Т-лимфоцитов (проявляющейся в активации у них синтеза ДНК, РНК, белка и экспрессии на мембране активационных молекул) и трансформации их в течение 72–96 часов в киллерные клетки. Активация и трансформация клеток происходят в ре-

зультате их реакции на лимфоциты другого индивидуума как на чужеродный антиген. Чем больше различия по антигенам ГКГ между культивируемыми клетками (или индивидуумами), тем интенсивнее реакция и больше образуется зрелых цитотоксических лимфоцитов. Схема реакции приведена на рисунке 12-10.

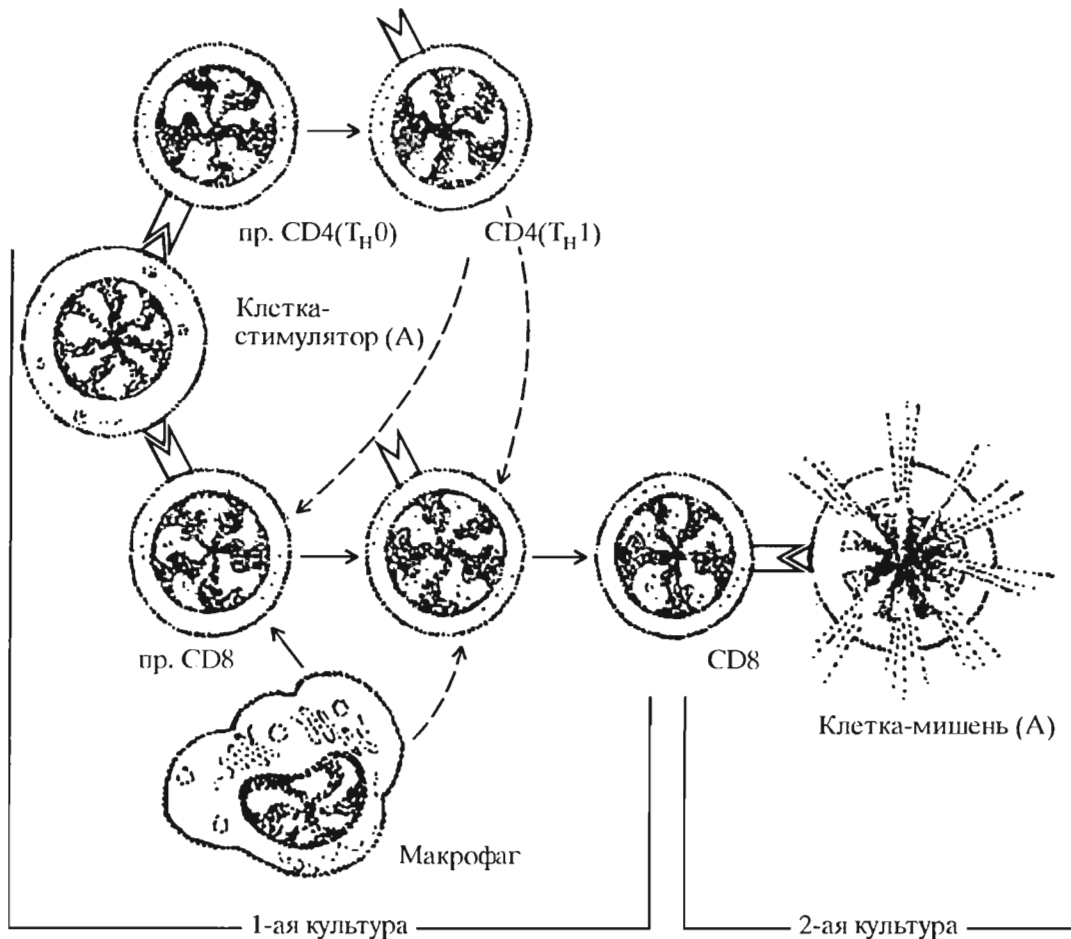


Рис. 12-10. Реакция в смешанной культуре лимфоцитов

Реакция развивается при взаимодействии генетически различающихся (аллогенных) лимфоцитов. Результат реакции состоит в накоплении цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD8^+$  Т-клеток), специфичных к антигенам гистосовместимости клеток-стимуляторов. В первой культуре предшественники ЦТЛ (пр.  $CD8$ ), представленные в суммарной популяции анализируемых лимфоцитов, после распознавания аллоантигенов клеток-стимуляторов вступают в процесс пролиферации и дифференцировки в зрелые ЦТЛ ( $CD8$ ). Интенсивность пролиферативной реакции оценивают по включению  $^3H$ -тимидина в размножающиеся клетки. Для созревания пр.  $CD8$  необходима помощь со стороны макрофагов и хелперных  $CD4^+$  Т-клеток ( $T_H1$ ), образующихся из антигенраспознающих предшественников ( $T_H0$ ). Оценку накопившихся в первой культуре цитотоксических ( $CD8^+$ ) Т-клеток проводят по второй культуре. В качестве мишеней используют те аллогенные клетки, которые в первой культуре выступали стимуляторами.

У однояйцевых близнецов, которые генетически идентичны, эта реакция не развивается.

Микст-реакция существует в двух вариантах: однонаправленном и двунаправленном. В двунаправленной реакции в иммунный процесс включаются лимфоциты обоих индивидуумов, в однонаправленной реакции – только лимфоциты одного индивидуума, лимфоциты другого индивидуума выступают в роли клеток-индукторов иммунного ответа. Для того, чтобы клетки второго индивидуума не участвовали в иммунной реакции в качестве отвечающих клеток, их облучают рентгеновскими или  $\gamma$ -лучами в сверхлетальной дозе или обрабатывают митомицином-С. (Эти воздействия сохраняют иммуногенные свойства клеток, но блокируют в них процессы деления и синтеза нуклеиновых кислот).

В настоящее время микст-реакция широко используется в подборе пар донор-реципиент для определения степени их генетической идентичности и иммунологической совместимости.

*Феномен инактивации несингенных стволовых гемопоэтических клеток.* Феномен представляет собой особую форму проявления Т-клеточной активности (клеточного иммунитета) в отношении несингенных активно пролиферирующих кроветворных клеток. Заключается феномен в способности Т-лимфоцитов в организме реципиента подавлять нормальное функционирование, пролиферацию и дифференцировку чужеродных гемопоэтических стволовых клеток. Феномен проявляется в подавлении эндогенного колониеобразования и кроветворения у сублетально облученных индивидуумов при трансплантации аллогенных лимфоидных клеток и в подавлении экзогенного колониеобразования и кроветворения при трансплантации кроветворных (костномозговых) клеток с генетически неидентичными лимфоцитами. Феномен хорошо прослеживается в следующем эксперименте (Рис. 12-11). При трансплантации летально облученным (9 Гр) мышам  $1 \times 10^5$  сингенных клеток костного мозга в селезёнке формируется около 10 кроветворных экзогенных колоний (К). У облученных мышей, получивших вместе с  $1 \times 10^5$  сингенных клеток костного мозга  $2 \times 10^6$  аллогенных клеток лимфатических узлов количество формируемых колоний в селезёнке составляет 2–3 (К). Таким образом, аллогенные лимфоциты подавляют функционирование кроветворных костномозговых клеток. Феномен является дозозависимым и антигензависимым. Чем больше соотношение лимфоцит:кроветворная клетка-мишень, а также чем больше генетическая неидентичность вступающих в реакцию клеток (их чужеродность), тем выше инактивирующее действие аллогенных лимфоцитов на кроветворные клетки. Феномен инактивации несингенных стволовых клеток объясняет терапевтическую неэффективность одновременной трансплантации костного мозга (при нарушениях гемопоэза), полученного от различных доноров, и неэффективность обогащения костномозгового трансплантата лимфоцитами другого донора.

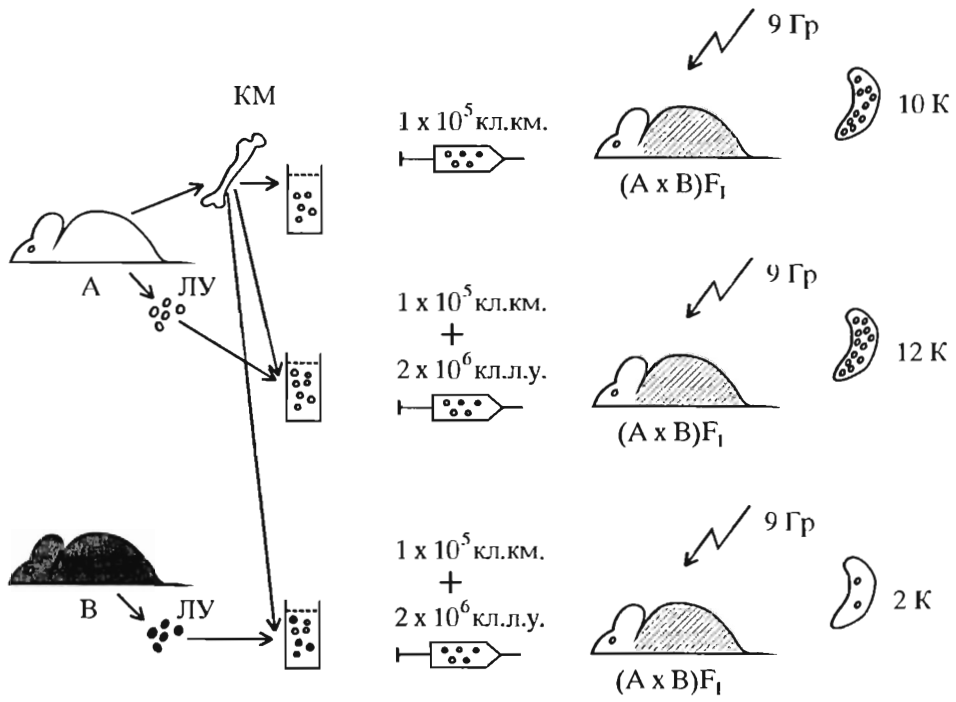


Рис. 12-11. Схема воспроизведения феномена инактивации несингенных стволовых клеток

## КОНТРОЛЬ И РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Механизмы контроля и регуляции иммунного ответа обеспечивают адекватность силы и продолжительности иммунного ответа силе и характеру антигенного воздействия на организм. Контролирующие и регулирующие механизмы иммунного ответа позволяют избежать чрезмерного разрастания клонов антителообразующих и цитотоксических клеток в ответ на антигенное воздействие, способствуют прекращению иммунной реакции при элиминации антигена с сохранением способности организма развивать иммунный ответ на другие антигены, не допускают развития аутоиммунных реакций, обеспечивают поддержание толерантности к собственным тканям. В регуляции иммунного ответа, его развитии и подавлении принимают участие: а) антигены; б) механизмы иммунорегуляции; в) нервная и эндокринная системы.

Имунорегуляция иммунного ответа, как гуморального, так и клеточного, осуществляется клетками иммунной системы (А-клетками, Т-хелперами, Т-супрессорами), антителами, механизмами идиотипических сетевых взаимодействий.

### *Антигенная регуляция иммунных реакций*

Главным регулятором образования АТ, цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов ГЗТ является АГ. Попадение АГ в организм вызывает иммунный ответ, уменьшение концентрации АГ в организме приводит к угасанию иммунной реакции, а элиминация АГ приводит к прекращению иммунной реакции. Под влиянием АГ происходит активация Т- и В-лимфоцитов, их пролиферация и дифференцировка, формируются Т- и В-клетки «памяти». Характер антигена определяет тип развиваемой иммунной реакции (гуморальная или клеточная). На экзогенные антигены в основном развивается гуморальный иммунный ответ, на эндогенные антигены – клеточный иммунный ответ. При вторичном попадении АГ в организм развивается ускоренная и более сильная иммунная реакция. При первичной иммунной реакции гуморального типа в основном продуцируются антитела класса М, при вторичной иммунной реакции – антитела класса G, обладающие более высокой специфичностью и аффинностью, чем антитела, вырабатываемые при первичном иммунном ответе. Антиген является фактором индукции иммунологической толерантности, образования специфических Т-супрессоров, под его влиянием происходит отбор клоноспецифических Т- и В-лимфоцитов, способных реагировать на чужеродные антигены и не развивающих иммунный ответ на собственные антигены.

### *А-клеточная регуляция иммунного ответа*

Развитие иммунной реакции любого типа начинается с презентации А-клетками (антигенпрезентирующими клетками) антигена в иммуногенной форме Т-лимфоцитам. Форма и количество презентируемого А-клетками АГ определяет силу и характер иммунного ответа. Антигенный пептид, презентируемый в комплексе с молекулами ГКГ 1

класса, индуцирует развитие клеточной иммунной реакции (формирование Т-киллеров), а АГ, презентированный в комплексе с молекулами ГКГ 2 класса – гуморальной иммунной реакции. Свободный АГ не вызывает развития иммунной реакции. Полная элиминация АГ макрофагами приводит к прекращению стимуляции антигенреактивных лимфоцитов и прекращению иммунного ответа. А-клетки также участвуют в формировании второго активационного сигнала (через костимулятор В7) для наивных Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток, без которого не происходит развитие этих лимфоцитов в эффекторные клетки. Кроме того, на силу иммунного ответа оказывают влияние ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО $\alpha$ , продуцируемые макрофагами. Под их влиянием происходит формирование защитной воспалительной реакции, привлечение в место проникновения патогена иммунокомпетентных клеток, повышение экспрессии на клетках в области воспаления АГ ГКГ, стимуляция фагоцитоза, активация Т- и В-лимфоцитов. Дефект в макрофагальном звене приводит к нарушению иммунного ответа или снижению иммунореактивности организма.

### ***Т-клеточная регуляция иммунных реакций***

***Т-лимфоциты хелперы.*** Эта категория клеток является важным элементом развития иммунных реакций как гуморального, так и клеточного типа. Т-лимфоциты хелперы через продукцию ростовых и дифференцирующих факторов (ИЛ-2,4,5,6) обеспечивают созревание антителообразующих клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, переключение синтеза АТ с класса М на АТ класса G, а также регулируют образование АТ классов А и Е. Эти клетки через продукцию цитокинов способны изменять силу, характер и направленность иммунной реакции. Схематично регуляторное влияние Тн1 и Тн2 на иммунокомпетентные клетки представлено на рисунке 13-1. Как видно из рисунка, решающую регуляторную роль в развитии Тн1-клеток играют ИЛ-12 и IFN- $\gamma$ , а в развитии Тн2-клеток – ИЛ-4. Образование Тн1-клеток приводит к развитию иммунной реакции по клеточному типу, а Тн2-клеток – по гуморальному типу. В свою очередь ИЛ-4 и ИЛ-10, продуцируемые Тн2-клетками, вызывают подавление формирования Тн1-клеток и клеточной иммунной реакции, а IFN- $\gamma$ , продуцируемый Тн1-клетками, – ингибирует Тн2-клетки и реакции гуморального иммунитета. Тн1-клетки через продукцию цитокинов способны усиливать продукцию В-клетками IgG2a, активировать продукцию и цитолитическую активность Т-киллеров, стимулировать метаболическую активность макрофагов и их бактерицидность. Тн2-клетки необходимы для формирования плазматических клеток из В-лимфоцитов, оказывают стимулирующее влияние на рост и активность тучных клеток и эозинофилов.

Значение Т-хелперов в развитии иммунных реакций также хорошо демонстрируют эксперименты. На мышах показано, что введение Т-хелперов сублетально облученным животным, у которых снижены реакции гуморального и клеточного типа, существенно повышает образование у них АТ и ускоряет процессы отторжения аллогенного трансплантата. Участие Т-лимфоцитов хелперов в регуляции образования антител класса А и Е хорошо демонстрируют следующие факты. Замечено, что добавление в культуру В-лимфоцитов селезёнки Т-хелперов пейеровых бляшек приводит к 5–10-кратному увеличению образования антител класса А по сравнению с культурой клеток селезёнки, содержащих Т-хелперы лимфатических узлов или селезёнки. Полагают, что наблюдаемые эффекты связаны с преимущественным оказанием Т-хелперами пейеровых бляшек помощи В-лимфоцитам, коммитированным к синтезу IgA. В других экспериментах показано, что Т-лимфоциты, несущие Fc $\epsilon$ -рецепторы, синтезируют факторы, усиливающие секрецию IgE В-клетками.



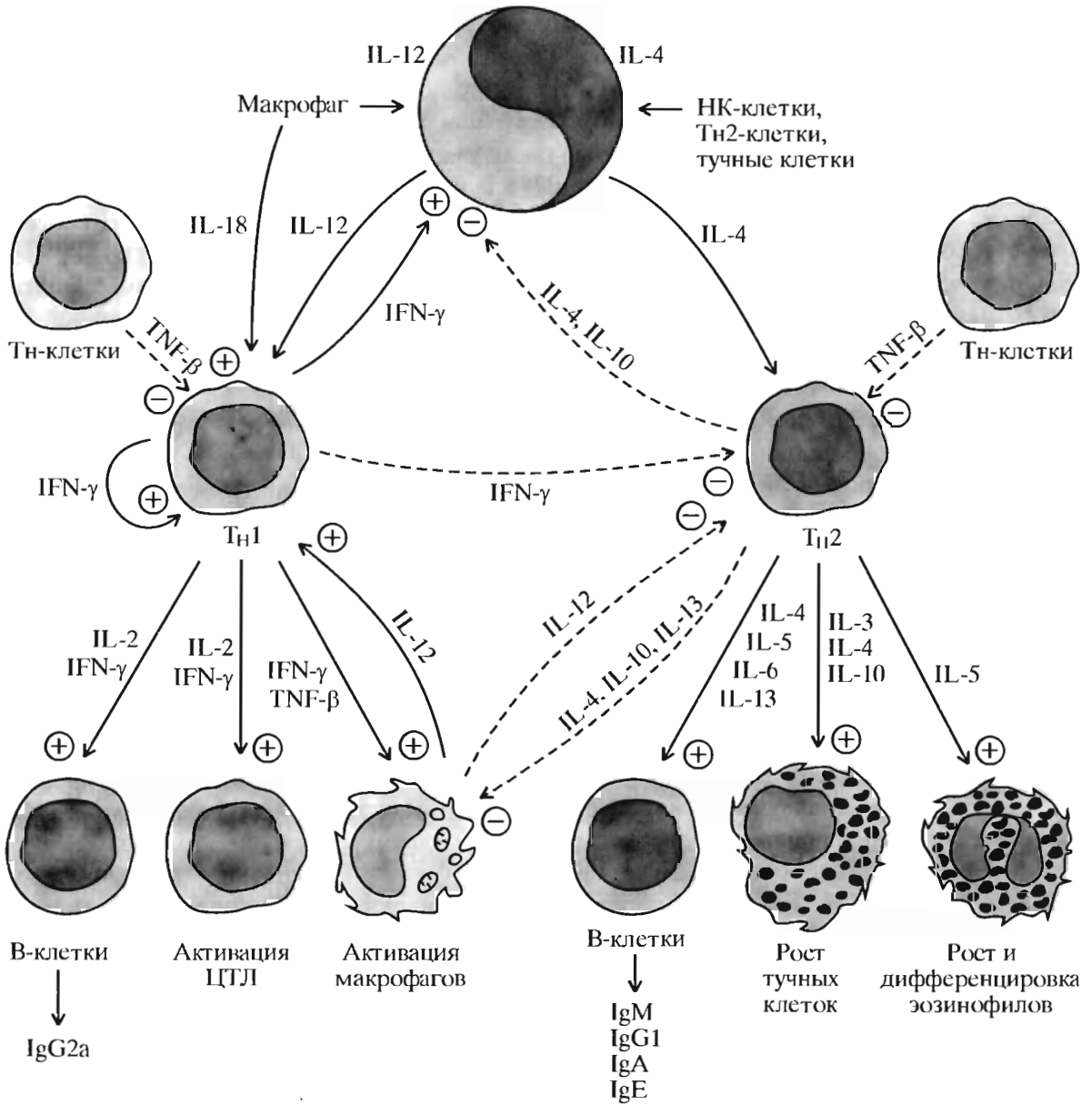


Рис. 13-1. Регуляторное влияние Тн1 и Тн2 на иммунокомпетентные клетки

*Т-лимфоциты супрессоры.* Супрессорные Т-клетки впервые были обнаружены в экспериментах на животных. Было показано, что искусственно вызванная толерантность ко многим антигенам полностью зависит от присутствия Т-клеток. Т-клетки от толерантных животных способны передавать это состояние интактным животным и подавлять антителообразование в культуре клеток. В дальнейших исследованиях было установлено, что Т-лимфоциты супрессоры способны подавлять развитие иммунных реакций как гуморального, так и клеточного типов, они ингибируют реакции как в индуктивной фазе иммунного ответа, так и в продуктивной фазе. Т-супрессоры способны

оказывать супрессорное влияние на процессы пролиферации и дифференцировки ЦТЛ, Т-клеток воспаления/Т-хелперов, В-лимфоцитов и продукцию ими цитокинов. Действие Т-супрессоров на макрофаги проявляется в подавлении секреции ИЛ-1, продукции активных форм кислорода, в нарушении антиген-презентирующей функции.

Среди Т-лимфоцитов супрессоров выделяют антигенспецифические Т-супрессоры и неспецифические Т-супрессоры.

Индукция антигенспецифических Т-супрессоров происходит под влиянием АГ. Антигенспецифические Т-супрессоры действуют строго специфично. Они подавляют иммунный ответ только на антиген, его вызвавший, при этом не влияя на развитие иммунных реакций на другие антигены. Этот тип клеток обнаруживается во всех иммунных реакциях, включая иммунный ответ на аутоантигены.

Образование антигеннеспецифических Т-супрессоров наблюдается при развитии реакции GVH, прогрессивном опухолевом росте, в реакции СКЛ и при митогенной стимуляции лимфоцитов. Неспецифические Т-супрессоры способны оказывать ингибирующее влияние на все типы клеток, вовлеченных в иммунный процесс. Они способны подавлять иммунные реакции на всех этапах их развития (на афферентном, центральном и эфферентном этапе). Установлено, что неспецифические Т-супрессоры способны ингибировать первичный и вторичный иммунный ответ, трансформацию Т- и В-лимфоцитов под влиянием митогенов, генерацию цитотоксических Т-клеток как *in vivo*, так и *in vitro*, реакцию в смешанной культуре лимфоцитов, презентацию антигена макрофагами. Кроме того, в крови и лимфоидной ткани человека всегда присутствуют естественные Т-супрессоры. Полагают, что основная их функция заключается в ограничении пролиферации лимфоцитов в отсутствие антигенного стимула и предупреждении поликлональной активации лимфоцитов под влиянием митогенных факторов сыворотки.

Биологический смысл индукции супрессорных Т-лимфоцитов сводится к усилению контроля со стороны иммунной системы за развитием иммунного ответа и предотвращению развития гипериммунной реакции, которая является биологически неоправданной и способна вывести из состояния равновесия молчащие клоны лимфоцитов, что, в свою очередь, может привести к лимфопролиферативным заболеваниям и аутоиммунной агрессии. Следует заметить, что супрессорные Т-лимфоциты в ходе эволюции появились в противовес Т-лимфоцитам хелперам, усиливающим развитие иммунных реакций. В настоящее время ряд исследователей полагает, что супрессорное влияние способны оказывать Т-клетки с фенотипами CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>.

### **Цитокиновая сеть**

Клеточная регуляция иммунных реакций осуществляется главным образом через цитокины. Эти молекулы гликопротеиновой природы обеспечивают взаимодействие клеток в иммунном ответе, являются факторами активации, пролиферации и дифференцировки гемопоэтических и иммунокомпетентных клеток, факторами, регулирующими воспалительные реакции, силу и характер развития иммунного ответа. Действие цитокинов на клетки осуществляется через специализированные цитокиновые рецепторы, передача сигнала с которых приводит к активации клеток, изменению их функциональной и метаболической активности. Схема цитокиновой сети приведена на рис. 13-2. Биологические свойства цитокинов суммированы в таблице 13-1.

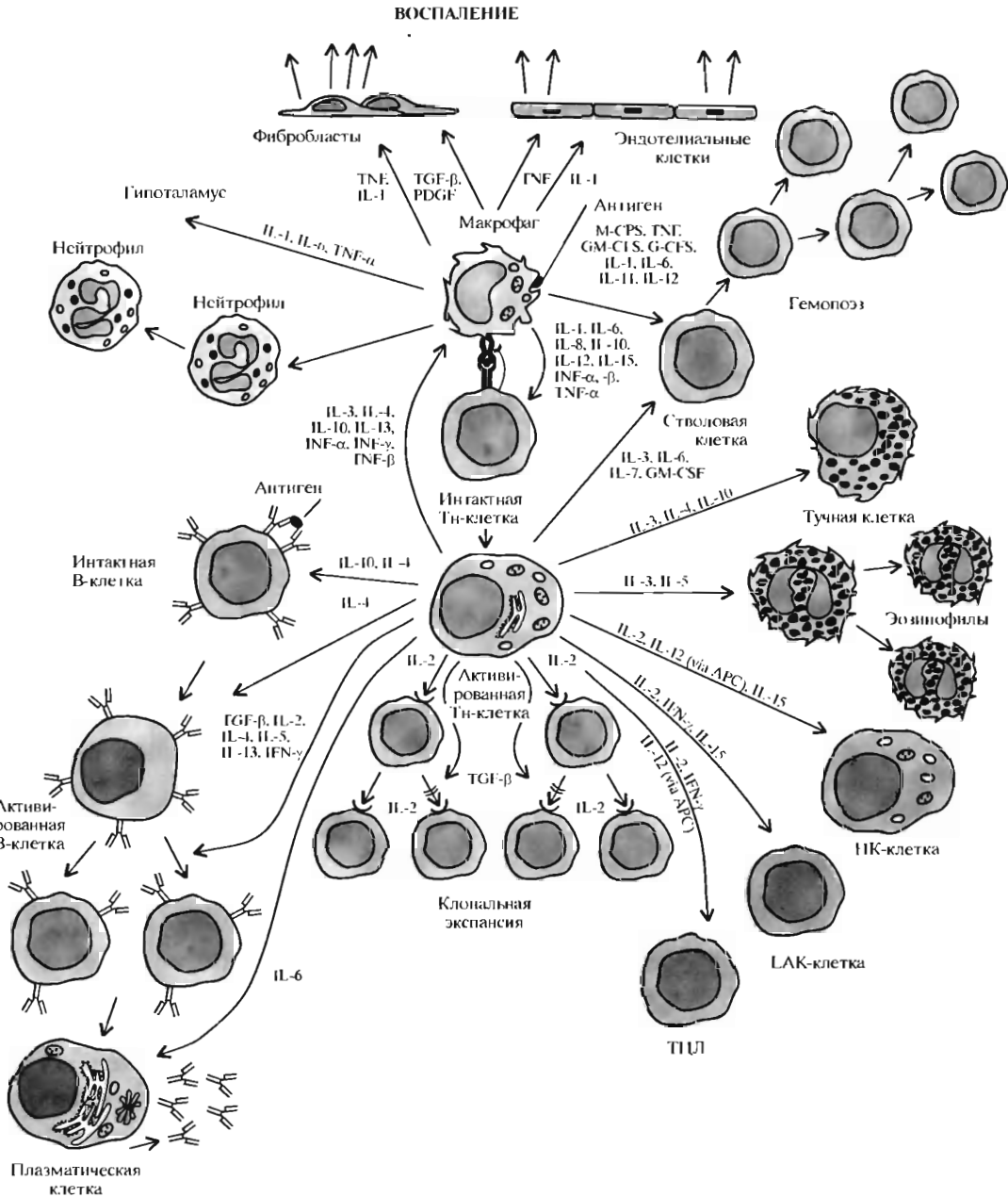


Рис. 13-2. Схема цитокиновой сети

Взаимодействие антигена с макрофагом и последующая активация Тн-клеток приводит к продукции целой гаммы цитокинов, определяющих ход развития иммунной реакции, а также к следующим биологическим эффектам: эритропоэтин и ИЛ-3 стимулируют эритропоэз; ИЛ-3 и ИЛ-11 – тромбоцитогенез; ФНО<sub>α</sub> и ИЛ-1 – воздействуя на головной мозг, индуцируют лихорадку, сонливость; ИНФ<sub>γ</sub>, ФНО<sub>α</sub> и ИЛ-1 – вызывают геморрагический (сосудистый) шок; ИЛ-1, ФНО<sub>α</sub>, ИЛ-6 – в печени индуцируют выработку белков острой фазы воспаления. Тн-клетки через продукцию трансформирующего фактора роста β подавляют пролиферацию Т-клеток. (Основные биологические эффекты цитокинов приведены в таблице 13-1).

Таблица 13-1. Свойства цитокинов

Цитокины	Клетки-продуценты	Клетки-акцепторы цитокинов	Биологические эффекты цитокинов
1. Интерлейкин-1 (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ )	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, эндотелиальные клетки и др. типы клеток	Тн-клетки В-клетки НК-клетки Эндотелиальные клетки сосудов Макрофаги и нейтрофилы Гепатоциты Гипоталамус	Костимуляция Помощь в созревании и клональной экспансии Повышение активности Повышение экспрессии ICAM Повышение адгезивных свойств Индукция синтеза белков острой фазы воспаления Индукция лихорадки
2. Интерлейкин-2 (IL-2)	Тн1-клетки	Антигенпримированные Тн-клетки и ТЦЛ Антиген-специфические Т-клоны НК-клетки и ТЦЛ	Индукция пролиферации Поддержание роста Стимуляция активности
3. Интерлейкин-3 (IL-3)	Тн-клетки, НК-клетки, тучные клетки	Гемопоэтические клетки Тучные клетки	Поддержание роста и дифференцировки Стимуляция роста и секреции гистамина
4. Интерлейкин-4 (IL-4)	Тн2-клетки, тучные клетки, НК-клетки	Антигенпримированные В-клетки Активированные В-клетки Интактные В-клетки Тимоциты и Т-клетки Макрофаги Тучные клетки	Костимуляция Стимуляция пролиферации и дифференцировки; индукция переключения синтеза иммуноглобулинов на антитела класса IgG <sub>1</sub> и IgE Стимуляция экспрессии молекул 2 класса ГКГ Индукция пролиферации Стимуляция экспрессии молекул 2 класса ГКГ, повышение фагоцитарной активности Стимуляция роста
5. Интерлейкин-5 (IL-5)	Тн2-клетки, тучные клетки	Активированные В-клетки Эозинофилы	Стимуляция пролиферации и дифференцировки; индукция переключения иммуноглобулинов на АТ класса А Ускорение роста и дифференцировки

Таблица 13-1 Свойства цитокинов (продолжение)

Цитокины	Клетки-продуценты	Клетки-акцепторы цитокинов	Биологические эффекты цитокинов
6. Интерлейкин-6 (IL-6)	Моноциты, макрофаги, Тн2-клетки, костномозговые стромальные клетки	Пролиферирующие В-клетки Плазматические клетки Миелоидные стволовые клетки Гепатоциты	Ускорение дифференцировки в плазматические клетки Стимуляция антителопродукции Помощь в дифференцировке Индукция синтеза белков острой фазы воспаления
7. Интерлейкин-7 (IL-7)	Стромальные клетки костного мозга, тимуса	Лимфоидные стволовые клетки Интактные Т-клетки	Индукция дифференцировки в пре-В и Т-клетки Повышение продукции IL-2 и экспрессии IL-2R
8. Интерлейкин-8 (IL-8)	Макрофаги, эндотелиальные клетки	Нейтрофилы	Хемокин Индукция адгезии к сосудистому эндотелию и миграции в ткани
9. Интерлейкин-9 (IL-9)	Тн-клетки	Тн-клетки	Действует как митоген, поддерживает пролиферацию клеток в отсутствие АГ
10.Интерлейкин-10 (IL-10)	Тн2-клетки	Макрофаги  Антиген-презентирующие клетки	Подавляет цитокиновую продукцию и опосредованно снижает продукцию цитокинов Тн1-клетками Регуляция экспрессии молекул 2 класса ГКГ
11.Интерлейкин-11 (IL-11)	Костномозговые стромальные клетки	Плазмоциты Пре-В клетки Мегкариоциты Гепатоциты	Поддержание роста Усиление дифференцировки Усиление дифференцировки Индукция синтеза белков острой фазы воспаления
12.Интерлейкин-12 (IL-12)	Макрофаги В-клетки	Активированные ТЦД  НК-клетки, активированные Тн1-клетки	В синергизме с ИЛ-2 индуцирует дифференцировку в Т-киллеры Стимуляция пролиферации
13.Интерлейкин-13 (IL-13)	Тн-клетки	Макрофаги	Подавление активации и продукции провоспалительных цитокинов; регулирует воспалительную реакцию

Таблица 13-1 Свойства цитокинов (продолжение)

Цитокины	Клетки-продуценты	Клетки-акцепторы цитокинов	Биологические эффекты цитокинов
14.Интерлейкин-15 (IL-15)	Т-клетки	Т-клетки НК-клетки Активированные В-клетки	Стимуляция Т-клеточной пролиферации Поддержание пролиферации Комитоген пролиферации и дифференцировки
15.Интерлейкин-16 (IL-16)	Т-клетки (преимущественно CD8 <sup>+</sup> ) и эозинофилы	CD4 <sup>+</sup> Т-клетки  Моноциты  Эозинофилы	Хемотаксин; индукция экспрессии молекул 2 класса ГКГ; индукция синтеза цитокинов; супрессия антиген-индуцированной пролиферации Хемотаксин; индукция экспрессии молекул 2 класса ГКГ Хемотаксин; индукция клеточной адгезии
16.Интерлейкин-17 (IL-17)	Т-клетки	Макрофаги	Инициация и поддержание воспаления
17.Интерлейкин-18 (IL-18)	Активированные макрофаги	Т-клетки НК-клетки	Индукция продукции ИНФ- $\gamma$ Повышение НК-клеточной цитотоксичности
18.Интерферон альфа (IFN- $\alpha$ )	Лейкоциты	Неинфицированные клетки	Ингибция вирусной репликации
19.Интерферон бета (IFN- $\beta$ )	Фибробласты	Неинфицированные клетки	Ингибция вирусной репликации
20.Интерферон гамма (IFN- $\gamma$ )	Тн1, ЦТЛ, НК-клетки	Неинфицированные клетки Макрофаги Разнообразные типы клеток Пролиферирующие В-клетки  Тн2-клетки	Ингибция вирусной репликации Повышение активности Повышение экспрессии молекул 1 и 2 класса ГКГ Индукция переключения синтеза иммуноглобулинов на АТ- IgG2a, блокирование IL-4, вызывающего переключение синтеза иммуноглобулинов на АТ-IgE и IgG <sub>1</sub> Ингибция пролиферации
21.Лейкемический ингибиторный фактор (LIF)	Эпителиоциты тимуса, стромальные клетки костного мозга	Гепатоциты Эмбриональные стволовые клетки (ES)	Индукция синтеза белков острой фазы воспаления Поддержание пролиферации и дифференцировки

Таблица 13-1 Свойства цитокинов (продолжение)

Цитокин	Клетки-продуценты	Клетки-акцепторы цитокинов	Биологические эффекты цитокинов
22. Онкостатин М (OSM)	Макрофаги, Т-клетки	Опухолевые клетки Гепатоциты Саркома Капоши	Ингибция роста Индукция синтеза белков острой фазы воспаления Стимуляция роста
23. Трансформирующий фактор роста $\beta$ (TGF- $\beta$ )	Тромбоциты, макрофаги, лимфоциты, тучные клетки	Моноциты и макрофаги Активированные макрофаги Эпителиоциты, эндотелиоциты, лимфоциты и гемопоэтические клетки Пролиферирующие В-клетки	Повышение адгезивных свойств Повышение продукции ИЛ-1 Ингибция пролиферации: ограничение воспаления и ускорение заживления Индукция переключения синтеза иммуноглобулинов на IgA
24. Фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ )	Макрофаги, тучные клетки	Опухолевые клетки Клетки воспаления	Цитотоксическое действие Индукция секреции цитокинов; фактор ответственен за развитие кахексии, связанной с хроническим воспалением
25. Фактор некроза опухоли бета (TNF- $\beta$ )	Тн1 и ЦТЛ	Опухолевые клетки, клетки-мишени клеточного иммунитета Макрофаги и нейтрофилы	Цитотоксическое действие Повышение фагоцитарной активности

### Антительная регуляция иммунного ответа

Активным регулятором гуморальных иммунных реакций выступают антитела. (Рис. 13-3).

Установлено, что АТ класса М, первыми появляющиеся в ответ на введение АГ, способны усиливать антительный иммунный ответ, а антитела класса G – напротив, тормозить его по типу обратной отрицательной связи. Таким образом, продукт самой реакции одновременно служит и её регулятором. Из практики известны следующие примеры регуляции иммунного ответа при помощи антител. Так, установлено, что удаление из кровотока АТ методом плазмафереза в ходе иммунного ответа приводит к усилению их продукции, а введение специфических АТ класса G снижает продукцию иммуноглобулинов. Полагают, что в этом случае блокада В-клеточного ответа возникает в результате образования перекрестных связей между АГ, IgG и Fc-рецепторами на поверхности В-лимфоцитов.

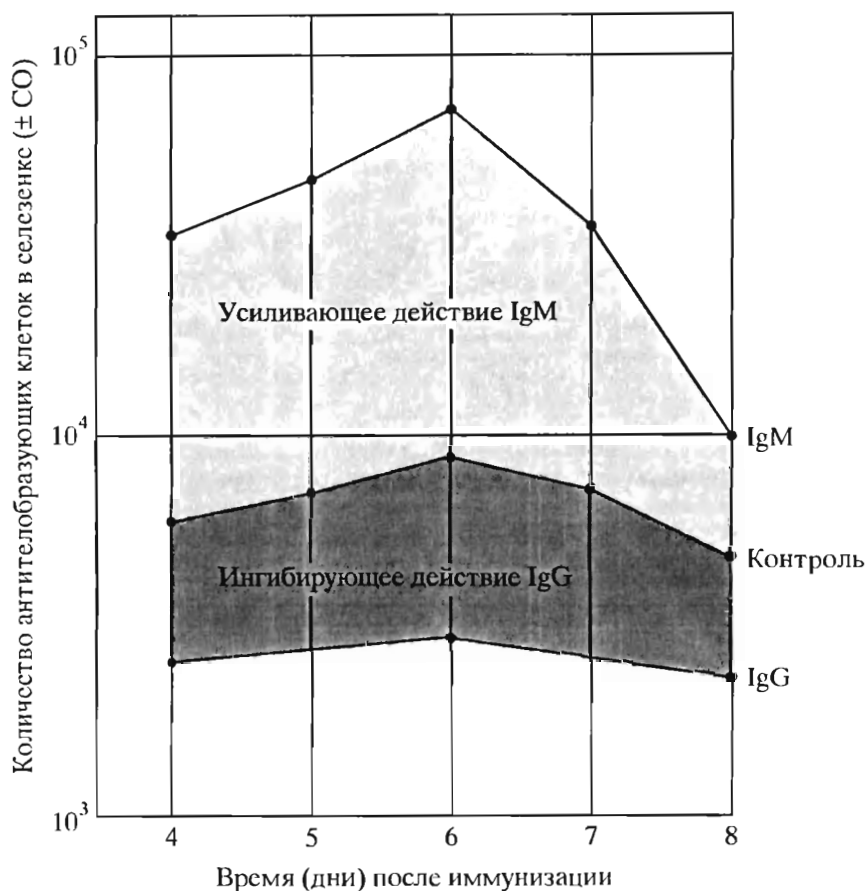


Рис. 13-3. Кинетика продукции антител к эритроцитам барана

Усиление образования антител примированными IgM и, наоборот, подавление — примированными IgG. Мышам за два часа до иммунизации эритроцитами барана ( $10^5$ ) вводили культуральную среду, чистую или содержащую моноклональные IgM или IgG к эритроцитам. СО — стандартное отклонение.

#### Идиотипическое сетевое регулирование иммунного ответа

**Аутоантигенная природа идиотипов.** Изучение структуры и антигенных свойств иммуноглобулиновых молекул, антигенраспознающих рецепторов В-лимфоцитов показало, что в их переменных районах располагаются участки, обладающие антигенными свойствами (Рис. 13-4). Эти индивидуальные специфичности (области), которые могут распознаваться соответствующими рецепторами В-лимфоцитов или антителами, получили название идиотипических детерминант. Их разнообразие составляет более сотни тысяч специфичностей. По мнению Н. Эрне, огромное множество идиотипов обусловлено большим числом встречающихся в природе антигенных специфичностей. Основываясь на этом, Н. Эрне предположил, что лимфоциты, способные распознавать любые чужеродные антигенные детерминанты, должны распознавать и идиотипические детерминанты самих лимфоцитарных рецепторов.



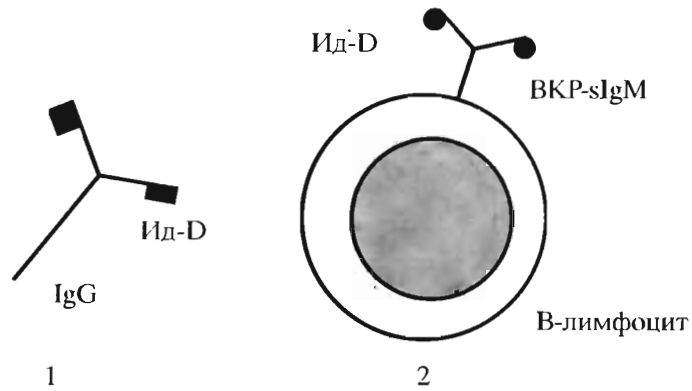


Рис. 13-4. Идиотипические детерминанты (Ид-D)

1) IgG – иммуноглобулиновая молекула, 2) В-лимфоцит, ВКР-sIgM В-клеточный рецептор

Впервые аутоантигенные свойства идиотипов были продемонстрированы в эксперименте Rodkey, в которых было показано, что введение антител, полученных от иммунизированного антигеном кролика, этому же животному через год, вызывает продукцию антител, способных специфически взаимодействовать с антителами, использовавшимися для иммунизации. Было установлено, что эти антитела по своей специфичности являются антиидиотипическими. Эти результаты продемонстрировали, что идиотипы иммуноглобулиновых молекул способны вызывать выработку антиидиотипических антител в аутологичной системе. В последующем были получены антиидиотипические антитела в чистом виде и показано, что они обладают иммуногенными свойствами в сингенной системе и способны вызывать продукцию анти-анти-идиотипических антител.

В другой серии исследований было установлено, что антитела способны вырабатываться не только к идиотопам, но и к паратопам собственных иммуноглобулиновых молекул. Такие антипаратопные антитела были названы homobody, гомо-антитела. Эти антипаратопные антитела по своей сути являются внутренним образом антигена и, подобно ему, способны индуцировать выработку антител и специфически взаимодействовать с ними (Рис. 13-5). Следует заметить, что индуцированные АТ-3 (антипаратопные к АТ-2) способны также специфически взаимодействовать с антигеном.

*Идиотипические сетевые взаимодействия.* Способность антител, продуцируемых на патоген, генерировать антиидиотипические антитела, а антиидиотипических антител – генерировать анти-анти-идиотипические антитела (и т. д.) в том же самом организме побудила Н. Ерне сформулировать постулат о существовании идиотипической иммунной сети (Рис. 13-6; 13-7).

Согласно этой теории, антитела и клетки, несущие антигенраспознающие рецепторы, находятся в тесной взаимосвязи между собой, образуя единую сеть, через которую способны стимулировать и подавлять активность собственных клеток и развитие иммунных реакций.

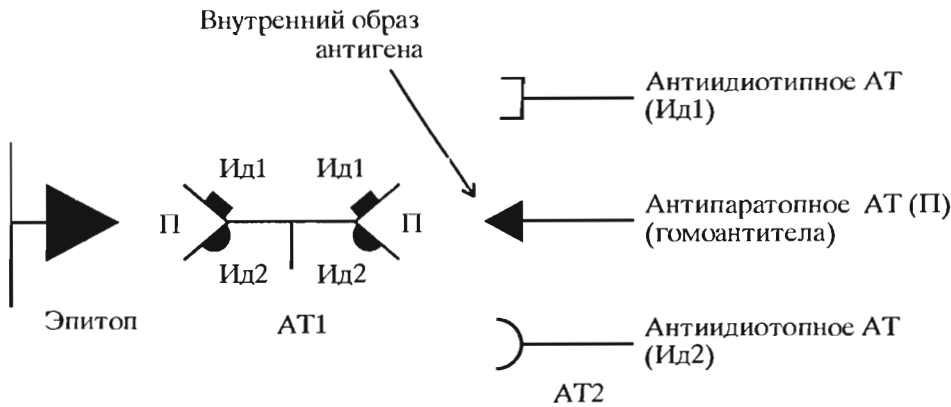


Рис. 13-5. Антипаратонные антитела

Антипаратонные антитела взаимодействуют с тем же регионом иммуноглобулиновых молекул, что и антигены. Гомоантитела, подобно антигенным детерминантам, способны индуцировать выработку антител, идентичных АТ-1.

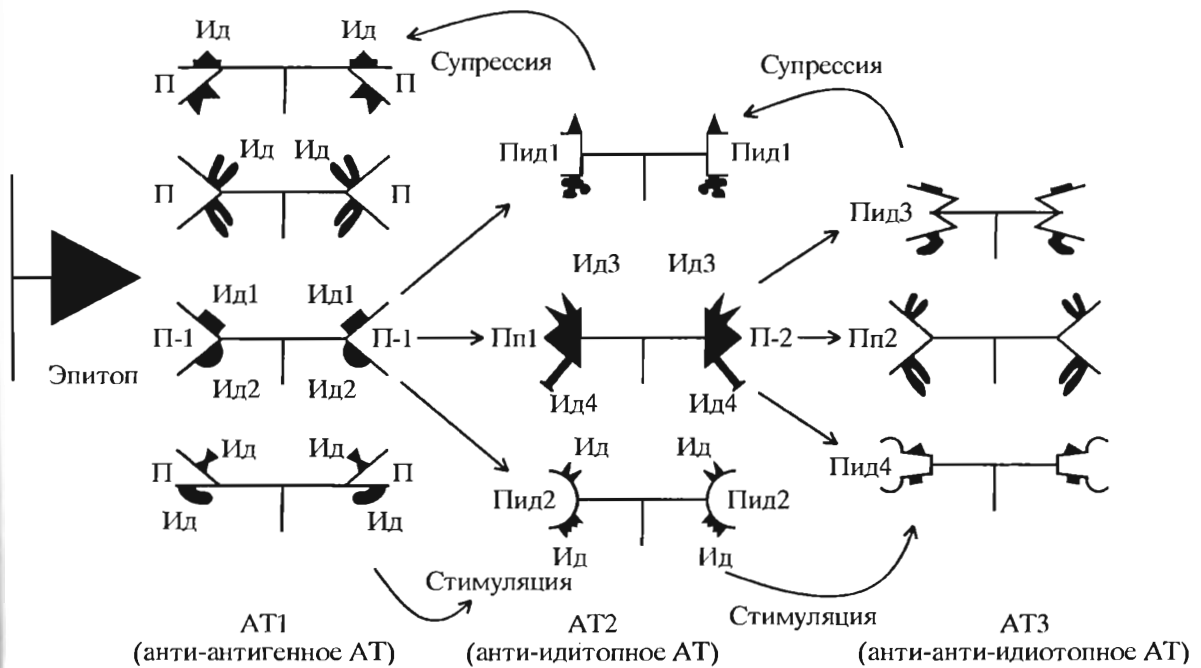


Рис. 13-6. Простая идиотипическая сеть

Присутствие антигена в организме индуцирует продукцию антигенраспознающих молекул – АТ-1. Эти антитела, как и любые другие, имеют паратопы (П-1) и идиотопы (Ид1, Ид2). Паратопы и идиотопы Ig-молекул, подобно антигенным детерминантам, способны индуцировать выработку второй серии антител (АТ-2), которые оказывают супрессирующее влияние на выработку АТ-1. В свою очередь, эти антитела (АТ-2) также несут паратопы (П2) и идиотопы (Ид3, Ид4). Когда продукция АТ-1 снижается под влиянием супрессирующего влияния АТ-2, а продукция АТ-2 возрастает, происходит выработка третьей серии антител (АТ-3), которые по типу обратной связи подавляют секрецию АТ-2. Далее процесс имеет ту же закономерность: АТ-3 вызывают выработку АТ-4, а АТ-4 – АТ-5 и т. д. Развитие реакции носит волновой характер.

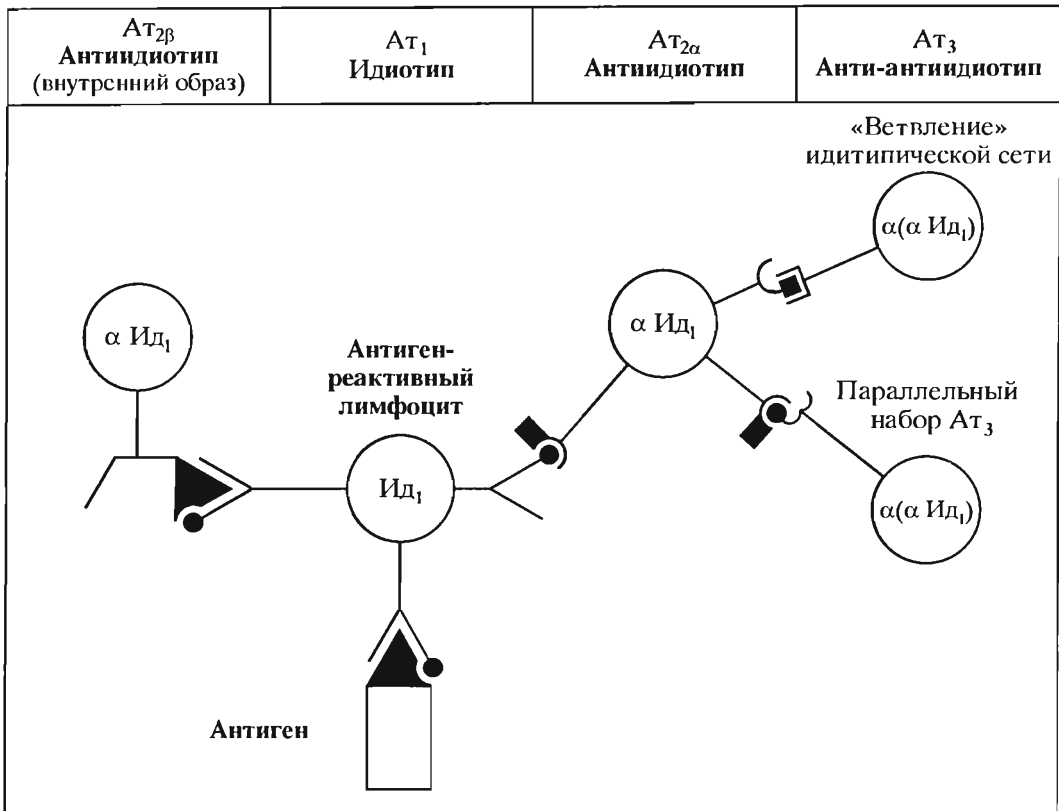


Рис. 13-7. Элементы идиотипической сети, в которой антигенные рецепторы одного В-лимфоцита взаимно распознают идиотипы другого

Первое положение постулата гласит о том, что попадание в организм патогена влечет собой выработку анти-патогенных антител (АТ-1), а те, в свою очередь, в силу того, что их идиотипы обладают иммуногенностью, индуцируют выработку анти-идиотипических антител (АТ-2), АТ-2 индуцируют выработку анти-анти-идиотипических АТ-3, АТ-3 – выработку АТ-4 и т.д. (Рис. 13-6).

Согласно второму положению постулата, вырабатываемые анти-идиотипические АТ-2 способны подавлять выработку антипатогенных АТ-1, которые явились стимулом их выработки, а АТ-3 – специфически ингибировать продукцию АТ-2, которые, в свою очередь, явились стимулом для выработки АТ-3, и так далее (Рис. 13-6).

Третье – образование антигенспецифических АТ-1 сопровождается продукцией анти-патогенных АТ-2, которые обладают способностью, в противовес антиидиотопным АТ-2, не подавлять выработку АТ-1, а стимулировать выработку антител (АТ-3), идентичных по специфичности (паратопу) АТ-1 (Рис. 13-6).

Четвертое – антиидиотипические АТ-2, выработанные на АТ-1-А, направленные к АГ-А, в ряде случаев способны реагировать с АТ-1-Б, выработанными к совсем другому, неродственному АГ-Б (Рис. 13-8). Это связано с тем, что разные по специфичности антитела (в данном случае анти-А и анти-Б антитела) в ряде случаев способны нести идентичные или сходные идиотипические детерминанты. Таким образом, парал-

лельные иммунные идиотипические цепочки способны взаимодействовать между собой. Важным свойством иммунных сетей является то, что индуцируемые в ходе иммунных реакций на антиген А анти-идиотипические АТ-2, способны регулировать через идиотипспецифические взаимодействия не только продукцию АТ-1-А, но и АТ-1-Б, обладающих совсем другой антигенной специфичностью.

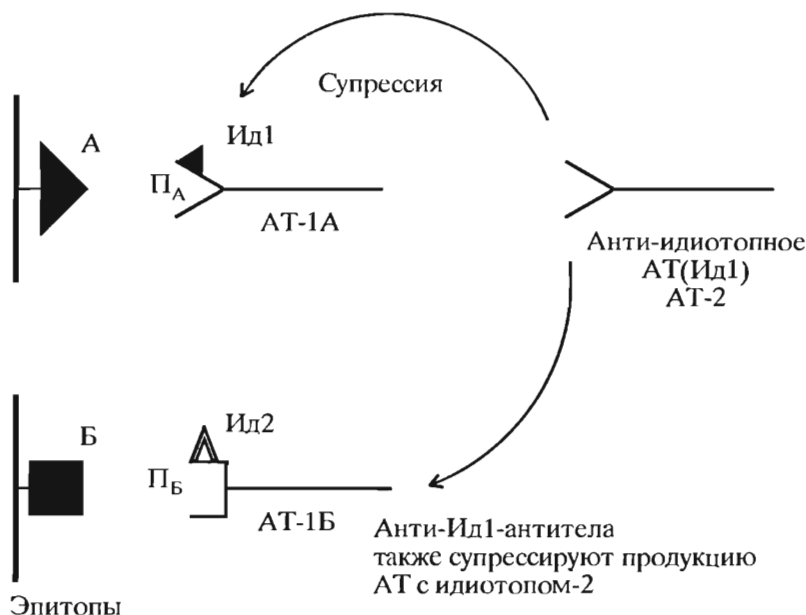


Рис. 13-8. Взаимодействие в параллельных идиотипических цепочках

Индукцированные анти-идиотипные АТ-2 способны подавлять выработку не только АТ-1-А, которые вызвали их продукцию, но и АТ-1-Б, обладающих совсем другой антигенной специфичностью. Супрессирующее действие АТ-2 на АТ-1-Б связано с наличием на них идиотопа, подобного АТ-1-А.

**Идиотипическое регулирование иммунных реакций.** Идиотипическое сетевое регулирование способно как повышать, так и снижать уровень иммунных реакций. Этот механизм оптимизирует иммунный ответ. Супрессия с помощью анти-идиотипических взаимодействий предупреждает развитие гипериммунных реакций, а антипаратоппные антитела, которые представляют собой внутренний образ антигена, стимулируют выработку антипатогенных антител до уровня их защитных значений. Идиотипическое регулирование иммунного ответа представляется следующим. Попадание патогена (АГ) в организм приводит к выработке антипатогенных антител (АТ-1). Рост их содержания в организме приводит к двум эффектам: нейтрализации патогена и к индукции антиидиотипических АТ-2 и анти-паратоппных антител (гАТ-2). Следует заметить, что направленность реакций сетевого взаимодействия (преобладание супрессивного или стимулирующего влияния на иммунный ответ) зависит от иммуногенности патогена. В случае малой иммуногенности патогена, что характе-

ризуется слабой выработкой анти-патогенных антител (АТ-1), в сетевом идиотипическом взаимодействии преобладают паратоп-антипаратопные реакции, имеющие стимулирующее влияние на иммунный ответ, что позволяет обеспечить продукцию антиген-специфических антител в количестве, достаточном для эффективной элиминации антигена. С элиминацией патогена исчезает антигенный стимул для выработки АТ-1, что ведет к естественному снижению их содержания и затуханию идиотипической стимуляции антителообразования. При высокой иммуногенности патогена, когда наблюдается интенсивная выработка антипатогенных АТ-1, преобладают в сетевом идиотипическом взаимодействии идиотип-антиидиотипические реакции, характеризующиеся супрессирующим влиянием на иммунный ответ. В этом случае интенсивный рост АТ-1 в организме вызывает продукцию анти-идиотипических АТ-2, которые оказывают супрессирующее действие на клон антителопродуцентов – АТ-1. В итоге затухание и окончание выработки АТ-1 происходит в результате двух событий. Первое – взаимодействие антипатогенных АТ-1 с патогеном приводит к элиминации его из организма и ликвидации антигенного раздражителя для выработки АТ-1. Второе – вырабатываемые анти-идиотипические АТ-2 подавляют антителопродуцирующую активность антиген-стимулированного клона В-лимфоцитов. В свою очередь, снижение количества АТ-1 ведет к снижению выработки анти-идиотипических АТ-2, а следовательно, и АТ-3, АТ-4 и т.д., а с прекращением продукции АТ-1 прекращается, соответственно, и выработка анти-идиотипических АТ-2, АТ-3 и т. д.

В ряду Т-лимфоцитов подобные сетевые взаимодействия не обнаружены.

#### *Нейроэндокринная регуляция иммунного ответа*

В настоящее время четко установлено, что иммунные реакции организма находятся под постоянным контролем и регуляторным влиянием со стороны нервной и эндокринной систем. Известны факты гипнотического воздействия на интенсивность реакции Манту, которая представляет собой проявление гиперчувствительности замедленного типа, а также подавление иммунного ответа и стимуляция активности НК-клеток в результате условных рефлексов по Павлову. В свою очередь избыточная секреция макрофагами ИЛ-1, интерферона, ФНО приводит к развитию депрессивного состояния, сопровождающегося мышечной слабостью, длительным субфебрилитетом, панцитопенией, гепатоспленомегалией. Развитие депрессии ведет к снижению функции НК-клеток. Известно влияние на иммунную систему стресса и циркадных ритмов. Так, сильный стресс неизбежно индуцирует состояние транзиторного иммунодефицита. Наблюдаемые эффекты объясняются тем, что лимфомиелоидные органы иннервируются нервной системой, а лимфоидные клетки несут рецепторы ко всем без исключения нейромедиаторам и гормонам. На иммунокомпетентных клетках выявлены рецепторы к кортикостероидам, инсулину, гормону роста, эстрадиолу, тироксину, тестостерону, а также к таким нейромедиаторам как норадреналин, ацетилхолин, эндорфин, энкефалин, серотонин и др. В свою очередь, доказано действие медиаторов иммунитета – ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6, интерферонов, фактора некроза опухоли – на нейроглиальные клетки и нейроны. Под влиянием ИЛ-1 и ФНО усиливается секреция кортикотропина клетками гипофиза. Установлено, что

иммунокомпетентные клетки способны продуцировать кортикотропин, эндорфин, энкефалин, а нейроны – ИЛ-2 и ИЛ-6. Таким образом, общность клеточных рецепторов и молекул-посредников позволяет иммунной, нервной и эндокринной системам постоянно обмениваться информацией между собой. Общая схема нейроиммуногормонального взаимодействия приведена на рис.13-9.

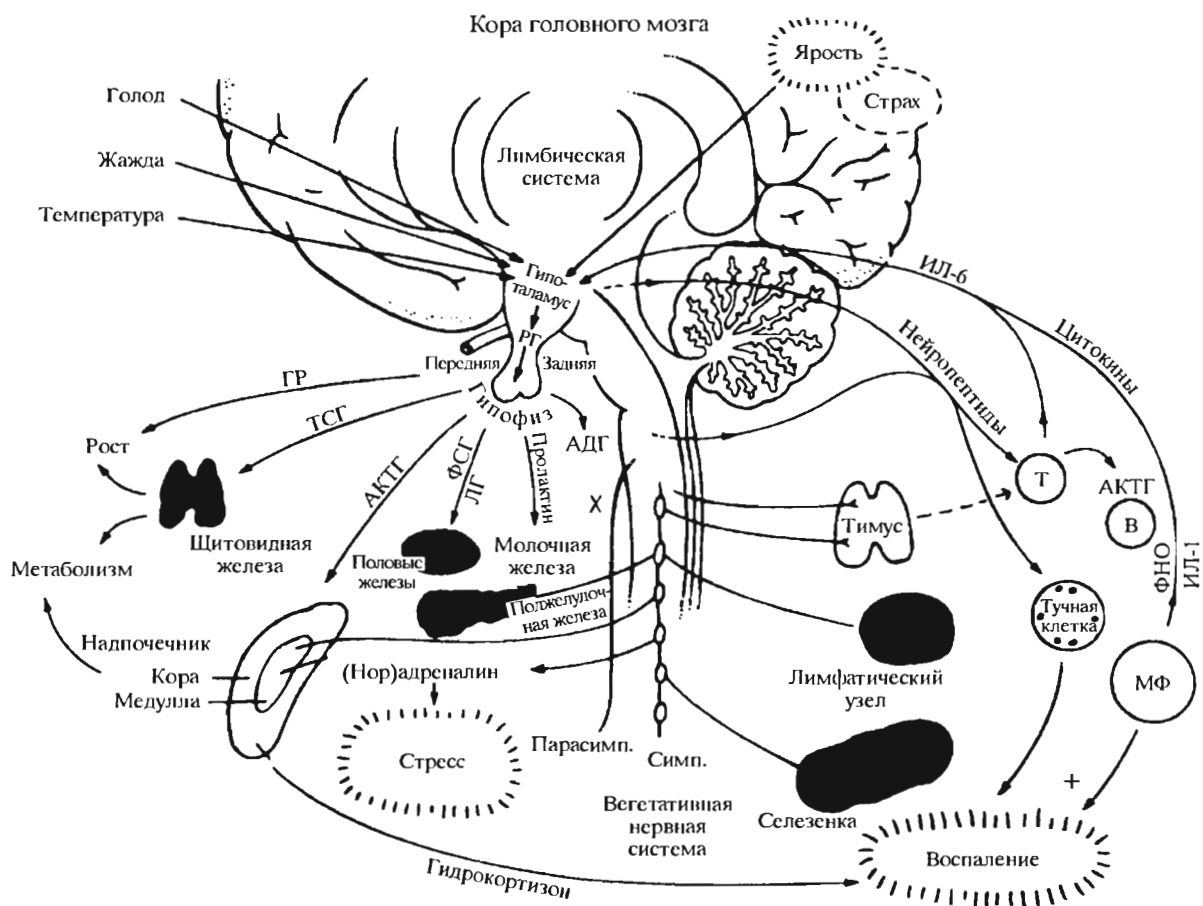


Рис. 13-9. Нейроиммуногормональные взаимодействия

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что нейро-эндокринная регуляция иммуногенеза осуществляется на двух уровнях – центральном и периферическом.

Центральная регуляция осуществляется высшими центрами нервной и эндокринной систем с использованием двух путей влияния: одного – через гипоталамус-гипофиз-надпочечники, другого – через гипоталамус-гипофиз-тимус. Серотонинергическая система активизирует супрессорную активность иммунной системы – увеличивает число и функциональную активность супрессорных клеток и активизирует миграцию супрессоров в костный мозг. Дофаминергическая система, напротив, увеличивает число и функциональную активность хелперов в периферической лимфоидной ткани и в костном мозге,

способствует выработке ими иммунорегуляторных цитокинов. Таким образом, активация серотонинергической или блокада дофаминергической систем приводит к угнетению формирования иммунной реакции, а снижение активности серотонинергической или повышение активности дофаминергической систем – к стимуляции иммуногенеза. Важно заметить, что активация серотонинергической системы может индуцировать перераспределение клеточных популяций без антигенного стимула. Напротив, активация дофаминергической системы эффективнее протекает в присутствии антигена. При этом тимус является основным органом, модулирующим иммуногенез.

Периферическая регуляция иммуногенеза замыкается на гормонах более низкого иерархического ранга, продуцируемых периферическими органами эндокринной системы, которые, как установлено, способны модулировать функциональную активность иммунокомпетентных клеток периферии. Установлено, что повышение уровня глюкокортикоидов, андрогенов, эстрогенов, прогестерона в крови оказывает ингибирующее действие на иммунные реакции, а тироксин, трийодтиронин, инсулин, напротив, стимулируют их развитие.

В заключение раздела следует отметить, что иммунная система, в свою очередь, через выработку иммунопептидов посылает поток обратной биохимической информации о характере протекающих в ней процессов, адресованной элементам ЦНС и эндокринным органам, модифицируя их функциональное состояние. Иммунные перестройки в организме непременно получают отклик в эндокринной и нервной системах.

## ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ, СТРУКТУРА, ФУНКЦИЯ

Главный комплекс гистосовместимости (ГКГ) (МНС – Major Histocompatibility Complex) представляет собой набор генов, кодирующих синтез молекул, играющих центральную роль в развитии и реализации иммунных реакций (как гуморального, так и клеточного типа). У человека ГКГ расположен на коротком плече 6 хромосомы (Рис. 14-1; 14-2). Продукты, кодируемые ГКГ, получили название антигенов гистосовместимости. Антигены гистосовместимости способствуют распознаванию чужеродных АГ (АГ распознаются иммунокомпетентными клетками в ассоциации с антигенами гистосовместимости), играют решающую роль в кооперации клеток при развитии иммунной реакции, являются основными структурами в реализации реакций трансплантационного иммунитета и маркерами собственных клеток. ГКГ также кодирует продукцию факторов системы комплемента.

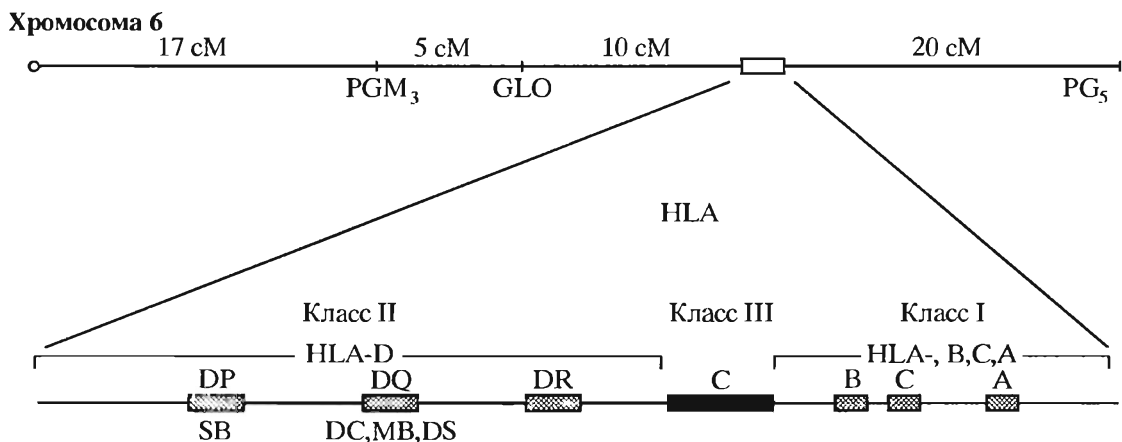


Рис. 14-1. Структура МНС-комплекса на хромосоме 6 человека

У человека ГКГ получил название HLA-системы. Антигены гистосовместимости получили название HLA (Human Leucocyte Antigens). Такое название связано с тем, что HLA наиболее полно представлены на лейкоцитах, и в клинический и экспериментальной практике эти АГ тестируются именно на этих клетках. Так, при подборе реципиенту гистосовместимого трансплантата (почки, легкого и т.д.) выявление АГ гистосове-



стимости (HLA) производится на лимфоцитах донора и реципиента, учитывая, что они полностью идентичны АГ гистосовместимости любой ткани этого организма.

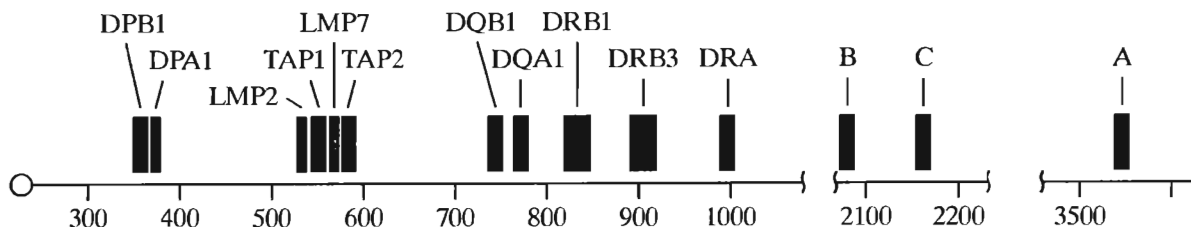


Рис. 14-2. Схема системы HLA.

*DRB3 может отсутствовать или заменяться на DRB5, DRB6*

ГКГ у всех млекопитающих имеет сходное строение. Впервые эта система была обнаружена у мышей. ГКГ мыши получил название H-2 системы. Все исследования по расшифровке структуры ГКГ и его функций были впервые выполнены на мышах.

ГКГ человека состоит из 3 кластеров генов (Рис. 14-3).

I кластер генов состоит из сублокусов A, B, C.

II кластер генов состоит из сублокусов DP, DQ, DR.

III кластер генов состоит из сублокусов C2, C4a, C4b, FB.



Рис. 14-3. Гены главного комплекса гистосовместимости человека

Сублокусы A, B, C кодируют синтез АГ гистосовместимости I класса – HLA-A, HLA-B, HLA-C (Рис.14-4).

Сублокусы DR, DP, DQ кодируют синтез АГ гистосовместимости II класса – HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-D (Рис.14-4).

Сублокусы C2, C4, FB кодируют синтез C2, C4 компонентов комплемента и фактора В, которые играют решающую роль в активации системы комплемента.

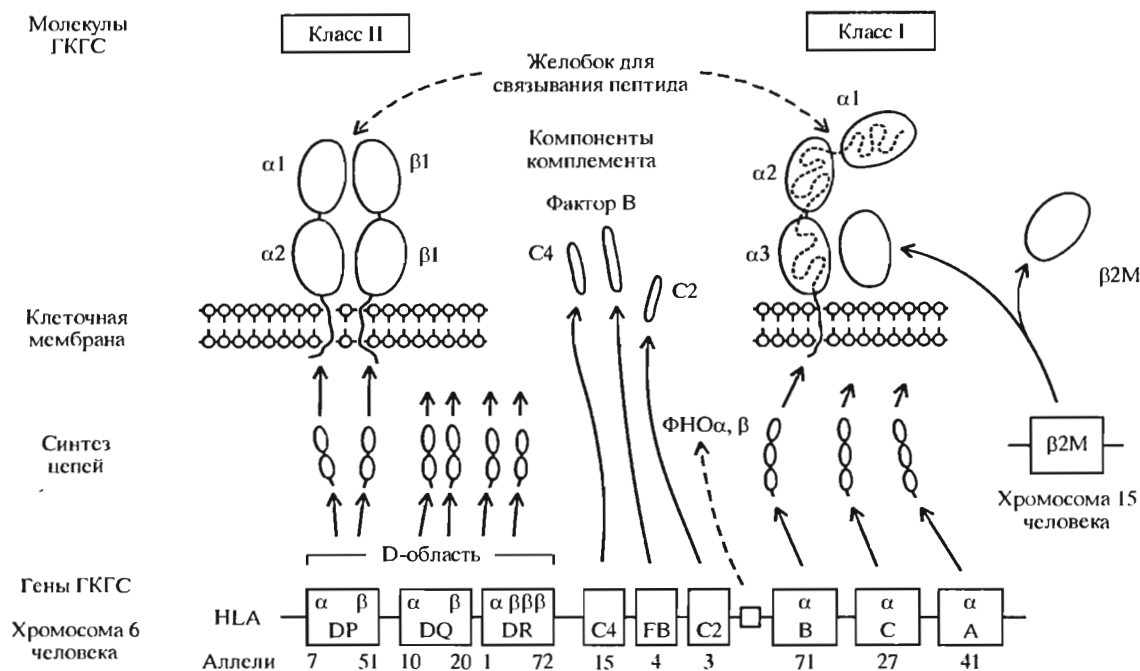


Рис. 14-4. Главный комплекс гистосовместимости

Гены ГКГ представлены в виде прямоугольников, под ними указано число известных аллелей для каждого сублокуса.

Каждый сублокус представлен серией аллельных генов. Сублокус А состоит из 41 аллели, сублокус В – из 71 аллели, сублокус С – из 27 аллелей (Рис.14-4). В DR сублокусе известны 24 специфичности, в сублокусе DQ – 9 специфичностей, в сублокусе DP – 6 специфичностей. Группа антигенов D, которые не кодируются отдельным геном, а являются результатом взаимодействия генов II кластера представлены 19 специфичностями (Табл. 14-1). Следует заметить, что в настоящее время (2001 году) известно более 700 аллелей в системе HLA, тогда как 3 года назад их было известно около 200.

Таблица 14-1. Список общепринятых HLA-антигенов

Антигены, контролируемые сублокусами HLA						
A	B	C	D	DR	DQ	DP
A1	B5Bw4	Cw1	Dw1	DR1	DQw1	DPw1
A2	B7Bw6	Cw2	Dw2	DR2	DQw2	DPw2
A3	B8	Cw3	Dw3	DR3	DQw3	DPw3
A9	B12	Cw4	Dw4	DR4		DPw4
A10	B13	Cw5	Dw5	DR5		DPw5
A11	B14	Cw6	Dw6	DRw6		DPw6
Aw19	B 15	Cw7	Dw7	DR7		
A23 (9)	B16	Cw8	Dw8	DRw8		
A24 (9)	B17		Dw9	DRw9		

Таблица 14-1. Список общепринятых HLA-антигенов (продолжение)

Антигены, контролируемые сублокусами HLA						
A	B	C	D	DR	DQ	DP
A25 (10)	B18		DwIO	DRwIO		
A26 (10)	B21		Dwl(w7)	DRwl(5)		
A28	Bw22		Dwl2	DRwl2(5)		
A29 (w19)	B27		Dwl3	DRwl3(w6)		
A30 (w19)	B35		Dwl4	DRwl4(w6)		
A31 (w19)	B37		DW15			
A32 (w19)	B38(16)		Dwl6	DRw52		
Aw33 (w19)	B39 (16)		Dwl7(w7)	DRw53		
Aw34(10)	B40		Dwl8(w6)			
Aw36	Bw41		Dwl9(w6)			
Aw43	Bw42					
Aw66(10)	B44 (12)					
Aw68 (28)	B45 (12)					
Aw69 (28)	Bw46					
	Bw47					
	Bw48					
	B49(21)					
	Bw50(21)					
	B51 (5)					
	Bw52(5)					
	Bw53					
	Bw54(w22)					
	Bw55(w22)					
	Bw56(w22)					
	Bw57(17)					
	Bw58 (17)					
	Bw59					
	Bw60 (40)					
	Bw61 (40)					
	Bw62 (15)					
	Bw63 (15)					
	Bw64 (14)					
	Bw65 (14)					
	Bw67					
	Bw70					
	Bw71(w70)					
	Bw72(w70)					
	Bw73					

До недавнего времени антигены HLA-A, B, C, DR, DQ выявлялись на клетках в серологических реакциях. Метод их выявления получил название серологического типирования. Антигены HLA-DP, HLA-D определяются на клетках в реакциях клеточно-опосредованного типирования. Для этой цели используют смешанную культуру лимфоцитов. В последние годы широкое применение в гистотипировании получил метод ДНК-генотипирования. С его помощью удалось выявить новые специфичности АГ-HLA (Табл. 14-2). Таким образом, имеющиеся данные указывают на высокий полиморфизм системы HLA. Следует отметить, что на каждой клетке экспрессируется до  $10^5$ - $10^6$  молекул гистосовместимости.

Таблица 14-2. Полиморфизм системы HLA

Уровень	Максимальное (на март 1998г.) количество специфичностей, выявляемых при HLA-типировании													Всего
	A	B	C	E	G	DR B1	DR A1	DQ A1	DQ B1	DP A1	DP B1	DMA	DMB	
Белковый (серотипирование, клеточно-опосредованное типирование)	28	61	10	-	-	24	-	9		6		-	-	138
Молекулярно-генетический (ДНК-генотипирование)	108	223	67	5	14	249	3	20	36	13	82	4	5	796

Каждый человек является носителем только 2 аллелей каждого из субблокусов, на каждой парной аутосомной хромосоме располагается по 1 аллели (Рис. 14-5). Из вышесказанного следует, что в гаплотипе каждого человека присутствует по одной аллели каждого из субблокусов HLA (гаплотип представляет собой набор аллелей на одной хромосоме). Каждый индивидуум имеет 2 гаплотипа, один из которых он получает от отца, другой - от матери. То есть, если индивидуум гетерозиготен по всем аллелям HLA-комплекса, у него при серологическом типировании выявляется 8 различных HLA-АГ, по 2 каждого из HLA-A, B, C, DR, а при клеточном типировании – 2 антигенные детерминанты локуса HLA-D. Если индивидуум гомозиготен по всем аллелям HLA-комплекса, то у него соответственно определяется только 4 антигенные детерминанты (HLA-A, B, C, DR) в серологических реакциях и 1 антигенная детерминанта (HLA-D) в клеточной реакции. Если индивидуум гомозиготен только по одному или двум аллелям HLA-комплекса, то в серологических и клеточных реакциях у него будет определено на один или два HLA-АГ меньше, чем в случае полной гетерозиготности. Антигены гистосовместимости наследуются гаплотипами (Рис. 14-6). Из этого следует, что различия в антигенах гистосовместимости между родителями и детьми могут касаться только одного гаплотипа. У братьев и сестер (сисбсов) АГ-HLA могут быть идентичными или различаться по одному или обоим гаплотипам. (Рис. 14-6). Это правило наследования антигенов HLA важно помнить при поиске гистосовместимых пар донор-реципиент.

### Структура и свойства антигенов гистосовместимости (HLA)

Антигены гистосовместимости представлены на клетках двумя классами. Молекулы I класса кодируются сублокусами A, B, C, присутствуют на всех ядродержащих клетках организма. В наибольшей плотности они представлены на лимфоцитах, клетках лимфомиелоидных органов, в меньшей плотности они содержатся на клетках печени, почек, легких. В головном мозге, скелетных мышцах, жировой ткани их относительно мало. На эритроцитах, ворсинчатых клетках трофобласта данные молекулы не экспрессируются. Антигены HLA I класса имеют решающее значение для индукции цитотоксических Т-лимфоцитов и реализации клеточных иммунных реакций. Молекулы этого класса позволяют осуществлять иммунологический надзор за клеточным постоянством организма.

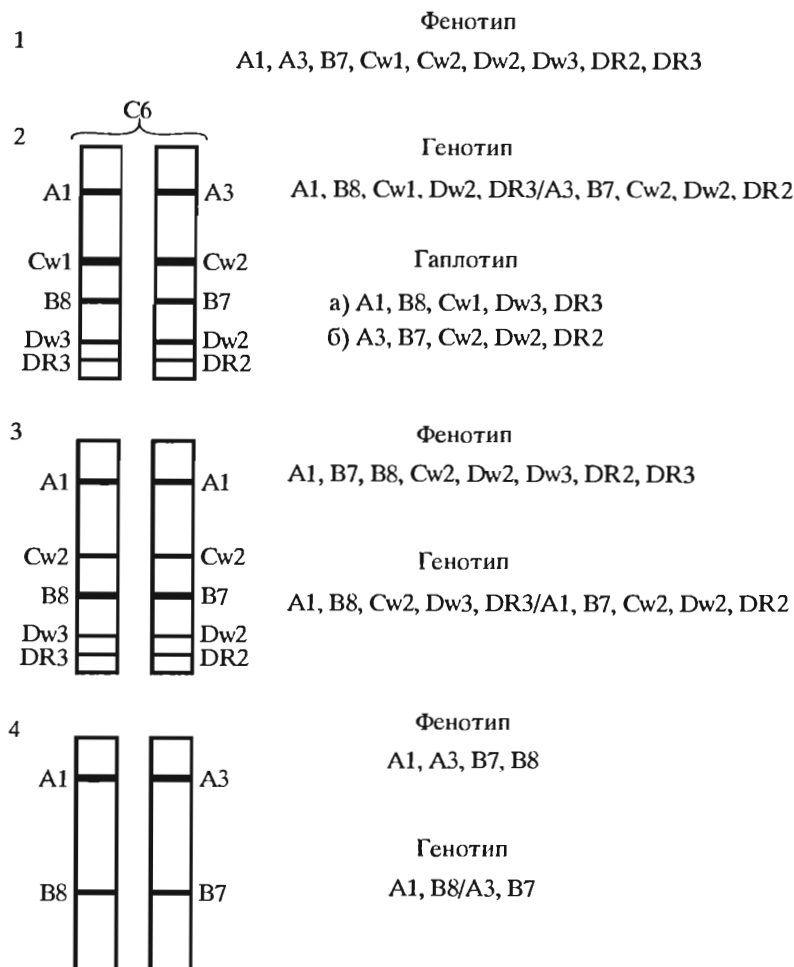
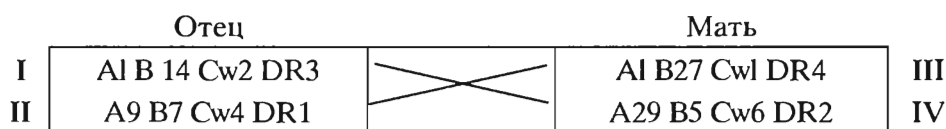


Рис. 14-5. Схема генетических взаимоотношений, выявляемых при тканевом типировании  
1 – фенотип одного индивида, выявляемый серологическим и клеточным типированием;  
2 – генотип показывает картирование аллелей на одной хромосоме; 3 – гомозиготность по сублокусам HLA-A и HLA-C; 4 – full house в рутинном клеточном типировании

Антигены HLA I класса состоят из двух полипептидных цепей: одной тяжелой – H-цепи (α-цепи) и одной легкой – L-цепи (β-цепи) (Рис. 14-7). Тяжелая цепь имеет молекулярную массу 44 КД, легкая цепь – 11,5 КД. Легкая цепь идентична β<sub>2</sub>-микроглобулину. H-цепь (α-цепь) состоит из 3 сегментов: экстрацеллюлярного сегмента (включающего 1–281 аминокислотные остатки), сегмента, связанного с мембраной клетки (включающего 282–308 аминокислотные остатки), цитоплазматического сегмента (состоящего из 309–346 аминокислотных остатков). Экстрацеллюлярный сегмент состоит из 3 доменов – α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, α<sub>3</sub>. α<sub>1</sub>- и α<sub>2</sub>-домены характеризуются высокой аминокислотной вариабельностью, образуют вариабельную часть α-цепи (H-цепи). α<sub>3</sub>-домен является константным участком α-цепи, находится во взаимосвязи с β<sub>2</sub>-микроглобулином (β-цепью, L-цепью).



Ребенок	Генотип	Фенотип			
		A	B	Cw	DR
1	I A1-B14-Cw2-DR3	1,1	14,27	1,2	3,4
	III A1-B27-Cw1-DR4				
2	I A1-B14-Cw2-DR3	1,29	5,14	2,6	2,3
	IV A29-B5-Cw6-DR2				
3	II A9-B7-Cw4-DR1	1,9	7,27	1,4	4,1
	III A1-B27-Cw1-DR4				
4	II A9-B7-Cw4-DR1	9,29	5,7	4,6	1,2
	IV A29-B5-Cw6-DR2				
5	II A9-B7-Cw4-DR1	1!	7,27	4,6	1,2
	III/IV A1-B27-Cw6-DR2				

Рис. 14-6. Пример наследования HLA-признаков.  
5 – кроссинговер, 1+5 – гомозиготность в A-локусе

Антигены HLA II класса кодируются сублокусами DR, DQ, DP. Антигены этого класса обнаруживаются на В-лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках, тромбоцитах, активированных Т-лимфоцитах, фибробластах. Под влиянием таких агентов как интерферон их экспрессия наблюдается на эндотелиальных клетках капилляров и многих эпителиоцитах. Антигены HLA II класса состоят из α- и β-цепей гликопротеиновой природы (Рис. 14-7). α-цепь имеет молекулярную массу 31–34 КД, β-цепь – 25–29 КД. Каждая α- и β- цепь имеет экстрацеллюлярный сегмент, состоящий из 2 доменов, сегмент связанный с мембраной, и цитоплазматический сегмент.

Антигены HLA II класса играют решающую роль в презентации АГ, в кооперации иммунокомпетентных клеток и развитии гуморального иммунного ответа.

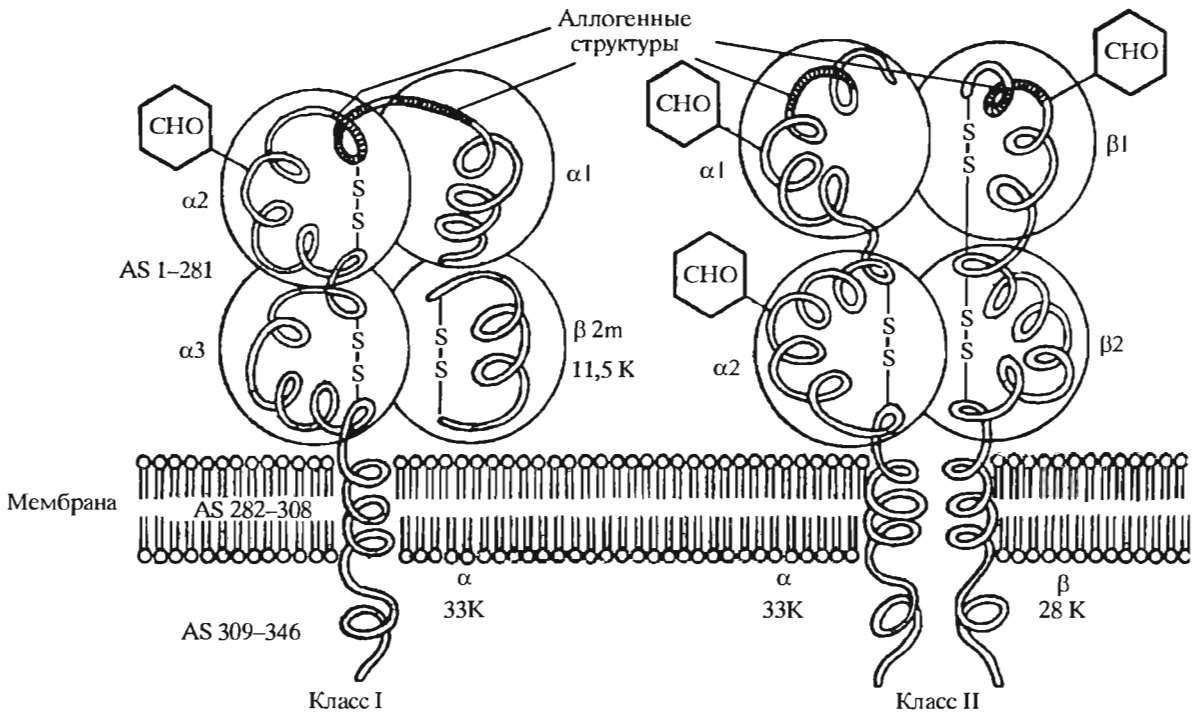
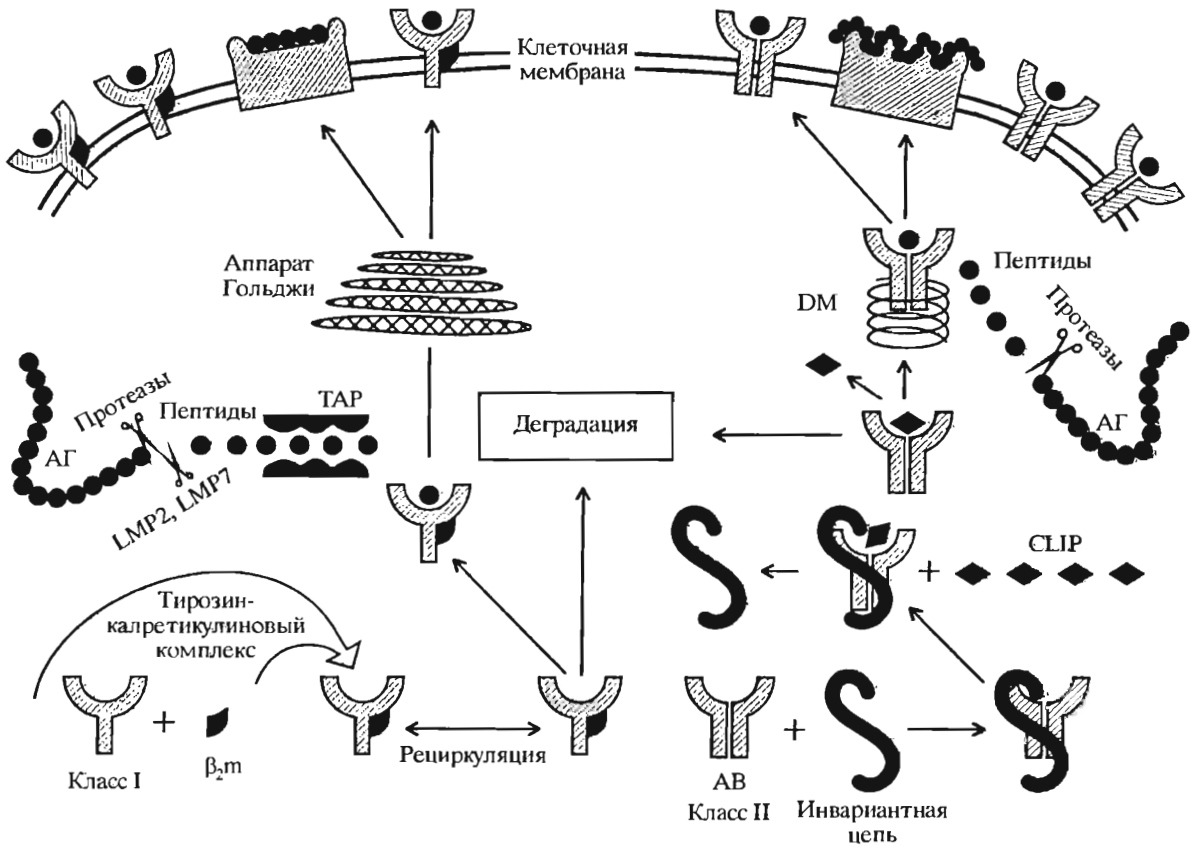


Рис. 14-7. Структура HLA-антигенов классов I и II

Антигены HLA I и II класса появляются на клетках на самых ранних стадиях эмбриогенеза. В настоящее время процессинг и презентация HLA-антигенов представляются в следующем виде (Рис. 14-8). Молекулы HLA I класса синтезируются в цитозоле клетки, где, до появления соответствующего пептида, находятся в связи с так называемым тирозин-калретикулиновым комплексом. После связывания с пептидом происходит высвобождение молекул HLA и транспорт на поверхность клетки с помощью недавно открытых, также кодируемых ГКГ, «пептидных насосов» ТАР (транспортёры, ассоциированные с антигенным процессингом). В отличие от молекул I класса, обе цепи HLA II класса синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме, откуда, после их временного соединения с третьей инвариантной цепью, они транспортируются в эндоцитарный компартмент, где встречаются и затем связываются с пептидом или (если этого не произошло) деградируют в лизосомах. После связывания с пептидом, заменяющим инвариантную цепь, молекулы HLA II класса переходят на клеточную мембрану. Вытеснение пептидом инвариантной цепи молекул HLA II класса обеспечивают белки, также кодируемые системой HLA и названные HLA-DM. Эти белки катализируют замену «временного» пептида инвариантной цепи на специфический пептид.



Р и с. 14-8. Процессинг и презентация HLA-антигенов

### Полиморфизм HLA-системы

Высокий полиморфизм системы HLA обусловлен наличием большого количества аллелей в каждом сублокусе. С помощью серологического типирования в сублокусе А выявляется 41 аллель, в сублокусе В – 71 аллель, в сублокусе С – 27 аллелей, в сублокусе DR–24 специфичности, в сублокусе DQ–9 специфичностей. С помощью клеточного типирования открыты 19 D специфичностей и 6 DP-специфичностей. Если исходить из числа наиболее важных антигенов сублокусов А, В, С, DR, то возможно образование  $41 \times 71 \times 27 \times 24 = 1886328$  гаплотипов. При этом количество соответствующих генотипов достигает более  $10^{10}$ . Отсюда следует, что нахождение двух фенотипически идентичных индивидуумов представляется весьма сложной задачей.

### Система HLA и болезни

К настоящему времени накопились многочисленные данные о связи отдельных заболеваний с определенными антигенами системы HLA. Выяснилось, что лица, несущие определенные антигены системы HLA, предрасположены в разной степени к тому или иному заболеванию (Табл. 14-3; 14-4). Относительный риск заболевания для лиц с соответствующим генотипом рассчитывается по формуле:  $x = \frac{hp(1 - hc)}{hc(1 - hp)}$ , где  $hp$  – частота признака у больных, а  $hc$  – у лиц контрольной группы.



Недостаточность компонентов комплемента C4 или C2, которые являются продуктами генов ГКГ III класса, создают предрасположенность к заболеваниям, вызываемым иммунными комплексами. В заключение следует заметить, что к настоящему времени механизм ассоциации антигенов системы HLA с болезнями до конца не изучен.

Таблица 14-3. Ассоциация болезней человека с HLA-антигенами (частота гена, %)

Заболевания	HLA	Контрольная группа	Больные	Относительный риск
<b>Ревматология</b>				
Анкилозирующий спондилит	B27	5-7	90-93	90-150
Синдром Рейтера	B27	6-9	69-76	32-49,6
Артриты, обусловленные инфекциями:				
Yersinia	B27		58-76	17,59
Salmonella	B27		60-69	17,57
Артрит псориатический	B13		9-37	4,79
	B27		17-58	4,7-8,58
Острый uveitis anterior	Bw38		17-27	9,09-11,5
	B27	5-8	37-59	9,4-27,3
Ревматоидный артрит (хронический полиартрит)	Dw4	12-19	48-72	3,9-12,0
Синдром Бехчета	B5	13	48-86	7,4 (-16,4)
СКВ	B5		11-34	1,83
	B8		19-48	2,11
	Bw15	6-10	21-40	5,1
Синдром Гужеро-Шегрена	B8		38-58	3,15
	Dw3	26	69-87	19,0
<b>Эндокринология</b>				
Ювенильный инсулинзависимый диабет	B8	32	62-55	2,1-2,5
	B18		5-59	1,65
	B15	12	18-36	1,89-3,9 (-9,1)
	Dw3	26	48-50	2,9-3,8
	Dw4	19	42-49	3,5-3,9
Гипертиреоз (тиреотоксикоз)	B8	21	35-49	2,34-3,5
	D3	26	61	4,4
Подострый тиреоидит (синдром де Кервена)	Bw35	13	63-73	16,81
	Dw1		33	2,1
Болезнь Аддисона (идиопатическая форма)	B8		20-80	3,88-6,4
	Dw3	26	70-76	8,8-10,5
Синдром Кушинга	A1		49	2,45
	A3		9	0,29

Таблица 14-3. Ассоциация болезней человека с HLA-антигенами (продолжение)  
(частота гена, %)

Заболевания	HLA	Контрольная группа	Больные	Относительный риск
<b>Гастроэнтерология</b>				
Энтеропатия	B8	14–25	46–79	5,3–11,9
Спру	Dw3	26	96	68,3
Пернициозная анемия	B7	19	26–52	1,7–3,1
Атрофический гастрит	B7		37	2,55
Хронический активный гепатит (аутоиммунный)	B8	16	37–68	2,8–4,1 (–9,5)
	Dw3	26	68–71	6,8
Носители антигена HBs (здоровые лица)	Bw41		12	11,16
	B15		10–19	0,29
Идиопатические гемохроматозы	A3	27	75–78	8,1–8,3
	B14	3,4	25–31	9,12
<b>Дерматология</b>				
Псориаз	Bw17	6–8	22–36	3,8–6,4
	B 13	3–5	15–27	4,2–5,3
	Bw16	5	15	2,9
Герпетиформный дерматит	B8	27–29	62–63	4,0–4,6
	Dw3	83	26,3	13,5
Склеродермия	B7	24	35	1,7
Пузырчатка	A 10			3,1
<b>Неврология</b>				
Myasthenia gravis	B8	21–24	52–57	3,4–5,0
	A1	20–25	23–56	3,8
Рассеянный склероз	A3	25	36–37	2,7–2,8
	B7	25–33	36–42	1,4–2,0
	B18			1,8
	Dw2	16–26	60–70	4,3–12,2
<b>Прочие заболевания</b>				
Хронический гломерулонефрит	A2			1,5
Поллинозы (аллергия, обусловленная Ra5)	B7	19	50	4,0

Таблица 14-4. Ассоциация болезней человека с DR-антигенами

Антигены	Заболевания	Контрольная группа	Больные	Относительный риск
DR1	Рассеянный склероз	17	3,75	0,19
DR2	Рассеянный склероз	35	51,2	1,95
	СКВ	26,4	57,1	3,80
DR3	Рассеянный склероз	20	32,5	1,93
	Ювенильный диабет	20	60	6,10
	Гипертиреоз	20	51	4,16
	Целиакия	21–25	64–95	6,69–27,00
	Герпетиформный дерматит	19	80	16,60
	СКВ	22,2	46,4	2,9
	Myasthenia gravis	26	50	2,5
DR4	Ювенильный диабет	16	58	7,25
	Хронический активный гепатит	24	71	7,75
DR5	Ревматоидный артрит	20–32	70	4,9–9,33
	Тиреоидит Хашимото	6	19	3,60
	Пернициозная анемия	6	25	5,20
DR7	Целиакия	20	54	4,70

## ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Под иммунологической толерантностью понимают состояние специфической иммунологической неотвечаемости организма на конкретный антиген при сохранении способности к иммунному ответу на любой другой иммуноген.

Иммунологическая толерантность – это свойство, приобретенное организмом в процессе его развития, не являющееся свойством генетически детерминированным. Она представляет собой явление, обратное иммунному ответу.

Различают два вида толерантности: естественную иммунологическую толерантность и приобретенную иммунологическую толерантность. Естественная иммунологическая толерантность – это толерантность, индуцированная в эмбриональном периоде по отношению к антигенам собственных тканей. Приобретенная иммунологическая толерантность – это толерантность, приобретённая организмом к чужеродным антигенам.

Благодаря естественной иммунологической толерантности, т.е. толерантности к антигенам собственных тканей, не развиваются иммунные реакции на «своё».

В основе развития и поддержания естественной иммунологической толерантности лежат механизмы:

- 1) клональной делеции;
- 2) клональной анергии;
- 3) активной Т-клеточной супрессии иммунного ответа на собственные антигены.

Под клональной делецией понимают процесс элиминации клонов аутореактивных клеток. Под клональной анергией понимают состояние функциональной ареактивности отдельных клонов лимфоцитов на специфические антигены (при этом лимфоциты либо вовсе теряют свои специфические антигенраспознающие рецепторы, либо становятся неактивными).

Клональная делеция и клональная анергия развиваются в ряду Т-клеток (Т-хелперов, Т-цитотоксических клеток) и В-клеток, соответственно в тимусе и костном мозге, в результате взаимодействия незрелых клеточных форм с собственными антигенами (Рис. 15-1; 15-2).

Полагают, что в основе этих феноменов (клональной делеции и клональной анергии) лежит механизм отрицательной селекции клеток, согласно которому односигнальная активация лимфоцитов через антигенспецифический рецептор индуцирует в клетках апоптоз или потерю их иммуноглобулиновых молекул. В соответствии с гипотезой Bretscher, Cohn, формирование функционально активных Т-хелперов, Т-цитотоксических клеток и В-лимфоцитов, способных к развитию и реализации иммунных реакций, требует двусигнальной стимуляции – одного активирующего сигнала от антигена через антигенраспознающий рецептор, другого – от антигенпрезентирующих клеток (для Т-хелперов) или от Т-хелперов (для В-лимфоцитов и наивных Т-цитотоксических лимфоцитов).

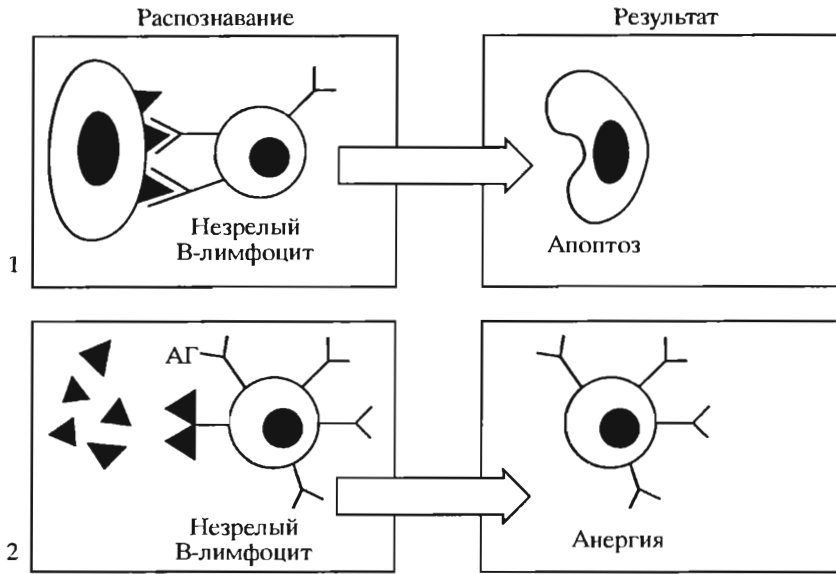


Рис. 15-1. Отрицательная селекция клеток в костном мозге

Клетки, экспрессирующие иммуноглобулиновые рецепторы к собственным антигенам погибают в результате апоптоза либо переходят в состояние ареактивности. Апоптоз развивается в тех случаях, когда распознавание «своего» антигена происходит на поверхности клетки. Распознавание свободного антигена приводит к развитию анергии.

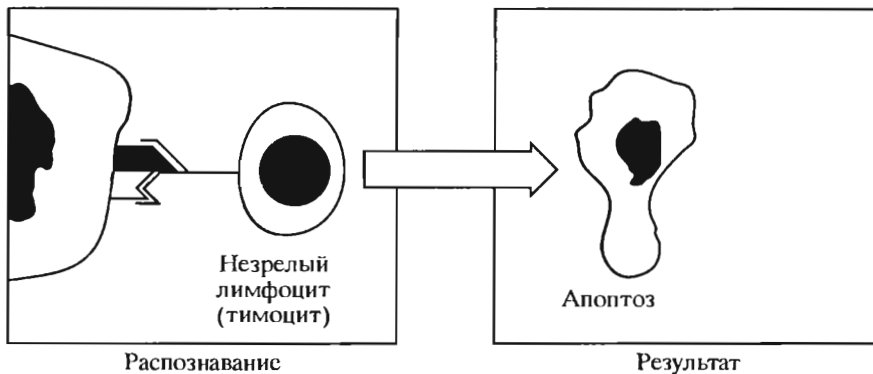


Рис. 15-2. Отрицательная селекция клеток в тимусе

Клетки с ТКР, проявляющими оптимальную аффинность по отношению к молекулам ГКГ, но при этом способные распознавать собственные антигены, комплексированные с молекулами I или II класса, подвергаются апоптозу.

Таким образом, в результате реализации этих двух механизмов (клональной делеции и клональной анергии) организм избавляется от аутореактивных клонов лимфоцитов, способных развивать иммунные реакции против собственных тканей. Вместе с тем следует заметить, что ряду аутореактивных Т- и В-лимфоцитов с низкоаффинными ре-

цепторами в процессе своего развития удается избежать отрицательной селекции. Функциональная активность таких категорий клеток сдерживается, благодаря механизму активной клеточной супрессии (Рис. 15-3).

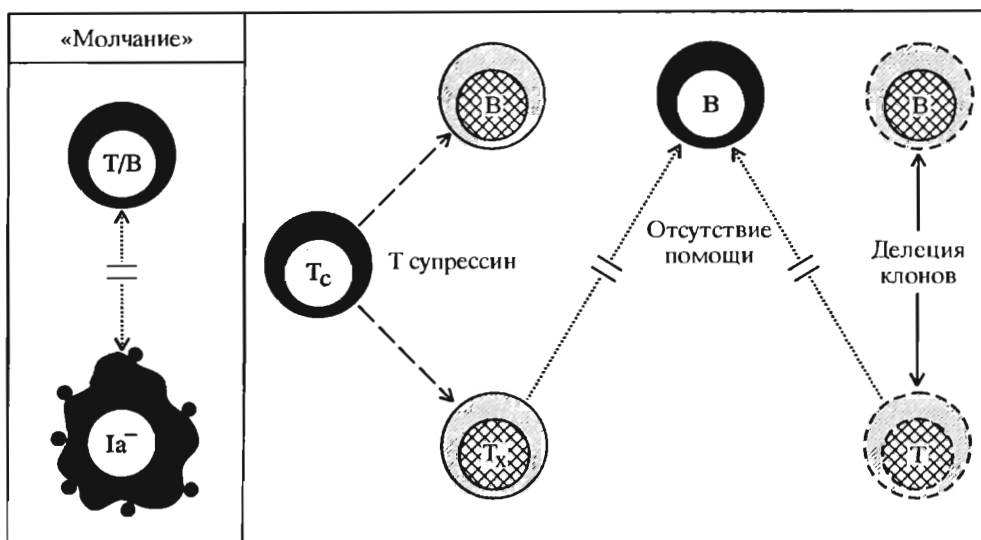


Рис. 15-3. Механизм толерантности к собственным антигенам

Отсутствие иммунного ответа наблюдается в случае, когда 1) собственные антигены не представлены в иммуногенной форме лимфоцитам или последние в процессе взаимодействия с АГ не получают костимулирующего сигнала; 2) Т- и В-клетки инактивированы Т-супрессорами; 3) Т- и В-клетки подверглись клональной делеции или клональной инергии; 4) Т-зависимые В-клетки оставлены без помощи Т-клеток.

Кроме того, на периферии дополнительным фактором, контролирующим развитие аутоиммунных реакций, выступает отсутствие костимулирующего воздействия как для Т-хелперов и цитотоксических клеток со стороны антигенпрезентирующих клеток, так и для В-клеток со стороны Т-хелперов.

Состояние естественной иммунологической толерантности сохраняется в течение всей жизни. Срыв толерантности к тому или иному собственному антигену приводит к развитию аутоиммунных процессов или аутоиммунному заболеванию.

Приобретенная иммунологическая толерантность – это толерантность, искусственно индуцированная у индивидуума. Иммунологическая толерантность может быть вызвана высокой дозой антигена (толерантность высокой дозы) и очень низкими дозами антигена (толерантность низкой дозы), то есть дозами антигена, лежащими за границей иммуногенных доз. Приобретенная иммунологическая толерантность может быть индуцирована как в ряду Т-клеток, так и в ряду В-клеток. При этом толерантность Т-клеток вызвать легче, она требует меньших доз антигена и длится дольше. Толерантность в отношении В-клеток проявляется в нарушении образования антител с высокой аффинностью. В-клетки с высокой способностью связывать антиген легче становятся толерантными, чем В-клетки с низкой способностью к связыванию антигена. Полагают,

что ведущая роль в развитии и поддержании иммунологической толерантности, индуцированной низкими дозами антигена, принадлежит специфическим и неспецифическим Т-супрессорам, препятствующим активации Т-хелперов. Как известно, без Т-хелперов развитие как клеточных, так и гуморальных иммунных реакций затруднительно. При развитии иммунологической толерантности высокой дозы ведущими механизмами в её поддержании выступают следующие факторы: блокада избытком антигена антигенсвязывающих рецепторов лимфоцитов; нарушение, вследствие антигенной перегрузки, презентирующей функции макрофагов; формирование антигенспецифических супрессорных Т-клеток. При этом следует заметить, что каких-либо принципиальных различий в формировании толерантного состояния к «чужому» и «своему» нет.

Анализ условий индукции иммунологической толерантности свидетельствует о том, что она легче развивается в период, когда иммунная система является наименее зрелой. Проще всего она индуцируется в эмбриональном и раннем постнатальном периоде. У взрослого здорового индивидуума индуцирование толерантности (даже при применении сильных иммунодепрессантов, таких как циклофосфан или общее облучение) является сложной задачей. Вызвать состояние толерантности проще слабыми антигенами, обладающими низкой иммуногенностью, и антигенами, имеющими большое сродство с антигенами тканей реципиента. Развитие иммунологической толерантности и длительное её сохранение требует постоянного контакта иммунокомпетентных клеток с соответствующим антигеном. С элиминацией антигена из организма происходит исчезновение толерантности.

Отмена искусственно вызванной иммунологической толерантности к чужеродным антигенам наблюдается в ситуациях переноса в толерантный организм нормальных лимфоцитов или переливания крови, введения специфической антисыворотки или антител, введения антигена, к которому имеется толерантность в иммуногенной дозе в комбинации с адьювантом, а также при введении иммуногенов, несущих родственные или сходные детерминанты с толерогеном.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что развитие и поддержание толерантности как к «своему», так и к «чужому» представляет собой многосложный процесс, контролируемый как «центральными» (на уровне тимуса и костного мозга), так и «периферическими» механизмами.

## Глава 16

### ТЕОРИИ ИММУНИТЕТА

Первая теория иммунитета, теория «боковых цепей», была сформулирована П. Эрлихом в 1898 г и в основном касалась антителообразования, поскольку в то время иммунитет связывался с защитой организма от инфекций и, как полагали, основывался на гуморальных факторах – антителах.

Согласно этой теории, антитела представлялись элементами поверхности клетки, её рецепторами, которые под влиянием антигена (в результате взаимодействия рецептора с антигеном) нарабатывались в большом количестве, а их излишек срывался с мембраны клетки и циркулировал в крови в виде антител. Теория, как видно, отождествляла антитела с рецепторами клеток, не учитывая процессов размножения и дифференцировки клеток, предполагая, что каждая клетка несет большое количество разноспецифических рецепторов. Верным было то, что теория отводила антигену селективную роль в отборе специфичности антител.

В 1940–1953 году Л. Полинг, Ф. Гауровец сформулировали теорию «прямой матрицы», инструктивную теорию антителообразования. Согласно этой теории, антиген проникает в клетку и на последней стадии образования макромолекул гамма-глобулина активно участвует в качестве матрицы в формировании специфичности антитела. По этой теории каждая клетка может продуцировать антитела любой специфичности в соответствии с антигенным штампом.

В 1949 г. Ф. Бернет и Феннер для объяснения неантигенности собственных тканей предложили теорию непрямой матрицы. Согласно этой теории, все вещества организма – потенциальные антигены и несут особую молекулярную группировку, свойственную только данному организму. По этой метке лимфоидные клетки отличают «свое» от «чужого». Согласно этой теории, антиген может вмешиваться в специальную матричную РНК и определять специфичность синтезируемых клеткой антител. Очевидно, что теория образования антител, предложенная Бернетом и Феннером, противоречит основной генетической формуле: ДНК – РНК – белок.

В 1955 г. Н. Эрне создал теорию естественного отбора. По этой теории каждая лимфоидная клетка спонтанно вырабатывает большой набор антител разной специфичности. В этом наборе всегда есть молекулы, комплементарные по своей специфичности каждому из потенциальных антигенов. Соединение антигена с соответствующими по специфичности антителами в крови или на клетке служит сигналом для производства большого количества антител соответствующей специфичности. Согласно этой теории, антиген не вызывает синтеза новых по специфичности антител, а лишь выступает в роли селектора специфичности. Созданная теория Эрне не объясняла феномена иммунологической толерантности, распознавания «своего» и «чужого», не учитывала дина-



мики накопления антител под влиянием антигена и неверно утверждала, что каждая лимфоидная клетка способна синтезировать антитела разной специфичности.

Следует заметить, что все названные теории в настоящее время не имеют конструктивного значения, а представляют интерес только в историческом аспекте.

В 1964г. Ф. Бернетом сформулирована клонально-селекционная теория иммунитета, которая в настоящее время наиболее полно объясняет основные феномены иммунитета. Теория селекции клонов Бернета базируется на следующих четырех основных положениях:

1) Лимфоидные клетки в организме представлены обширной популяцией. По подсчетам Бернета, у человека насчитывается порядка  $10^{12}$  лимфоцитов.

2) Популяция лимфоидных клеток чрезвычайно гетерогенна, состоит из большого числа клеточных клонов (клеточный клон – это популяция клеток, имеющая одного прародителя, характеризующаяся едиными свойствами и специфичностью). Каждый клон содержит клетки-продуценты только одного типа антител. Специфичность антител, продуцируемых каждым клеточным клоном, предопределена генотипом клона. Бернет полагает, что в лимфоидной популяции насчитывается не менее 10 000 клеточных клонов, которые количественно соответствуют всем потенциальным антигенам.

3) Антиген стимулирует клетки преадаптированного клона к размножению и дифференцировке в сторону клеток-продуцентов антител. В результате активной пролиферации клон увеличивается в размерах, что приводит к накоплению большого числа клеток-продуцентов антител. Сенсибилизированные клетки в клеточных иммунных реакциях появляются в результате размножения преадаптированных лимфоцитов, несущих специфические антидетерминанты. Наличие латентного периода в развитии иммунных реакций объясняется необходимостью определенного интервала времени для осуществления дифференцировки и размножения нескольких поколений клеток. На вторичный антигенный стимул выросший количественно клон клеток отвечает большим количеством антител и более быстрой их продукцией.

Иммунологическая память связана с тем, что иммунокомпетентность клеток закодирована в наследственном аппарате и передается из поколения в поколение дочерним клеткам.

4) Большой избыток антигена убивает преадаптированные клетки и элиминирует соответствующий клон. Появляющиеся в процессе эмбрионального развития клеточные клоны, способные реагировать на антигены собственных тканей, которые представлены в избытке, подвергаются гибели. В итоге развившаяся лимфоидная система не содержит клеточных клонов, способных реагировать против антигенов собственной организма. Этот механизм лежит в основе естественной иммунологической толерантности.

Теория, предложенная Бернетом в 1964 году, с точки зрения сегодняшнего дня не совершенна. Но все же, она хоть и не полностью, но верно объясняет основные феномены иммунитета.

## СЛОВАРЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ

**С-домен** – составная часть константной области иммуноглобулинов и антиген-распознающих рецепторов; каждый домен включает более 100 аминокислотных остатков, замкнутых на себя дисульфидной (-S-S-) связью; С-домены не принимают участия в распознавании антигена, однако выполняют иные физиологические функции: связывание комплемента, взаимодействие с Fc-рецептором, прохождение через эндотелиальные барьеры.

**Fab-фрагмент** – фрагмент, образующийся в результате обработки IgG папаином; состоит из легкой цепи и N-концевой половины тяжелой цепи; включает V-домены, взаимодействующие с антигеном; (Fab – сокр. от англ.: Fragment antigen binding).

**Fc-фрагмент** – фрагмент, образующийся в результате обработки IgG папаином; состоит из С-концевых половин тяжелых цепей иммуноглобулинов, соединенных между собой дисульфидными связями; (Fc – сокр. от англ.: Fragment crystallizable).

**V-домен** – представляет собой варибельную область тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов; включает около 100 аминокислотных остатков, замкнутых на себя дисульфидной (-S-S-) связью; при взаимодействии V-доменов тяжелой и легкой цепей иммуноглобулинов формируется антигенраспознающий участок.

**Авидность** – характеристика прочности взаимодействия антитела с антигеном. Отражает суммарную силу множественных взаимодействий между поливалентными антигенами и антителами.

**Агглютинация** – специфическое склеивание антигеннесущих частиц (бактерий, эритроцитов и др.) с антителами. Реакция взаимодействия эритроцитов с соответствующими антителами получила название гемагглютинации.

**Агглютинация пассивная (непрямая)** – реакция, используемая для определения антител против растворимых антигенов, связанных с нерастворимыми носителями – эритроцитами, частицами латекса и др.

**Агглютинация, реакция торможения** – феномен, наблюдаемый при добавлении в систему антиген-антитело исследуемого антигена; обуславливается конкуренцией антигена за активные центры антител.

**Адгезивные молекулы** – белки, экспрессирующиеся, в основном, на клеточной поверхности и обеспечивающие взаимодействие между клетками или между клетками и внеклеточным матриксом; неспецифические по отношению к иммунному ответу, они помогают его формированию, организуя миграцию клеток или усиливая межклеточные контакты в процессе распознавания антигена.

**Адоптивный иммунитет** – иммунитет, перенесенный в организм с помощью иммунокомпетентных клеток. Клетками, ответственными за развитие адоптивного иммунитета являются Т-лимфоциты.

**Адьюванты** – вещества, неспецифически усиливающие иммуногенность антигенов. Самостоятельно индуцировать иммунные реакции не способны.

**Активно приобретенный иммунитет** – иммунитет, приобретенный организмом в результате активной выработки им специфических антител или цитотоксических клеток.

**Активный центр антитела** – участок антитела, способный распознавать и взаимодействовать с антигенными детерминантами антигена. Активный центр антитела образован V-доменами H- и L-цепей.

**Аллели** – варианты одного и того же гена, расположенные на гомологичных хромосомах; определяют полиморфизм особей вида по тому или иному признаку.

**Аллерген** – антиген, вызывающий аллергическую реакцию.

**Аллергическая реакция** – ответная иммунная реакция организма на контакт с аллергеном.

**Аллоантигены** – антигены, кодируемые генами, которые у данного вида встречаются в аллельной форме.

**Аллогенная ингибиция** – разрушение клеток или торможение их деления при соприкосновении с генетически различающимися несенсибилизированными лимфоцитами, а также с другими типами клеток.

**Аллотипия** – разнообразие иммуноглобулинов среди классов и подклассов, связанное с генетическими особенностями каждого индивидуума. Аллотипические маркеры расположены в С-области L- и H-цепей. Связана с аминокислотной последовательностью в тяжелых цепях иммуноглобулиновых молекул.

**Анергия клоная** – состояние функциональной ареактивности отдельных клонов лимфоцитов на специфические антигены.

**Антиген-антитело комплекс (иммунный комплекс)** – продукты реакции антиген-антитело. Имеет большое значение в патогенезе многих заболеваний.

**Антиген-антитело реакция** – специфическое взаимодействие антигена с соответствующим антителом.

**Антигенная изменчивость** – изменение специфических поверхностных антигенов организма в пределах биологического вида. Наиболее интенсивно проявляется у вирусов гриппа.

**Антигенная модуляция** – исчезновение поверхностных антигенов под влиянием антител.

**Антигенная специфичность** – структурные особенности, отличающие определенный антиген от индивидуального, антигенного состава иммунизируемого организма; антигенная специфичность не подразумевает способность носителей этой специфичности вызывать иммунный ответ; гаптены обладают антигенной специфичностью, реагируя с предсуществующими антителами, но сами не могут вызывать их образование.

**Антигенная специфичность (специфичность антигена)** – способность антигена избирательно реагировать со специфическими антителами или сенсibilизированными лимфоцитами.

**Антигенность** – способность вещества к специфическому взаимодействию с продуктами иммунного ответа.

**Антигенные детерминанты (эпитопы)** – специфические участки молекулы антигена, к которым вырабатываются специфические антитела, и с которыми реагируют продукты иммунного ответа.

**Антигенпрезентирующие клетки** – высокоспециализированные клетки, способные к поглощению и переработке антигена, а также представлению пептидных антигенных фрагментов на клеточной поверхности в комплексе с молекулами I или II классов МНС; основные антигенпрезентирующие клетки: макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты.

**Антигенраспознающий В-клеточный рецептор (поверхностный иммуноглобулин – sIg)** – поверхностная мономерная форма иммуноглобулина, относящегося к классу IgM; способен взаимодействовать со свободным антигеном, не связанным с какими-либо дополнительными молекулами.

**Антигенраспознающий Т-клеточный рецептор (ТКР)** –  $\alpha\beta$ -гетеродимер, экспрессирующийся на поверхности Т-клеток в комплексе с однодоменными СЗ-белками; основная функция – распознавание иммуногена (антигенный пептид:молекулы I или II классов МНС) на поверхности антигенпрезентирующей или вирусинфицированной клетки.

**Антигены** – вещества, индуцирующие иммунный ответ.

**Антигены гистосовместимости (HLA)** – антигены, кодируемые главным комплексом гистосовместимости. Антигены гистосовместимости способствуют распознаванию чужеродных антигенов, играют решающую роль в кооперации иммунокомпетентных клеток при развитии гуморального и клеточного иммунитета, являются основными структурами в реализации реакций трансплантационного иммунитета. Представлены молекулами двух классов.

**Антигены синтетические** – искусственно синтезированные антигены.

**Антигены Т-зависимые** – антигены, развитие иммунной реакции на которые требует участия Т-лимфоцитов хелперов.

**Антигены Т-независимые** – антигены, развитие иммунной реакции на которые не требует участия Т-лимфоцитов хелперов.

**Антитела** – иммунные белки, образующиеся в организме в ответ на поступление антигена и обладающие способностью специфически взаимодействовать с ним.

**Антитела иммунные** – антитела, выработанные организмом в результате перенесенной инфекции или выработанные в ответ на иммунизацию каким-либо антигеном.

**Антитела моноклональные** – антитела, вырабатываемые одним клоном антителопродуцентов. Это антитела одного класса, подкласса и одной специфичности. Обычно вырабатываемые в организме в ответ на антигенную стимуляцию антитела являются продуктами деятельности нескольких клонов антителопродуцентов.

**Антитела нормальные** – антитела, содержащиеся в сыворотке здоровых лиц, продукция которых не связана с перенесенной инфекцией или какой-либо иммунизацией.

**Антителозависимая, обусловленная клетками цитотоксичность** – разрушение клеток-мишеней, покрытых антителами, эффекторными клетками, имеющими Fc-рецептор.

**Апоптоз** – программированная клеточная смерть как нормальный физиологический процесс, сопровождающийся деградацией ядерной ДНК.

**Аттенуация** – ослабление вирулентности возбудителей различных болезней без нарушения их способности к размножению и иммуногенности.

**Аутоантигены** – антигены собственных тканей (клеток, макромолекул).

**Аутоантитела** – антитела, направленные против антигенов собственных тканей – аутоантигенов.

**Аутовакцина** – вакцина, полученная из возбудителей, имеющих в организме больного; используется для лечения этого же больного.

**Аутоиммунитет** – явление разрушения собственных клеток и тканей организма аутоантителами или Т-клетками, примированными к собственным антигенам.

**Аутосенсibilизация (аутоиммунизация)** – сенсibilизация организма аутогенными антигенами.

**Аффинность** – сила взаимодействия между антигенной детерминантой (эпитопом) и антигенсвязывающим центром антитела (паратопом).

**Белки острой фазы воспаления** – белки, концентрация которых резко повышается в крови после проникновения в организм патогена; принимают участие в ранней фазе защиты организма от инфекции; примеры: С-реактивный белок, СЗ, церулоплазмин,  $\alpha_1$ -антитрипсин.

**Бустер-эффект (вторичный иммунный ответ)** – ускоренный и усиленный иммунный ответ после повторного введения антигена.

**Вакцина** – органическое вещество бактериального или вирусного происхождения, введение которого в организм ведет к образованию иммунитета без развития симптоматики заболевания.

**Вакцинация** – защитная прививка, искусственная активная иммунизация человека или животного путем одно- или многократного введения иммуногенного материала с целью индукции специфического иммунитета.

**Валентность антигена** – число детерминант в молекуле антигена.

**Валентность антитела** – способность антитела связывать определенное количество антигенных детерминант. Соответствует числу активных центров антитела.

**Варибельная область (V-область)** – N-концевая часть иммуноглобулина или Т-клеточного рецептора, ответственная за антигенсвязывающую специфичность, которая формируется в результате взаимодействия V-доменов тяжелой и легкой цепей.

**Варибельность иммуноглобулинов** – индивидуальная характеристика иммуноглобулинов, относящихся к одному и тому же классу или подклассу; обусловлена меняющейся от белка к белку последовательностью аминокислотных остатков в N-концевой части молекулы; отражает антигенсвязывающую специфичность иммуноглобулинов как антител.

**Видовая резистентность к инфекциям** – генетически обусловленная невосприимчивость одного вида животных к инфекциям других видов животных. Обеспечивается механическими барьерами (кожей, слизистыми), пищеварительными ферментами, нормальной микрофлорой, гуморальными сывороточными факторами, фагоцитами.

**Воспаление** – реакция организма на тканевое повреждение, инфекцию; характеризуется повышением проницаемости сосудов, накоплением жидкости и клеток в месте инфекции или физического повреждения.

**Воспалительные CD4 Т-клетки (Th1)** – субпопуляция Т-клеток, способствующая внутриклеточному разрушению патогена макрофагами; основные цитокины, продуцируемые этими клетками – интерферон- $\gamma$  и фактор некроза опухолей.

**Гаплотип** – набор сцепленных генов одной гаплоидной хромосомы; гаплотипы гомологичных хромосом идентичны; гаплотипы гетерологичных хромосом могут отличаться (например, у инбредных линий мышей, являющихся гомозиготными, гаплотипы по H-2-комплексу на гомологичных хромосомах идентичны; гибриды двух инбредных линий имеют H-2-гаплотипы от каждого из родителей).

**Гаптены** – вещества, не способные вызывать иммунный ответ, но способные к иммунным реакциям. Свойство вызывать иммунный ответ приобретают после соединения с носителем (белком или другим полимером).

**Гемолиз иммунный** – обусловленная антителами, протекающая с участием комплемента *in vivo* и *in vitro* деструкция эритроцитарной мембраны, приводящая к выходу гемоглобина из поврежденных эритроцитов.

**Гемолизины** – антитела против антигенов эритроцитов, вызывающие при участии комплемента их гемолиз.

**Гены иммунного ответа (I $\gamma$ -гены)** – гены, контролирующие силу иммунного ответа; локализованы в I-области главного комплекса гистосовместимости; фенотипическим продуктом I $\gamma$ -генов являются молекулы II класса главного комплекса гистосовместимости.

**Гибридомы** – клеточная линия, полученная в результате слияния нормальных сенсибилизированных лимфоцитов иммунизированных животных с культивируемыми в питательной среде миеломными (опухолевыми) клетками. Гибридные клетки наследуют от лимфоцита способность синтезировать антитело, а от миеломной клетки – способность неограниченно размножаться. Гибридомы образует высокоаффинные антитела узкой специфичности.

**Гипервариабельные участки** – положения в аминокислотной последовательности V-доменов, в которых наиболее часто встречаются замены аминокислот; эти замены от белка к белку собственно и определяют специфичность иммуноглобулинов и антиген-распознающих рецепторов.

**Гипериммунизация** – неоднократно повторяющаяся иммунизация организма с целью получить максимально возможный иммунный ответ.

**Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)** – воспалительная реакция повышенной чувствительности, развивающаяся через 24–48 часов на месте повторного проникновения антигена. Реакция опосредуется CD4 Т-клетками воспаления (Th1).

**Главный комплекс гистосовместимости (ГКГ. МНС)** – набор генов, кодирующих синтез молекул, играющих центральную роль в развитии и реализации иммунных реакций. У человека ГКГ расположен на коротком плече 6 хромосомы.

**Глобулины** – фракция сывороточного белка, которую получают методами высаливания при частичном насыщении.

**Делеция** – удаление последовательности пар нуклеотидов, входящих в некодирующую (интронную) часть ДНК, расположенную между кодирующими последовательностями.

**Делеция клональная** – процесс элиминации клонов аутореактивных клеток.

**Дендритные клетки** – класс клеток, локализованных в Т-клеточной зоне лимфоидной ткани; наиболее характерная морфологическая особенность – разветвленная форма; способны представлять антиген в иммуногенной форме на своей поверхности; наиболее сильные антигенспецифические стимуляторы Т-клеток.

**Иммунитет** – способ специфической защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности или измененного своего.

**Иммунитет гуморальный** – иммунитет, обусловленный специфическими антителами. Является основным способом защиты организма от бактериальных инфекций.

**Иммунитет клеточный** – иммунитет, опосредованный клетками. Является основным способом защиты организма от внутриклеточных бактерий и простейших, вирусов, грибов, а также чужеродных клеток и тканей. Клеточный иммунитет составляет основу трансплантационного и противоопухолевого иммунитета.

**Иммунитет местный** – обеспечивает защиту покровов и органов организма, непосредственно сообщающихся с внешней средой (мочеполовые органы, лёгкие, ЖКТ). Главным образом обусловлен секреторным иммуноглобулином класса А.

**Иммунитета В-звено (В-система иммунитета)** – к главным структурным образованиям этого звена иммунной системы относятся костный мозг, В-зоны селезенки (краевая зона) и лимфатических узлов (кортикальная зона). Основной клеткой В-системы иммунитета является В-лимфоцит. В-звено иммунной системы ответственно за иммунные реакции гуморального типа.

**Иммунитета Т-звено (Т-система иммунитета)** – к главным структурным образованиям этого звена иммунной системы относятся тимус, Т-зоны селезенки (периартериальные области) и лимфатических узлов (паракортикальные области). Основной клеткой Т-системы иммунитета является Т-лимфоцит. Т-звено иммунной системы ответственно за иммунные реакции клеточного типа.

**Иммунная система** – комплекс лимфомиелоидных органов и лимфоидной ткани, ассоциированной с дыхательной, пищеварительной и мочеполовой системами. К органам иммунной системы относятся костный мозг, тимус (центральные органы), селезенка, лимфатические узлы (периферические органы). В состав иммунной системы, помимо перечисленных органов, также входят миндалины носоглотки, лимфоидные (пейеровы) бляшки кишечника, многочисленные лимфоидные узелки, расположенные в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, дыхательной трубки, уrogenитальных путей, диффузная лимфоидная ткань, а также лимфоидные клетки lamina propria и межэпителиальные лимфоциты. Главной клеткой иммунной системы является лимфоцит.

**Иммунные комплексы** – агрегаты антигена со специфическими антителами.

**Иммунный ответ** – присущие организму на определенной стадии филогенетического развития процессы, которые начинаются после введения антигена и завершаются формированием специфической в отношении причинного антигена иммунной реакции; иммунный парадокс – толерантность опухоленосителей к опухолевым антигенам и толерантность организма матери при беременности к антигенам плода.

**Иммуногенетика** – раздел иммунологии, занятый изучением четырех основных проблем: 1) генетики и гистосовместимости, 2) генетического контроля структуры иммуноглобулинов и других иммунологически значимых молекул (цитокинов, молекул МНС и др.), 3) генетического контроля силы иммунного ответа, 4) генетики антигенов.

**Иммуногенность** – способность антигена вызывать иммунный ответ.

**Иммуноглобулин** – белок, образующийся в лимфоидных клетках, который, как правило, обладает активностью антител.

**Иммунокомпетентные клетки** – клетки организма, ответственные за развитие иммунных реакций. К ним относятся все типы лимфоцитов и макрофаги.

**Иммунологическая память** – способность организма при повторном контакте с антигеном развивать ускоренный и усиленный иммунный ответ.

**Иммунологическая толерантность** – состояние специфической иммунологической неотвечаемости организма на конкретный антиген при сохранении способности к иммунному ответу на любой другой иммуноген. Иммунологическая толерантность – это свойство, приобретенное организмом в процессе его развития и не являющееся свойством генетически детерминированным.

**Иммунологическая толерантность естественная** – толерантность, индуцированная в эмбриональном периоде к антигенам собственных тканей.

**Иммунологическая толерантность приобретенная** – толерантность, приобретенная организмом к чужеродным антигенам.

**Иммунология** – это наука о строении и закономерностях функционирования иммунной системы организма, её заболеваниях и способах иммунотерапии.

**Иммуноферментный метод** – метод, при котором в иммунной реакции обычно антитело связывается химически с подходящим ферментом, что обеспечивает обнаружение другого компонента реакции, обычно антигена, с помощью световой или электронной микроскопии, спектрофотометрии и т. д.

**Иммуофлуоресценция** – метод, при котором иммунный компонент реакции, чаще всего антитело, благодаря ковалентному соединению с флуорохромом приобретает способность к вторичной флуоресценции. Антитело с этими свойствами используется в качестве реагента для флуоресцентно-оптического обнаружения другого компонента реакции, например антигена.

**Интегрины (LFA-1)** – адгезивные гетеродимерные белки клеточной поверхности; принимают участие в межклеточных взаимодействиях и взаимодействии клеток с матриксом; выполняют важную роль в контактной связи лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками и при миграции лимфоцитов и лейкоцитов в ткани.



**Интерлейкин-1** – активирует пролиферацию сенсibilизированных антигеном Т- и В-лимфоцитов, активирует другие типы клеток.

**Интерлейкин-2** – усиливает пролиферацию В-клеток, Т-клеток и других клеток.

**Интерлейкин-3** – положительно влияет на пролиферацию, дифференцировку полипотентных предшественников гемопоэтических клеток.

**Интерлейкин-4** – повышает функцию Т-хелперов, индуцирует размножение активированных В-клеток, тучных и гемопоэтических предшественников.

**Интерлейкин-5** – способствует пролиферации стимулированных В-лимфоцитов, регулирует передачу хелперного сигнала с Т- на В-лимфоциты, способствует созреванию антителообразующих клеток.

**Интерлейкин-6** – стимулирует пролиферацию тимоцитов, селезеночных клеток, гемопоэтических предшественников и превращение Т-лимфоцитов в цитотоксические.

**Интерлейкин-7** – является ростовым фактором пре-В- и пре-Т-лимфоцитов, активирует зрелые Т-лимфоциты.

**Интерлейкин-8** – выполняет роль индуктора острой воспалительной реакции, стимулирует адгезивные свойства нейтрофилов, хемотаксис Т-лимфоцитов и т. д.

**Интерлейкин-9** – стимулирует пролиферацию и рост Т-лимфоцитов, моделирует синтез IgE, IgD В-лимфоцитами, активированными интерлейкином-4.

**Интерлейкин-10** – подавляет секрецию гамма-интерферона, синтез макрофагами фактора некроза опухоли, интерлейкинов 1, -3, -12; хемокинов.

**Интерлейкин-11** – практически идентичен по биологическим потенциям с ИЛ-6. Регулирует активность предшественников гемопоэза, стимулирует эритропоэз, колониобразование мегакариоцитов, индуцирует острофазовые белки.

**Интерлейкин-12** – активирует нормальные киллеры, дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в зрелые цитотоксические Т-лимфоциты.

**Интерлейкин-13** – подавляет функцию мононуклеарных фагоцитов.

**Интерлейкин-15** – сходен по действию на Т-лимфоциты с ИЛ-2, активирует нормальные киллерные клетки.

**Интерлейкин-18** – образуется активированными макрофагами, стимулирует синтез Т-лимфоцитами интерферона, а макрофагами – ИЛ-1 и ИЛ-8, фактора некроза опухоли.

**Интерлейкины (ИЛ)** – цитокины, продуцируемые лимфоцитами, макрофагами, натуральными киллерами, другими клетками; основная функция – регуляция иммунитета.

**Интерферон** – комплекс молекул белковой природы, способных предотвращать и подавлять развитие вирусной инфекции. Известны три типа интерферона: альфа, бета и гамма. Интерферон- $\alpha$  продуцируется главным образом лейкоцитами, интерферон- $\beta$  – фибробластами, интерферон- $\gamma$  – лимфоцитами.

**Интрон** – некодирующий участок гена, расположенный между экзонами.

**Кейлоны** – эндогенные тканеспецифические видонеспецифические ингибиторы митоза, контролируемые гомеостаз через механизм отрицательной обратной связи.

**Кластеры дифференцировки (CD)** – маркеры (поверхностные молекулы), появляющиеся на поверхности клеток в процессе их дифференцировки. Для их выявления используется метод мембранной иммуофлюоресценции.

**Клетки Лангерганса** – фагоцитирующие клетки эпидермиса; мигрируют из эпидермиса в региональные лимфатические узлы, где дифференцируются в дендритные клетки.

**Клетки плазматические** – потомки В-лимфоцитов, основные продуценты антител.

**Клетки стволовые кроветворные (СКК)** – клетки, из которых путем дифференцировки и созревания формируются все типы клеток крови. У человека основным местом их локализации является костный мозг. Клетки характеризуются самоподдерживающей способностью.

**Клетки тучные** – крупные клетки с большим количеством базофильных гранул, встречаются в основном в соединительной ткани; играют главную роль в развитии атопических реакций.

**Клетки-киллеры** – общее название лимфоцитов, способных к цитолизу чужеродных клеток.

**Клетки НК (НК-клетки)** – большие гранулярные лимфоциты, обладающие цитотоксическими свойствами. Их мишенями являются инфицированные клетки, чужеродные клетки, измененные свои и опухолевые клетки. Несут специфический маркер CD 16.

**Клональная экспансия** – активная пролиферация антигенспецифических лимфоцитов в ответ на стимуляцию соответствующим антигеном и их последующая дифференцировка в зрелые эффекторы; накопление антигенспецифического клона – необходимое условие полноценной реализации адаптивного иммунитета.

**Кодоминантность** – проявление у гетерозиготы признаков обеих аллелей; пример – гетерозиготы по генам I и/или II классов МНС одновременно экспрессируют молекулы, контролируемые каждой из аллелей.

**Комплемент** – комплекс белков сыворотки крови, состоящий более чем из 20 компонентов. Относится к гуморальным факторам неспецифической защиты организма. Существует два основных пути активации система комплемента: классический и альтернативный. Активированный комплемент либо непосредственно разрушает патоген, либо облегчает его поглощение фагоцитами, либо выполняет функцию хемотаксического фактора, привлекая в зону проникновения патогена клетки воспаления.

**Комплемент, альтернативный путь активации** – этот механизм запускается вирусами, бактериями, агрегированными иммуноглобулинами, протеолитическими ферментами. При этом способе активация литических ферментов МАК (C5–C9) начинается с образования мембранной C3-конвертазы (C3bBb).

**Комплемент, классический путь активации** – при этом способе активация осуществляется через каскадную активацию C1q, C1r, C1s, C4, C2, с последующим вовлечением в процесс центральных компонентов C3–C5. Основным активатором комплемента по классическому пути являются комплексы антиген-антитело, образованные иммуноглобулинами G или M, причем в случае IgG для активации необходимо, чтобы в иммунном комплексе были расположены рядом по крайней мере 2 молекулы иммуноглобулина.

**Константная область (С-область)** – инвариантная часть тяжелой и легкой цепей иммуноглобулинов, ответственная за их гетерогенность; состоит из одного С-домена у легких цепей и 3 или 4 С-доменов у тяжелых цепей, в зависимости от изотипа иммуноглобулинов.

**Кора тимуса (кортикальная зона, корковое вещество)** – гистологически внешняя зона каждой, отдельно взятой дольки тимуса; место, где предшественники Т-клеточного пути развития пролиферируют, реорганизуют гены Т-клеточных рецепторов, подвергаются положительной селекции при взаимодействии с молекулами I или II классов МНС на кортикальных эпителиальных клетках.

**Корецептор** – белок клеточной поверхности, усиливающий взаимодействие антигенного рецептора с антигеном и принимающий участие в передаче сигнала внутрь клетки; CD4 и CD8 – корецепторы CD4 и CD8 Т-клеток соответственно; CD 19 – корецептор В-клеток.

**Костимулятор** – белок клеточной поверхности антигенпрезентирующих клеток, выполняющий роль второго сигнала для антигенреактивных клеток; для Т-клеток костимулятором является В7, для В-клеток – лиганд CD40.

**Костный мозг** – гемопоэтическая ткань, располагающаяся в костях свода черепа, ребер, грудины, подвздошной кости, телах позвонков, губчатых частях коротких костей и эпифизов длинных трубчатых костей. Основная функция костного мозга – продукция клеток крови и лимфоцитов. Является главным источником СКК и основным местом развития В-лимфоцитов. Относится к центральным органам иммунной системы.

**Купферовские клетки** – тканевые макрофаги печени, локализованы в синусоидах печени; удаляют дебрис и мертвые клетки из кровотока.

**Лейкотриены** – продукты превращения арахидоновой кислоты, мощные медиаторы реакций воспаления; определяют патогенез множества заболеваний.

**Лейкоциты** – белые клетки крови, участвуют в защитных реакциях организма, в том числе и в развитии иммунного ответа.

**Лизины (бета)** – белки крови различной молекулярной массы, обладающие бактерицидными свойствами.

**Лизоцим** – фермент мурамидаза, способный расщеплять основное вещество стенки бактерий. Относится к гуморальным факторам неспецифической защиты организма.

**Лимфатические узлы** – периферические органы иммунной системы, широко распространенные по телу в местах соединения нескольких лимфатических сосудов; место индукции и развития иммунитета, где встречаются антиген и антигенраспознающие лимфоциты.

**Лимфобласт** – лимфоцит с увеличенным количеством цитоплазмы, высоким уровнем РНК и активным белковым синтезом; образуется на определенных этапах дифференцировки лимфоцитов при их активации антигеном или митогеном.

**Лимфокины** – медиаторы клеточных реакций; синтезируются в лимфоцитах и выделяются при специфической и неспецифической активации последних.

**Лимфотоксин** – лимфокин, выделяемый стимулированными лимфоцитами и оказывающий цитотоксическое действие на другие клетки.

**Лимфоцитопения** – абсолютное снижение содержания лимфоцитов в крови ниже уровня 1000/мкл.

**Лимфоциты** – клетки белой крови с узким ободком цитоплазмы, ядрами, богатыми хроматином, способные к активному передвижению и пиноцитозу. Представляют собой гетерогенную популяцию с разнообразными функциями.

**Лимфоциты-В (В-клетки)** – основные клетки В-системы иммунитета. Основной функцией В-лимфоцитов является выработка антител. Общий пул В-клеток у человека, кроме типичных В-лимфоцитов, представлен В1-лимфоцитами. В1-клетки относятся к реликтовой популяции лимфоцитов и являются потомками лимфоцитов, заселивших lamina propria кишечника в эмбриональном периоде. В1-клетки являются важнейшим источником IgA-плазматических клеток в иммунной системе слизистых покровов.

**Лимфоциты-К (К-лимфоциты)** – популяция лимфоцитов, способных разрушать клетки-мишени в реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности. Эта популяция клеток представлена НК-клетками и Т-лимфоцитами, несущими рецептор к Fc-фрагменту IgG.

**Лимфоциты-Т (Т-клетки)** – основные клетки Т-системы иммунитета. Т-лимфоциты выполняют следующие функции: 1) являются основными эффекторами клеточного иммунитета (эти клетки опосредуют клеточные цитотоксические реакции, а также реакции ГЗТ); 2) являются регуляторами воспаления, иммунных реакций и гемопоэза; 3) участвуют в процессах репаративной и физиологической регенерации различных тканей. Среди Т-лимфоцитов различают две фенотипические субпопуляции клеток: CD4-клетки и CD8-клетки. По функциональным характеристикам в популяции Т-лимфоцитов выделяют Т-хелперы гуморального иммунитета (Th2, CD4<sup>+</sup>), Т-хелперы клеточного иммунитета (Th1, CD4<sup>+</sup>), Т-супрессоры, Т-цитотоксические клетки (CD8<sup>+</sup>).

**Макрофаги (гистиоциты, моноциты, А-клетки)** – долгоживущие дифференцированные клетки, обладающие способностью к фагоцитозу. Производные СКК, обнаруживаются в крови и практически в любых тканях и органах. В неспецифических защитных реакциях выполняют роль фагоцитирующих клеток, а в иммунных реакциях выступают в качестве антигенпрезентирующих клеток; активированные макрофаги способны уничтожать опухолевые и чужеродные клетки. Являются продуцентами целой гаммы цитокинов (монокинов – ИЛ-1<sub>β</sub>, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ ), играющих важную роль в развитии и регуляции иммунных реакций.

**Межклеточные адгезивные молекулы (ICAMs)** – адгезивные молекулы клеточной поверхности, выполняющие роль лигандов для интегринов; играют критическую роль во взаимодействии лимфоцитов с антигенпрезентирующими и эндотелиальными клетками, включены в состав суперсемейства иммуноглобулинов.

**Монокины** – цитокины, секретируемые макрофагами.

**Моноклональные антитела** – антитела, продуцируемые одним клоном В-клеток.

**Моноциты** – клетки крови с характерным бобовидным ядром; предшественники тканевых макрофагов.

**Наивные лимфоциты** – лимфоциты, прошедшие доантигенный путь развития, но не контактировавшие с антигеном; встреча с антигеном обеспечивает их дальнейшее постантигенное развитие с формированием функционально активных эффекторных клеток.

**Нейтрализация** – в иммунологии процесс инактивации специфическими антителами токсинов, вирусов.

**Некроз** – гибель клеток или тканей в результате химического, биологического или физического повреждения, что отличает эту форму гибели клеток от апоптоза как биологически запрограммированной клеточной смерти; накапливающийся при некрозе клеточный дебрис поглощается фагоцитами.

**Носители** – в иммунологии достаточно высокомолекулярные белки, с которыми ковалентно связывают неиммуногенные антигены (гаптены) с целью получить специфический ответ на последние; спонтанное ковалентное взаимодействие может происходить и *in vivo* при приеме некоторых лекарств, которые вступают в ковалентное взаимодействие с собственными белками пациента, что может стать причиной лекарственной аллергии.

**Опсонизация** – процесс связывания антител и комплемента с микробными клетками, облегчающий фагоцитоз последних лейкоцитами и макрофагами.

**Опонины (бактериотропины)** – составные части сыворотки крови человека и животных, способствующие фагоцитозу, но не оказывающие прямого действия на фагоцитируемые частицы. К опсонинам относятся специфические антитела и комплемент.

**Отрицательная селекция** – процесс удаления из популяции аутореактивных лимфоцитов. Т-клетки подвергаются отрицательной селекции в тимусе, В-клетки – в костном мозге. Этот механизм лежит в основе развития и поддержания естественной иммунологической толерантности.

**Пассивно приобретенный иммунитет** – иммунитет, приобретенный организмом в результате поступления специфических антител.

**Пейеровы бляшки** – лимфоидные образования в стенке тонкой кишки.

**Первичный фолликул** – гистологически выявляемая структура лимфоидной ткани, составленная из дендритных клеток и покоящихся В-лимфоцитов; первичные фолликулы являются местом формирования центров размножения (вторичных фолликулов) при антигенной стимуляции.

**Перфорин** – белок, продуцируемый Т-киллерами и НК-клетками. На клетках-мишенях полимеризуется, формируя трансмембранную пору, через которую происходит гипергидратация клетки, приводящая в итоге к её гибели.

**Пиноцитоз** – процесс поглощения клеткой макромолекулярных соединений (белков, полисахаридов, полинуклеотидов и др.).

**Плазмоцит** – клетка, продуцирующая антитела. Формируется в процессе дифференцировки В-лимфоцита.

**Поликлональная активация** – одномоментная активация многих клонов лимфоцитов. Такая ситуация наблюдается при добавлении митогенов в культуру лимфоцитов.

**Полиморфизм** – наличие у вида нескольких аллельных форм одного и того же гена.

**Положительная селекция** – процесс отбора клеток, способных распознавать и взаимодействовать с собственными антигенами гистосовместимости I и II класса. Для Т-лимфоцитов этот процесс протекает в тимусе. Тимоциты, неспособные к подобным реакциям, погибают *in situ*.

**Презентация антигена** – процесс представления антигена в иммуногенной форме фагоцитирующей клеткой; связан с внутриклеточным разрушением антигена до пептидов и образованием комплекса пептид-молекулы I и II класса HLA, который экспрессируется на клеточной поверхности.

**Преципитация** – образование комплексов антиген-антитело из растворимых антигенов и соответствующих антител.

**Примирование** – процесс формирования из наивных лимфоцитов их активных форм; понятие введено с тем, чтобы отличать лимфоциты, не взаимодействовавшие с антигеном, от лимфоцитов, взаимодействовавших с тем же антигеном.

**Пропердин** – вид белков гамма-глобулиновой природы, способных активировать комплемент. В сыворотке находится в неактивной форме. Его активация происходит после соединения с фактором В на поверхности клетки.

**Процессинг антигена** – внутриклеточное разрушение белков до отдельных пептидов, которые связываются с молекулами МНС чтобы предстать в иммуногенной форме для Т-клеток.

**Реакция в смешанной культуре лимфоцитов (СКЛ)** – пролиферативный ответ Т-клеток на аллоантигены МНС в культуре, содержащей клетки двух генетически отличающихся индивидуумов или клетки мышей двух разных линий.

**Селезёнка** – периферический орган иммунной системы. Является местом развития гуморальных и клеточных иммунных реакций.

**Селектины** – семейство адгезивных молекул клеточной поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток, принимающих участие в хоминге наивных лимфоцитов в лимфоидные органы.

**Соматическая рекомбинация** – изменение расположения генов в геноме клетки в процессе митоза; по отношению к генам иммуноглобулинов (главным образом генных сегментов, контролирующих V-домены) – перегруппировка и слияние генов в одном локусе; образовавшийся локус не наследуется и является свойством только данного клона лимфоидных клеток.

**Сцепленное распознавание** – распознавание Т- и В-лимфоцитами эпитопов, которые физически сцеплены на одной и той же клетке или молекуле.

**Тельца Гассала** – совокупность наслаившихся друг на друга эпителиальных клеток и ассоциированных с ними макрофагов; представляют собой кладбище тимоцитов.

**Тимоциты** – популяция дифференцирующихся лимфоцитов тимуса.

**Тимус (вилочковая железа)** – центральный орган иммунной системы. Представляет собой лимфо-эпителиальное образование. В нем происходит образование Т-лимфоцитов и продукция гормонов, контролирующих и регулирующих работу иммунной системы.

**Толерантность иммунологическая** – явление специфической иммунологической неответственности; индуцируемая неответственность к одному антигену не отменяет полноценного ответа к другим антигенам.

**Толерогены** – антигены клеток, белков, полисахаридов, вызывающие при определенных условиях введения в организм специфическую неответственность.

**Трансплантационные антигены** – антигены клеточной поверхности, контролируемые главным комплексом гистосовместимости.

**Трансфекция** – включение участка чужеродной ДНК в геном клетки.

**Трансфер-реакция** – локальная иммунная реакция клеточного типа, опосредованная зрелыми Т-лимфоцитами эффекторами.

**Трансцитозис** – транспорт молекул через эпителиальные клетки; примером может служить транспорт IgA из крови в носовую полость, просвет кишечника и др.

**Фагоцитоз** – процесс активного поглощения чужеродных веществ клеткой. Среди фагоцитов различают профессиональные и факультативные фагоциты. К профессиональным фагоцитам относятся нейтрофилы, моноциты крови и фиксированные макрофаги тканей. К факультативным фагоцитам относятся фибробласты соединительной ткани, эндотелиоциты синусов селезенки и печени, ретикулярные клетки костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, клетки Лангерганса кожи, эозинофилы крови.

**Фактор агрегации макрофагов** – лимфокин, выделяемый стимулированными лимфоцитами, вызывающий агрегацию макрофагов.

**Фактор активации макрофагов** – лимфокин, выделяемый стимулированными лимфоцитами, активирующий макрофаги.

**Фактор некроза опухолей** – относится к цитокинам, регулирует многие этапы иммунного ответа. Представляет собой вещество, наделенное цитотоксическими и цитостатическими свойствами, усиливает киллинг опухолевых клеток, активирует натуральные киллеры, продуцируется моноцитами-макрофагами.

**Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (МИФ)** – лимфокин, выделяемый стимулированными лимфоцитами, уменьшающий подвижность макрофагов, например, в очаге воспаления.

**Фитогемагглютинины (ФГА)** – общее название экстрагируемых из растений глобулиновых белков, способных индуцировать реакцию бластной трансформации Т-лимфоцитов – тест на их функциональную активность.

**Хелперные Т-клетки (CD4)** – субпопуляция Т-лимфоцитов, оказывающая помощь В-клеткам в продукции антител, а наивным Т-цитотоксическим лимфоцитам – в их превращении в Т-киллеры.

**Хемокины** – низкомолекулярные вещества (цитокины), активирующие миграцию фагоцитов и лимфоцитов в место воспаления. Также оказывают стимулирующее влияние на функции иммунокомпетентных клеток.

**Центральные органы иммунитета** – тимус и костный мозг. В этих органах из стволовой лимфоидной клетки формируются антигенреактивные Т- и В-лимфоциты.

**Центробласты** – крупные, быстро делящиеся клетки, находящиеся в центрах размножения и относящиеся к В-клеточной линии развития; предшественники плазмочитов и В-клеток памяти.

**Центроциты** – малые, непролиферирующие В-клетки центров размножения, прямые потомки центробластов; созревают до активно продуцирующих иммуноглобулины плазмочитов и В-клеток памяти или подвергаются апоптозу в зависимости от характера рецепторного взаимодействия с антигеном на поверхности фолликулярных дендритных клеток.

**Цитокины** – группа клеточных регуляторов, продуцируемых клетками организма и играющих роль в обеспечении физиологических процессов в норме и патологии. Эта гетерогенная группа разных медиаторов объединена общей способностью регулировать продолжительность и силу иммунных реакций и воспаления. Цитокины, продуцируемые лимфоцитами, называются лимфокинами. Адресное действие цитокинов обеспечивается наличием соответствующих цитокиновых рецепторов на клетках-мишенях.

**Цитотоксины** – белки, обладающие цитотоксическим действием на клетки. Основными цитотоксинами (лимфотоксинами), продуцируемыми Т-киллерами и НК-клетками, являются перфорины и фрагментины.

**Экзон** – кодирующая последовательность нуклеотидов в гене; каждый экзон отделен от соседнего некодирующим участком (интроном).

**Эндогенные пирогены** – цитокины, повышающие температуру тела в условиях развития инфекции или острой воспалительной реакции; примером могут служить интерлейкин-1, интерлейкин-6.

**Эндоцитоз** – термин, обобщающий два близкородственных, но самостоятельных процесса – пиноцитоз и фагоцитоз.

**Эпитоп** – антигенная детерминанта.



# ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ПО ОБЩЕЙ ИММУНОЛОГИИ

*Правильный ответ может включать один, два и более пунктов.*

1. Иммунология как наука возникла в восьмидесятые годы XIX-го столетия. Её появление связано с именем:
  - А) Э. Дженнера;
  - Б) Л. Пастера;
  - В) И. Мечникова;
  - Г) П. Эрлиха;
  - Д) М. Бернета.
2. Назовите основоположника клеточной теории иммунитета:
  - А) Л. Пастер;
  - Б) П. Эрлих;
  - В) И. Мечников;
  - Г) М. Бернет;
  - Д) Н. Эрне.
3. Назовите основоположника гуморальной теории иммунитета:
  - А) Л. Пастер;
  - Б) И. Мечников;
  - В) П. Эрлих;
  - Г) Н. Эрне;
  - Д) Р. Портер;
  - Е) М. Бернет.
4. Назовите первую защитную реакцию, появившуюся у многоклеточных организмов:
  - А) фагоцитоз;
  - Б) гуморальные иммунные реакции;
  - В) клеточные иммунные реакции;
  - Г) защита с помощью гуморальных неспецифических факторов;
  - Д) защита с помощью интерферона.
5. В эмбриогенезе гемопоэз впервые появляется в:
  - А) стенке желточного мешка;
  - Б) печени;
  - В) костном мозге;
  - Г) селезенке;
  - Д) тимусе.

6. Первым лимфоидным органом, появляющимся в эмбриогенезе, является:
- А) селезенка;
  - Б) тимус;
  - В) лимфатические узлы;
  - Г) печень;
  - Д) костный мозг.
7. К неспецифическим факторам защиты организма относятся:
- А) защитные фактора кожи и слизистых оболочек;
  - Б) воспалительная реакция;
  - В) гуморальные вещества сыворотки и тканевой жидкости;
  - Г) фагоциты;
  - Д) все перечисленные.
8. К гуморальным неспецифическим факторам защиты относятся:
- А) лизоцим;
  - Б) В-лизины;
  - В) комплемент;
  - Г) интерферон;
  - Д) все перечисленные.
9. Для системы комплемента характерно следующее:
- А) комплемент состоит из более чем двадцати белков сыворотки крови;
  - Б) компоненты комплемента синтезируются макрофагами;
  - В) классическая активация обеспечивается комплексом антиген-антитело;
  - Г) активный комплемент способен лизировать чужеродные клетки и бактерии;
  - Д) все перечисленное верно.
10. Обводной (альтернативный) путь активации комплемента инициируется:
- А) вирусами;
  - Б) бактериями;
  - В) агрегированными IgG;
  - Г) протеолитическими ферментами;
  - Д) всеми перечисленными факторами.
11. Классический путь активации комплемента инициируется:
- А) бактериями;
  - Б) грибами;
  - В) иммуноглобулинами;
  - Г) иммунными комплексами;
  - Д) пропердином.
12. Среди неспецифических гуморальных факторов в противовирусной защите организма участвуют:
- А) лизоцим;
  - Б) интерферон;
  - В) В-лизины;
  - Г) пропердин;
  - Д) все вышеперечисленные.

13. Клетками, обеспечивающими неспецифическую защиту организма, являются:

- А) лимфоциты;
- Б) фагоциты;
- В) тромбоциты;
- Г) эритроциты;
- Д) все перечисленные.

14. К мононуклеарным фагоцитам относятся:

- А) макрофаги;
- Б) нейтрофилы;
- В) эритроциты;
- Г) тромбоциты;
- Д) лимфоциты.

15. Основные функции макрофагов включают:

- А) участие в фагоцитозе;
- Б) синтез компонентов комплемента;
- В) участие в представлении антигена;
- Г) все перечисленные;
- Д) ни одну из перечисленных.

16. Антигены обладают следующими свойствами:

- А) иммуногенностью;
- Б) антигенностью;
- В) специфичностью;
- Г) валентностью;
- Д) всеми перечисленными.

17. Иммуногенность вещества зависит от

- А) степени его чужеродности;
- Б) молекулярной массы;
- В) химического состава;
- Г) места введения;
- Д) чувствительности к катаболизму;
- Е) всех перечисленных свойств.

18. Гаптены не обладают одним из следующих свойств:

- А) антигенностью;
- Б) иммуногенностью;
- В) специфичностью;
- Г) валентностью;
- Д) ни одним из перечисленных.

19. Какие вещества могут выступать в роли гаптенов?
- А) белки;
  - Б) микроорганизмы;
  - В) липиды;
  - Г) клетки и их фрагменты;
  - Д) нуклеиновые кислоты;
  - Е) лекарственные вещества.
20. Каким свойством обладают адьюванты?
- А) стимулировать иммунный ответ;
  - Б) подавлять иммунный ответ;
  - В) переключать иммунный ответ с гуморального типа на клеточный;
  - Г) ни одним из названных.
21. Молекула иммуноглобулина состоит из:
- А) 2-х тяжелых и 2-х легких цепей;
  - Б) 2-х тяжелых цепей;
  - В) 2-х легких цепей;
  - Г) 4-х тяжелых цепей;
  - Д) 4-х легких цепей.
22. Секреторный IgA синтезируется плазматическими клетками:
- А) лимфатических узлов;
  - Б) селезёнки;
  - В) слизистых оболочек;
  - Г) костного мозга;
  - Д) всех перечисленных органов.
23. Секреторный IgA участвует в:
- А) местном иммунитете; *(мф)*
  - Б) общем иммунитете;
  - В) все перечисленное верно.
24. Через плацентарный барьер способен проходить:
- А) IgM;
  - Б) IgG;
  - В) IgD;
  - Г) IgA;
  - Д) ни один из перечисленных.
25. IgG способен:
- А) связывать комплемент; *ингибирует*
  - Б) связывать токсины;
  - В) проходить через плаценту;
  - Г) участвовать в противoinфекционной защите;
  - Д) всё перечисленное верно.

26. IgM участвует в:
- А) первичном иммунном ответе;
  - Б) связывании комплемента;
  - В) нейтрализации бактерий;
  - Г) все перечисленное верно;
  - Д) все перечисленное неверно.
27. Иммуноглобулины секретируются и синтезируются:
- А) Т-лимфоцитами;
  - Б) нейтрофилами;
  - В) плазматическими клетками;
  - Г) макрофагами;
  - Д) всеми перечисленными клетками.
28. Центральными органами иммунной системы являются:
- А) костный мозг;
  - Б) тимус;
  - В) селезенка;
  - Г) лимфатические узлы.
29. К периферическим органам иммунной системы относятся:
- А) костный мозг;
  - Б) лимфатические узлы;
  - В) селезенка;
  - Г) тимус;
  - Д) все перечисленное верно.
30. К центральным органам Т-звена иммунной системы относятся:
- А) костный мозг;
  - Б) тимус;
  - В) селезенка;
  - Г) лимфатические узлы;
  - Д) аппендикулярный отросток.
31. К центральным органам В-звена иммунной системы относятся:
- А) тимус;
  - Б) костный мозг;
  - В) селезенка;
  - Г) лимфатические узлы;
  - Д) аппендикулярный отросток.
32. Функция Т-клеток связана с:
- А) секрецией иммуноглобулинов;
  - Б) синтезом комплемента;
  - В) фагоцитозом;
  - Г) клеточной цитотоксичностью;
  - Д) всем перечисленным.

33. Функция В-клеток связана с
- А) секрецией иммуноглобулинов;
  - Б) синтезом комплемента;
  - В) фагоцитозом;
  - Г) клеточной цитотоксичностью;
  - Д) всем перечисленным.
34. Основными субпопуляциями Т-лимфоцитов являются:
- А) Т-хелперы/индукторы ( $CD4^+$ );
  - Б) Т-супрессоры;
  - В) Т-киллеры ( $CD8^+$ );
  - Г) все перечисленные клетки.
35. Прямым киллерным действием обладают следующие типы клеток:
- А) НК-клетки;
  - Б) цитотоксические Т-лимфоциты;
  - В) В-лимфоциты;
  - Г) нейтрофилы;
  - Д) все перечисленные.
36. Плазматические клетки образуются из:
- А) В-лимфоцитов;
  - Б) Т-лимфоцитов;
  - В) макрофагов;
  - Г) фибробластов;
  - Д) любой из перечисленных клеток.
37. Носителями иммунологической памяти клеточного иммунитета являются:
- А) В-лимфоциты;
  - Б) макрофаги;
  - В) Т-лимфоциты;
  - Г) НК-клетки;
  - Д) все перечисленные;
  - Е) ни один из перечисленных типов клеток.
38. Носителями иммунологической памяти гуморального иммунитета являются:
- А) Т-лимфоциты;
  - Б) В-лимфоциты;
  - В) макрофаги;
  - Г) антитела;
  - Д) НК-клетки;
  - Е) все перечисленные.
39. При первичном иммунном ответе происходит преимущественная выработка:
- А) IgM;
  - Б) IgG;
  - В) IgD;
  - Г) IgE;
  - Д) IgA.

40. При вторичном иммунном ответе наблюдается преимущественная выработка:
- А) IgM;
  - Б) IgG;
  - В) IgD;
  - Г) IgE;
  - Д) IgA.
41. Антигенпредставляющими клетками являются все перечисленные, кроме:
- А) макрофаги;
  - Б) дендритные клетки;
  - В) В-лимфоциты;
  - Г) Т-лимфоциты;
  - Д) НК-клетки.
42. Основными факторами гуморального иммунитета являются:
- А) белки «острой фазы воспаления»;
  - Б) белки системы комплемента;
  - В) иммуноглобулины;
  - Г) интерферон.
43. Перенос клеточного иммунитета в другой организм возможен с помощью:
- А) макрофагов;
  - Б) нейтрофилов;
  - В) иммунных лимфоцитов;
  - Г) антител.
44. Формами проявления клеточной иммунной реакции являются:
- А) нейтрализация токсинов и внеклеточных вирусов и бактерий;
  - Б) внутриклеточный киллинг бактерий;
  - В) развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа;
  - Г) активация системы комплемента;
  - Д) цитолиз чужеродных клеток.
45. Эффекторами клеточного иммунитета являются:
- А) цитотоксические Т-лимфоциты;
  - Б) В-лимфоциты;
  - В) макрофаги;
  - Г) НК-клетки;
  - Д) все перечисленные.
46. Роль плазматических клеток в гуморальной иммунной реакции заключается:
- А) в презентации антигена;
  - Б) в выработке интерферона;
  - В) в продукции специфических антител;
  - Г) в развитии клеточной цитотоксичности.

47. Антигены HLA II класса участвуют в:
- А) презентации антигена;
  - Б) индукции цитотоксических Т-лимфоцитов;
  - В) кооперации Т- и В-лимфоцитов;
  - Г) все перечисленное верно.
48. Антигены HLA I класса участвуют в:
- А) презентации антигена;
  - Б) кооперации Т- и В-лимфоцитов;
  - В) индукции Т-киллеров;
  - Г) активации В-лимфоцитов;
  - Д) все перечисленное верно.
49. Функции Т-лимфоцитов, стимулированных антигеном, могут включать:
- А) развитие цитотоксического действия;
  - Б) обеспечение «помощи» в пролиферации и дифференровке антиген-стимулированным В-лимфоцитам;
  - В) переключение синтеза иммуноглобулинов с одного класса на другой;
  - Г) все вышеперечисленное.
50. Зрелые Т- и В-лимфоциты локализованы в различных зонах лимфоидных органов. В-лимфоциты локализованы в:
- А) зародышевых центрах лимфатических узлов и периартериальной зоне селезенки;
  - Б) фолликулах лимфатических узлов и краевой зоне селезенки;
  - В) паракортикальной зоне лимфатических узлов и периартериальной зоне селезенки;
  - Г) паракортикальной зоне лимфатических узлов и краевой зоне селезенки.
51. Зрелые Т- и В-лимфоциты локализованы в различных зонах лимфоидных органов. Т-лимфоциты локализованы в:
- А) зародышевых центрах лимфатических узлов и периартериальной зоне селезенки;
  - Б) фолликулах лимфатических узлов и краевой зоне селезенки;
  - В) паракортикальной зоне лимфоузлов и периартериальной зоне селезенки;
  - Г) паракортикальной зоне лимфоузлов и краевой зоне селезенки.
52. Fc-фрагмент антитела обладает следующими свойствами:
- А) способен связываться с поверхностными рецепторами лимфоцитов;
  - Б) способен активировать систему комплемента;
  - В) состоит из 2-х или 3-х (в зависимости от типа тяжелой цепи) доменов;
  - Г) способен связывать антиген;
  - Д) всеми перечисленными свойствами.
53. Fab-фрагмент антитела обладает следующими свойствами:
- А) состоит из тяжелых и легких цепей;
  - Б) содержит паратоп и идиотопные детерминанты;
  - В) способен связывать антиген;
  - Г) способен активировать комплемент;
  - Д) способен активировать клетки;
  - Е) всеми перечисленными свойствами.



54. Какое повреждение клеткам-мишеням наносят цитотоксические Т-лимфоциты?
- А) ингибция митохондриальной функций;
  - Б) повышение проницаемости плазматической мембраны;
  - В) деградация эндоплазматического ретикулула;
  - Г) деградация хромосомной ДНК.
55. Какие из нижеследующих лимфокинов играют основную роль в формировании из наивных Т-цитотоксических клеток Т-киллеров?
- А) ИЛ-3;
  - Б) ИНФ- $\gamma$ ;
  - В) ИЛ-4;
  - Г) ИЛ-2;
  - Д) все перечисленные.
56. Какие из нижеперечисленных лимфокинов необходимы для пролиферации и трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки:
- А) ИЛ-2;
  - Б) ИЛ-4;
  - В) ИЛ-5;
  - Г) все перечисленные.
57. Какие из нижеперечисленных цитокинов участвуют в переключении синтеза иммуноглобулинов с одного класса на другой:
- А) ИЛ-2;
  - Б) ИЛ-4;
  - В) ИЛ-5;
  - Г) ИНФ- $\gamma$ ;
  - Д) ФНО- $\beta$ ;
  - Е) все перечисленные.
58. Какие из нижеследующих типов клеток участвуют в развитии АЗКЦ?
- А) К-лимфоциты;
  - Б) Т-хелперы;
  - В) макрофаги;
  - Г) дендритные клетки;
  - Д) В-лимфоциты;
  - Е) нейтрофилы;
  - Ж) эозинофилы.
59. В реакции СКЛ (смешанной культуры лимфоцитов) определяют функциональную активность:
- А) Т-лимфоцитов;
  - Б) В-лимфоцитов;
  - В) НК-клеток;
  - Г) макрофагов;
  - Д) всех перечисленных клеток.

60. В реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) изучается функциональная активность:
- А) Т-лимфоцитов;
  - Б) В-лимфоцитов;
  - В) НК-клеток;
  - Г) макрофагов;
  - Д) всех перечисленных клеток.
61. Иммуноферментный анализ (ИФА) характеризуется:
- А) высокой чувствительностью и специфичностью;
  - Б) воспроизводимостью;
  - В) практически отсутствием интерферирующие факторы;
  - Г) безопасностью используемых реактивов;
  - Д) все перечисленное верно.
62. Адгезивные молекулы на лимфоцитах представлены следующими семействами:
- А) селектинами;
  - Б) муцин-подобными агг्रेसинами;
  - В) интегринами;
  - Г) иммуноглобулинподобными молекулами.
63. Адгезивные молекулы участвуют:
- А) в контактном взаимодействии иммунокомпетентных клеток, что является обязательным условием развития иммунной реакции;
  - Б) в миграции иммунокомпетентных клеток в ткани;
  - В) в хоминге лимфоцитов в Т- и В-зоны лимфоидной ткани;
  - Г) во взаимодействии с антигеном.
64. Антигеннезависимый этап развития Т-клеток происходит в тимусе. Он характеризуется:
- А) формированием из пре-Т-клеток антигенреактивных Т-лимфоцитов;
  - Б) элиминацией аутореактивных Т-клеточных клонов;
  - В) приобретением Т-клетками способности распознавать собственные антигены ГКГ;
  - Г) формированием двух субпопуляций лимфоцитов  $CD4^+$  и  $CD8^+$ ;
  - Д) все перечисленное верно.
65. Антигеннезависимый этап развития В-клеток происходит в костном мозге. Он характеризуется:
- А) формированием из пре-В-клеток антигенреактивных В-лимфоцитов;
  - Б) развитием толерантного состояния в ряду В-клеток к собственным антигенам;
  - В) отбором клонов В-лимфоцитов, способных реагировать с чужеродными антигенами;
  - Г) все перечисленное верно.

66. Антигензависимый этап развития Т-клеток происходит в периферической лимфоидной ткани. Он характеризуется:
- А) отбором и развитием антигенспецифических клонов лимфоцитов;
  - Б) формированием эффекторных Т-хелперов (Тн1 и Тн2) из наивных Т-хелперов (Тн0);
  - В) формированием Т-киллеров из предшественников Т-цитотоксических лимфоцитов;
  - Г) формированием Т-клеток супрессоров;
  - Д) формированием клеток «памяти»;
  - Е) все перечисленное верно.
67. Антигензависимый этап развития В-клеток происходит в периферической лимфоидной ткани. Он характеризуется:
- А) отбором и развитием антигенспецифических клонов В-лимфоцитов;
  - Б) формированием плазматических клеток из В-клеток;
  - В) формированием В-клеток «памяти»;
  - Г) все перечисленное верно.
68. Антигенраспознающими рецепторами Т-клеток являются:
- А) поверхностный IgM;
  - Б) поверхностный IgG;
  - В) поверхностный IgD;
  - Г) ТКР (Т-клеточный рецептор);
  - Д) CD4;
  - Е) CD8;
  - Ж) CD2;
  - З) E-рецептор;
  - И) CD3;
  - К) все перечисленные структуры.
69. Антигенраспознающим рецептором В-клеток является:
- А) поверхностный мономерный IgM;
  - Б) поверхностный IgG;
  - В) поверхностный IgD;
  - Г) поверхностный IgA;
  - Д) CD19;
  - Е) CD20;
  - Ж) RFc;
  - З) RC3;
  - И) все перечисленные структуры.
70. Фенотипическими маркерами зрелых Т-клеток являются:
- А) CD3;
  - Б) CD4;
  - В) CD8;
  - Г) R-ФГА;
  - Д) CD16;
  - Е) CD56;
  - Ж) CD19;
  - З) CD2;
  - И) все перечисленные структуры.

71. Фенотипическими маркерами незрелых Т-клеток являются:
- А) CD3;
  - Б) CD4 в комплексе с CD8;
  - В) CD1;
  - Г) TdT;
  - Д) R-ФГА;
  - Е) CD20;
  - Ж) CD2;
  - З) все перечисленные структуры.
72. Фенотипическими маркерами НК-лимфоцитов являются:
- А) CD3;
  - Б) CD2;
  - В) CD16;
  - Г) CD20;
  - Д) CD56;
  - Е) sIg;
  - Ж) все перечисленные структуры.
73. Фенотипическими маркерами зрелых В-лимфоцитов являются:
- А) поверхностные Ig;
  - Б) RFc;
  - В) RC3;
  - Г) CD19;
  - Д) CD20;
  - Е) CD3;
  - Ж) все перечисленные структуры.
74. В развитии клеточного иммунитета участвуют:
- А) Т-хелперы (Тн1);
  - Б) Т-цитотоксические клетки;
  - В) В-лимфоциты;
  - Г) плазматические клетки;
  - Д) макрофаги;
  - Е) все перечисленные клетки.
75. Цитотоксическое действие Т-клетки реализуют в результате:
- А) секреции перфоринов;
  - Б) секреции фрагментиннов;
  - В) продукции цитотоксических антител;
  - Г) секреции интерферонов;
  - Д) продукции интерлейкинов;
  - Е) взаимодействия Fas-лиганда Т-клетки с Fas рецептором клетки-мишени;
  - Ж) все перечисленное верно.

76. В развитии гуморального иммунитета на Т-зависимые антигены принимают участие:
- А) Т-хелперы (Тн2);
  - Б) макрофаги;
  - В) В-лимфоциты;
  - Г) Т-цитотоксические клетки;
  - Д) НК-клетки;
  - Е) все перечисленные клетки.
77. В развитии гуморальной иммунной реакции на Т-независимые антигены участвуют:
- А) Т-хелперы (Тн2);
  - Б) Т-цитотоксические клетки;
  - В) В-лимфоциты;
  - Г) НК-клетки;
  - Д) макрофаги;
  - Е) нейтрофилы;
  - Ж) все перечисленные клетки.
78. Основными проявлениями гуморального иммунитета являются:
- А) нейтрализация токсинов и внеклеточных вирусов;
  - Б) образование преципитатов и агглютинатов;
  - В) опсонизация и элиминация внеклеточных патогенов;
  - Г) бактериолиз и цитолиз клеток-мишеней;
  - Д) внутриклеточный киллинг;
  - Е) все перечисленное верно.
79. Во взаимодействии и связывании АТ с АГ принимают участие:
- А) электростатические силы;
  - Б) водородные связи;
  - В) гидрофобные взаимодействия;
  - Г) вандерваальсовы силы;
  - Д) все перечисленные.
80. По сравнению с первичным, вторичный иммунный ответ характеризуется выработкой антител:
- А) более быстрой;
  - Б) в более высоких титрах;
  - В) высокоаффинных;
  - Г) высокоспецифичных;
  - Д) преимущественно класса G;
  - Е) все перечисленное верно.
81. Моноклональные антитела – это антитела:
- А) вырабатываемые одним клоном клеток;
  - Б) одного класса и подкласса;
  - В) одной специфичности;
  - Г) получаемые в результате использования гибридомной технологии;
  - Д) все перечисленное верно.

82. Главный комплекс гистосовместимости – это:

- А) комплекс генов, кодирующих синтез молекул, играющих центральную роль в развитии и реализации иммунных реакций;
- Б) комплекс антигенов, определяющих чужеродность тканей в пределах одного вида;
- В) комплекс генов, ответственных за синтез иммуноглобулиновых молекул;
- Г) комплекс антигенов, определяющих межвидовое различие тканей;
- Д) все перечисленное верно.

83. Для выявления антигенов гистосовместимости I и II классов используются:

- А) серотипирование;
- Б) клеточноопосредованное типирование;
- В) ДНК-генотипирование;
- Г) все перечисленное верно.

84. Антигены гистосовместимости наследуются:

- А) гаплотипами;
- Б) группами;
- В) по отдельности.

85. Продуктами главного комплекса гистосовместимости являются:

- А) компоненты комплемента;
- Б) антигены HLA I класса;
- В) антигены HLA II класса;
- Г) эритроцитарные антигены А и В (системы групп крови АВО);
- Д) резус фактор;
- Е) все перечисленные.

86. Антигены HLA I класса имеют решающее значение:

- А) в индукции цитотоксических Т-лимфоцитов;
- Б) в реализации клеточных иммунных реакций;
- В) в развитии гуморальных иммунных реакций;
- Г) в индукции плазматических клеток;
- Д) экспрессированы на всех ядерных клетках;
- Е) экспрессированы на всех ядерных и неядерных клетках;
- Ж) все перечисленное верно.

87. Антигены HLA II класса имеют решающее значение:

- А) в презентации АГ;
- Б) в кооперации иммунокомпетентных клеток;
- В) в развитии гуморального иммунитета;
- Г) экспрессированы, главным образом, на клетках с фагоцитарными свойствами;
- Д) все перечисленное верно.

88. Естественная иммунологическая толерантность – это:

- А) состояние резистентности организма к инфекциям;
- Б) состояние неотвечаемости организма на антигенные стимулы;
- В) состояние специфической неотвечаемости организма на собственные антигены;
- Г) состояние подобное видовой резистентности организма.

89. В основе развития и поддержания естественной иммунологической толерантности лежат следующие механизмы:
- А) клональная делеция;
  - Б) клональная анергия;
  - В) подавление антигенпрезентирующей функции макрофагов;
  - Г) нарушение хелперной функции лимфоцитов;
  - Д) активная Т-клеточная супрессия;
  - Е) антительная супрессия;
  - Ж) супрессирующее влияние идиотипических сетевых взаимодействий;
  - З) все перечисленные.
90. Клональная делеция и клональная анергия способны развиваться в популяциях:
- А) Т-клеток;
  - Б) В-клеток;
  - В) НК-клеток;
  - Г) макрофагах;
  - Д) ПМЯЛ;
  - Е) во всех перечисленных популяциях клеток.
91. Срыв естественной иммунологической толерантности способен привести к следующим заболеваниям:
- А) инфекционным;
  - Б) аутоиммунным;
  - В) лимфопролиферативным;
  - Г) аллергии;
  - Д) развитию иммунодефицитного синдрома.
92. Приобретенная иммунологическая толерантность легче индуцируется:
- А) в эмбриональном и раннем постнатальном периодах;
  - Б) у взрослого индивидуума;
  - В) слабыми антигенами, обладающими низкой иммуногенностью;
  - Г) сильными антигенами, обладающими высокой иммуногенностью;
  - Д) антигенами, обладающими большим сродством к тканям реципиента;
  - Е) высококучеродными антигенами.
93. Отменить приобретенную иммунологическая толерантность способны:
- А) переливание крови и гемопоэтических клеток;
  - Б) переливание лейкомассы;
  - В) введение специфической антисыворотки;
  - Г) введение родственных антигенов в иммуногенной дозе в комбинации с адьювантом;
  - Д) все перечисленные манипуляции.

94. Контроль и регуляция иммунных реакций осуществляется:

- А) антигеном;
- Б) макрофагами;
- В) Т-хелперами;
- Г) Т-супрессорами;
- Д) антителами;
- Е) идиотипическими сетевыми взаимодействиями;
- Ж) нервной системой;
- З) эндокринной системой;
- И) все перечисленное верно.

95. В контроле и регуляции иммунных реакций принимают участие:

- А) цитокины;
- Б) гормоны;
- В) нейропептиды;
- Г) гуморальные факторы воспаления;
- Д) все перечисленные факторы.

ТКР - рецептор Т-клетки

(ТНС) ГКГ - естественная killer-клетка совместности

ЛКК - антителообразующая клетка цитотоксическая

К-клетки - макрофаги

ЦТЛ - цитотоксические лимфоциты

ГЗТ - интратканевая активность замедленного типа



**Ответы к тестовым заданиям**

1.	Б	33.	А	65.	Г
2.	В	34.	Г	66.	Е
3.	В	35.	А, Б	67.	Г
4.	А	36.	А	68.	Г
5.	А	37.	В	69.	А
6.	Б	38.	А, Б	70.	А, Б, В, Г
7.	Д	39.	А	71.	Б, В, Г
8.	Д	40.	Б	72.	В, Д
9.	Д	41.	Г, Д	73.	А, Б, В, Г, Д
10.	Д	42.	В	74.	А, Б, Д
11.	Г	43.	В	75.	А, Б, Е
12.	Б	44.	Б, В, Д	76.	А, Б, В
13.	Б	45.	А, В, Г	77.	В
14.	А	46.	В	78.	А, Б, В, Г
15.	Г	47.	А, В	79.	Д
16.	Д	48.	А, В	80.	Е
17.	Е	49.	Г	81.	Д
18.	Б	50.	Б	82.	А
19.	В, Д, Е	51.	В	83.	Г
20.	А	52.	А, Б, В	84.	А
21.	А	53.	А, Б, В	85.	А, Б, В
22.	В	54.	Б, Г	86.	А, Б, Д
23.	А	55.	Г	87.	Д
24.	Б	56.	Г	88.	В
25.	Д	57.	Е	89.	А, Б, Д
26.	Г	58.	А, В, Е, Ж	90.	А, Б
27.	В	59.	А	91.	Б
28.	А, Б	60.	А, Б	92.	А, В, Д
29.	Б, В	61.	Д	93.	Д
30.	Б	62.	А, В, Г	94.	И
31.	Б	63.	А, Б, В	95.	Д
32.		64.	Д		

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арцимович В.Г. Иммунология эмбриогенеза. М.: Издат. Моск. Университета, 1989, 92 с.
2. Вершигора А.Е. Общая иммунология. Киев: Вища школа, 1990. 837 с.
3. Галактионов В. Г. Графические модели в иммунологии. М.: Медицина, 1986. 329 с.
4. Галактионов В. Г. Иммунология. М.: Издательство МГУ, 1998. 480 с.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие для студентов. Одесса. Астропринт, 1999. – 604 с.
6. Иммунологические методы. /Под ред. Т. Фримеля. Пер. с нем. – М.: Медицина, 1987.
7. Клиническая иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов./ Под ред. А.В. Караулова. М.: Медицинское информационное агентство, 1999.– 604 с.
8. Клиническая иммунология и аллергология. В 3-х томах. Пер. с нем. /Под ред. Л. Йегера. – М.: Медицина, 1990.
9. Клиническая иммунология./Под ред. акад. РАМН Е.И. Соколова. М.: Медицина. 1998. 272с.
10. Петров Р.В. Иммунология. М.: Медицина, 1987, 410 с.
11. Петров Р.В., Лопухин Ю.М., Чередеев А.Н. и др. Оценка иммунного статуса человека: Методические рекомендации. – М. Медицина, 1994.
12. Пол У. Иммунология. В 3-х т. М.: Мир, 1987.
13. Ройт А. Основы иммунологии. М.: Мир, 1991. 327 с.
14. Фримель Т., Брок И. Основы иммунологии. – Пер. с нем. М.: – Мир, 1986. 254 с.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	3
Глава 1. Иммунология как раздел медицинской науки. Возникновение и основные этапы развития иммунологии. Нобелевские лауреаты в иммунологии. Крупнейшие внедрения, связанные с иммунологией в медицине. ....	4
Глава 2. Эволюция иммунитета .....	13
• Глава 3. Механизмы формирования защитных реакций .....	23
Глава 4. Антигены .....	43
Глава 5. Антитела .....	48
Глава 6. Строение и функции иммунной системы. Клетки иммунной системы .....	63
Глава 7. Иммунная система слизистых оболочек .....	94
Глава 8. Органы иммунной системы .....	99
Глава 9. Методы исследования иммунной системы .....	105
Глава 10. Основные закономерности развития иммунных реакций. Взаимодействие клеток в иммунном ответе .....	110
Глава 11. Гуморальный иммунитет .....	130
Глава 12. Клеточный иммунитет .....	139
Глава 13. Контроль и регуляция иммунного ответа .....	150
Глава 14. Главный комплекс гистосовместимости, структура, функция .....	167
Глава 15. Иммунологическая толерантность .....	179
Глава 16. Теории иммунитета .....	183
Словарь иммунологических терминов .....	185
Тесты самоконтроля знаний .....	200
Литература .....	217

**Учебное издание**

**Попов Николай Николаевич  
Романова Елена Анатольевна**

## **ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ**

Издано в авторской редакции

---

Подп. в печать 20.12.2001. Формат 60х84/16. Печать офсетная.  
Бумага офсетная. Гарнитура Dutch. Усл. печ. л. 23,1  
Уч.-изд. л. 22,0. Тираж 1500 экз. Изд. № 186. 50-28

Издательский центр  
Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина  
61077, Харьков-77, пл. Свободы 4