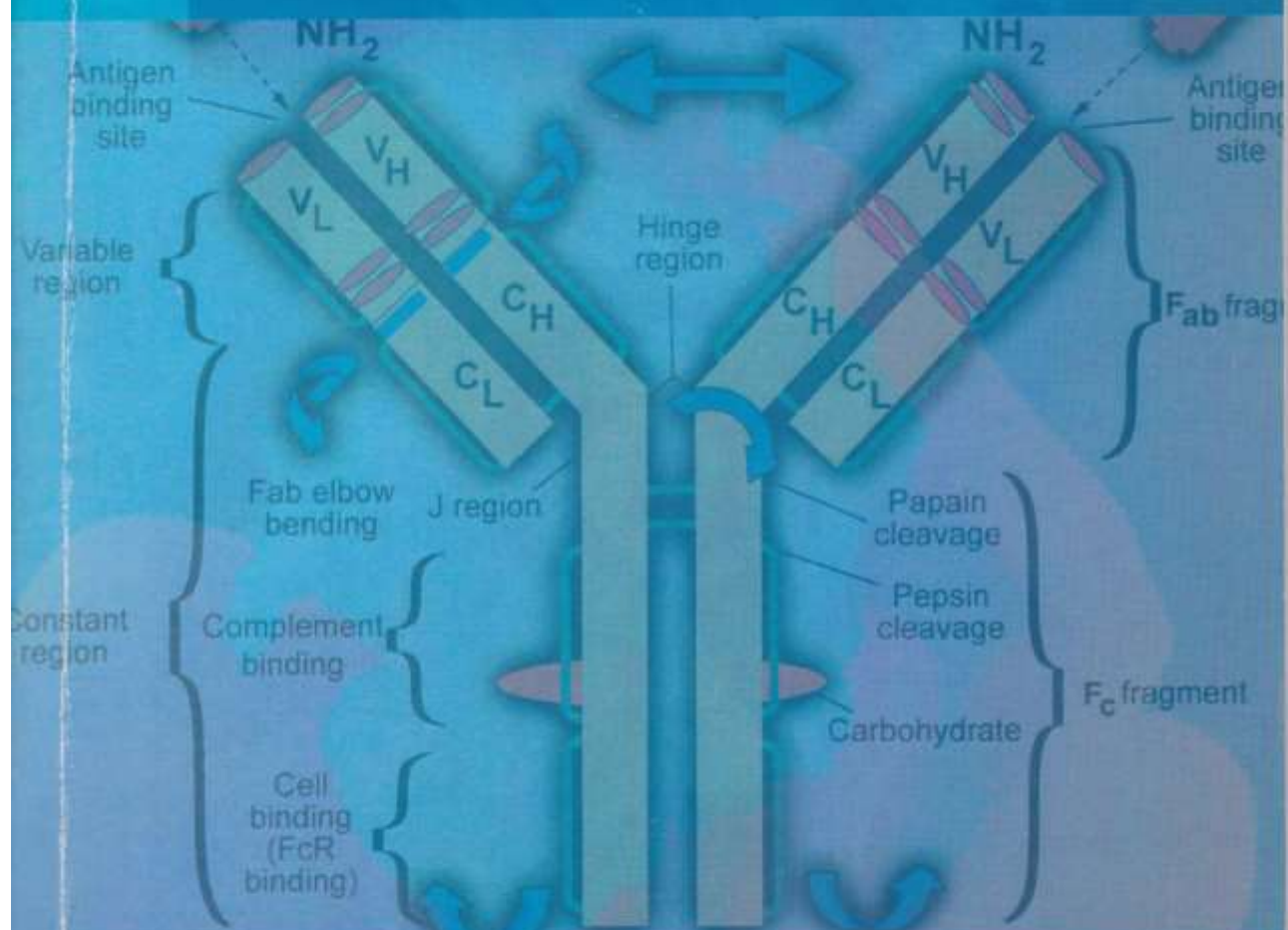




Г.С. Качмазов

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ



Владикавказ 2016

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени КОСТА ЛЕВАНОВИЧА ХЕТАГУРОВА»

Г.С. Качмазов

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Курс лекций

Владикавказ
2016

ББК 28.707
К 12

Качмазов Г.С. Структура и функции иммунной системы: Курс лекций. – Владивосток: ФГБОУ ВО «СОГУ им. К.Л. Хетагурова» : ИПЦ ИП Цопанова А.Ю., 2016. – 51 с.

ISBN 978-5-00081-116-0

Рецензенты

И.Я. Строганова, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой эпизоотологии, микробиологии, паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы Института ПБ и ВМ КрасГАУ;

С.К. Черчесова, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой зоологии и биоэкологии СОГУ им. К.Л. Хетагурова

В данном курсе рассмотрены основные аспекты строения и функционирования иммунной системы. Приведены современные данные по морфоцитохимии иммунной системы в связи с ее функциями, а также функциональной анатомической организации лимфоидных органов. Изложены теоретические концепции, которые будут способствовать формированию правильных представлений о строении и функционировании иммунной системы, а также возможностях и ограничениях вмешательств в иммунную систему.

Курс лекций предназначен для студентов стоматологического, фармацевтического и биологического факультетов.

ISBN 978-5-00081-116-0

ББК 28.707

© Качмазов Г.С., 2016

Г.С. Качмазов

**Структура и функции
иммунной
системы**

Учебное пособие

Владикавказ 2015

В учебном пособии рассмотрены основные аспекты строения и функционирования иммунной системы. Приведены современные данные по морфоцитохимии иммунной системы в связи с ее функциями, а также функциональной анатомической организации лимфоидных органов. Изложены теоретические концепции, которые будут способствовать формированию правильных представлений о строении и функционировании иммунной системы, а также возможностях и ограничениях вмешательств в иммунную систему.

Учебное пособие предназначено для студентов стоматологического, фармацевтического, биологического факультетов.

Оглавление

Введение	
-----------------------	--

Глава I. Иммуитет и факторы его определяющие.....	
■ Определение биологического явления "иммуитет".....	
■ Место иммуитета.....	
■ Виды иммуитета.....	
■ "Формула" иммунного ответа.....	
■ Органы, ткани и клетки иммунной системы.....	
Костный мозг.....	
Тимус.....	
Лимфатические узлы.....	
Селезенка.....	
Печень.....	
Неинкапсулированная лимфоидная ткань.....	
■ Доиммунные биологические механизмы резистентности.....	
Первичные рецепторы для патогенов – PRR и TOLL.....	
Система комплемента.....	
Белки острой фазы.....	
Лизоцим.....	
Интерфероны I типа.....	
Фагоцитоз.....	
■ Антитела. В-лимфоциты.....	
Антитела.....	
Структура молекул иммуноглобулинов.....	
Биохимические свойства иммуноглобулинов.....	
Изотипы, аллотипы и идиотипы иммуноглобулинов.....	
Дифференцировка В-лимфоцитов.....	
Рецептор В-лимфоцитов для антигена.....	
Стадии лимфопоэза В-лимфоцитов.....	
Конститутивные иммуноглобулины (нормальные антитела).....	
■ Т-лимфоциты. Главный комплекс гистосовместимости (МНС).....	
Дифференцировка Т-лимфоцитов.....	
Дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе. Позитивная и негативная селекция тимоцитов.....	
Главный комплекс гистосовместимости (МНС).....	
Механизмы образования комплексов пептидов-антигенов с молекулами МНС.....	
Суперантигены.....	
Генетический полиморфизм МНС.....	
Антигенпредставляющие молекулы "не-МНС".....	
Т-лимфоциты с рецептором $\gamma\delta$ для антигена.....	
Субпопуляции нормальных киллеров.....	
■ Общие молекулярные механизмы проведения сигналов внутрь клетки.....	
Проведение сигналов в лимфоцитах с рецепторов для антигенов – TCR и BCR.....	
Проведение сигналов с TOLL-подобных рецепторов.....	
Проведение сигналов от рецепторов к цитокинам.....	
Ингибирующие рецепторы.....	
Апоптоз – программируемая гибель клетки.....	
Глава II. Иммунный ответ.....	
■ Определение иммунного ответа.....	

Этапы иммунного ответа.....
Иммунологическая память.....
■ Взаимодействия клеток в иммунном ответе.....
Молекулы межклеточной адгезии.....
Цитокины.....
Хемокины.....
Интерфероны – <i>IFN</i>
■ Антигенпредставляющие клетки – АПК. Дендритные клетки.....
■ Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов.....
■ Тимуснезависимые антигены.....
■ Субпопуляции иммунных Т $\alpha\beta$ -лимфоцитов.....
■ Супрессия иммунного ответа.....
■ Иммунологическая толерантность.....
■ Отторжение трансплантата.....
■ Эффекторныe механизмы иммунитета.....
Антителозависимые механизмы защиты.....
Fc-рецепторы.....
Антителозависимая клеточная цитотоксичность – АЗКЦТ.....
Сосудистые и миоконстрикторные реакции, опосредованные медиаторами тучных клеток и базофилов. Гиперчувствительность немедленного типа.....
■ Т-лимфоцитзависимые (антителонезависимые) эффекторныe механизмы иммунитета.....
Цитотоксические Т-лимфоциты (перфорингранзимовые киллеры).....
Гиперчувствительность замедленного типа.....
Реликтовые свойства антител.....
■ Взаимосвязи иммунной системы с нервной и эндокринной системами.....
Глава III. Аллергия.....
■ Определение терминов.....
■ Аллергены.....
■ Эпидемиология аллергических болезней.....
Заключение.....
Словарь терминов.....
Список литературы.....

Используемые сокращения

АЗКТЦ	– антителозависимая клеточная цитотоксичность
АПК	– антигенпредставляющие клетки
ГЗТ	– гиперчувствительность замедленного типа
ГНТ	– гиперчувствительность немедленного типа
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЛПС	– липополисахарид
МНС	– главный комплекс гистосовместимости
МСЛ	– маннансвязывающий лектин
СКК	– стволовая кроветворная клетка
СРП	– С-реактивный протеин
ЦТЛ	– цитотоксический Т-лимфоцит
BCR	– рецептор В-лимфоцита для антигена
CSF	– колониестимулирующий фактор
CD	– антигены кластеров дифференцировки клеток
CR	– рецептор для компонентов комплемента
DC	– дендритные клетки
FcR	– рецептор для Fc-фрагмента иммуноглобулина
FDC	– фолликулярные дендритные клетки
IFN	– интерферон
Ig	– иммуноглобулин
Igα	– полипептид α, входящий в состав рецептора В-лимфоцитов для антигена
Igβ	– полипептид β, входящий в состав рецептора В-лимфоцитов для антигена
IL	– интерлейкин
NK	– нормальные киллеры
TCR	– рецептор Т-лимфоцитов для антигена
TGF	– трансформирующий фактор роста
Th1, 2, 3	– субпопуляции CD4 ⁺ Т-лимфоцитов
TNF	– фактор некроза опухолей

Введение.

Иммунология отличается от многих дисциплин чрезвычайно быстрым накоплением новых фактов. Но как бы быстро ни появлялась новая фактическая

информация, в силу именно этого иммунология в настоящее время оказалась на передовой всей современной медицины. Прогрессивное развитие, обновление, даже пересмотр многих традиций всей практической медицины XX – XXI вв. будут иметь двигателем именно иммунологию.

Луи Пастер – талантливейший исследователь, химик по образованию, привнес в микробиологию и иммунологию химическую идею о специфичности взаимодействий, а также открыл экспериментальный феномен аттенуации. Однако суть его открытия – аттенуацию возбудителей инфекционных заболеваний – наше время обязывает признать лабораторным феноменом, на основании которого нельзя делать исключительно положительные клинические прогнозы в отношении последствий вакцинации, т.к. аттенуированный в лаборатории вакцинный штамм микроорганизма, будучи привитым *in vivo*, имеет право "забыть" об аттенуации и эволюционировать в свою пользу. На этом основании в деле вакцинопрофилактики прогресс связан с разработкой новой идеологии и созданием вакцин нового поколения.

Глобальные медицинские проблемы сохранения здоровья всего населения Земли в настоящее время касаются новых болезней, пришедших только во второй половине XX века. Эти болезни – ретровирусные и прионные инфекции – по своей природной сути оказались предметом изучения иммунологии. Более того, "старые" инфекции одна за другой уходят из-под контроля антибиотиков.

Вообще говоря, мы не знаем, и даже не можем себе представить, какого-либо патологического процесса в организме человека без вовлечения в него иммунной системы, поскольку она в организме вездесуща. Иммунный ответ всегда наступает только в случае нарушения целостности внутренней среды организма, при проникновении туда патогена, т.е. в патологической ситуации. Земная природа не стерильна и иммунная система в норме рассчитана на нестерильный образ жизни особи. Современный цивилизованный образ жизни значительной части городского населения развитых стран чересчур санитизирован, что приводит к ненормальному онтогенезу иммунной системы и повышенной частоте таких болезней, как аллергии. Аллергические болезни, которые характеризуются неотложными ургентными состояниями, к концу XX века охватили 20 – 40 % населения развитых стран, тогда как в начале века врачи наблюдали их менее чем у 1 % людей.

В какой части медицинской специальности не работай, иммунологических проблем не обойти. Жизнь заставляет не упрощенно, а крайне заинтересованно и ответственно относиться к такому предмету, как иммунология.

Студентам ни в коем случае не стоит пугаться молекулярного уровня материала. Раз уж мы состоим из молекул, то лучше знать о них. Иммунологию можно понять только на молекулярном уровне.

Глава I. Иммуитет и факторы его определяющие.

■ Определение биологического явления "иммуитет".

Организм человека находится в постоянном окружении и взаимодействии не только с разными представителями живой природы (от вирусов до млекопитающих), но и с огромным числом макромолекул, обладающих биологически активными свойствами и, в соответствии с этим, воздействующими на организм. Биологически активные макромолекулы, попадая в организм, могут вмешиваться в естественные биологические процессы и нарушать их. Поскольку они являются чужеродными для макроорганизма, их объединили в группу, получившую название "*антигены*". Для защиты от антигенов природой эволюционно создана специальная система противодействия. Эта система получила название *иммунной*, а ее функция защиты названа *иммунитетом*.

Главные события иммунитета происходят на молекулярном и клеточном уровнях, которые стали доступными исследователям лишь в последние 25 – 30 лет.

Антигенами могут быть только вещества генетически чужеродные именно для данного организма, т.е. структурно отличающиеся от биополимеров, формирующих данный организм. Кроме того, они должны представлять собой макромолекулы веществ определенного класса – белки, полисахариды, липиды, нуклеиновые кислоты и их комплексы. Несмотря на отличия по своей структуре и прочим свойствам от макромолекул данного организма они могут воздействовать на течение биологических макромолекулярных процессов этого организма и вызывать функциональные и органические нарушения, т.е. изменять гомеостаз.

Вещества, обладающие антигенными свойствами, могут попадать в организм из внешней среды – *экзогенные антигены*, или формироваться в результате мутаций клеток, нарушения их функций или других процессов, происходящих в самом организме – *эндогенные антигены*.

Попадая в макроорганизм, антиген приводит в активное состояние доиммунные механизмы защиты и специфические факторы, формирующиеся иммунной системой. *Основная функция иммунной системы – распознать антиген, т.е. установить его генетическую чужеродность и комплексом реакций и механизмов, присущих иммунной системе, устранить его влияние на биологические процессы, протекающие в организме, а также сохранить специфическую память об этом антигене.*

Иммунная система представляет собой лимфоидную ткань, способную комплексом клеточных и гуморальных реакций, осуществляемых с помощью набора иммунореагентов, нейтрализовать, обезвредить, разрушить и удалить генетически чужеродный антиген.

Специфическая функция иммунной системы в обезвреживании антигенов дополняется комплексом механизмов и реакций неспецифического характера, направленных на обеспечение резистентности организма к воздействию любых чужеродных веществ, в том числе и антигенов.

Неспецифическая резистентность, или *доиммунная защита* организма, осуществляется:

- *механическими барьерами, препятствующими проникновению в организм чужеродных веществ;*

- *физико-химическими барьерами;*
- *иммунобиологическими барьерами.*

К *специфическим факторам защиты* относятся:

- *антитела;*
- *иммунный фагоцитоз;*
- *цитотоксическая функция лимфоцитов;*
- *толерантность;*
- *иммунологическая память;*
- *гиперчувствительность немедленного (ГНТ) и замедленного (ГЗТ) типов.*

Специфические формы реагирования иммунной системы включаются как вторая линия защиты организма от антигенов. Но в любом случае, в процессе защиты организма принимает участие комплекс неспецифических доиммунных и специфических иммунных реакций.

Основными *биореагентами иммунной системы являются:*

- *иммуноглобулины;*
- *фагоцитирующие клетки;*
- *цитотоксические лимфоциты, осуществляющие киллерную функцию;*
- *ферменты деструкции антигена;*
- *комплемент;*
- *защитные белки сыворотки крови;*
- *иммуноцитокины;*
- *рецепторы иммунокомпетентных клеток;*
- *антигены системы МНС – главного комплекса гистосовместимости.*

Иммунный процесс, в случае благоприятного исхода, приводит к восстановлению гомеостаза, при этом довольно часто и на длительное время сохраняется иммунитет к этому антигену, иммунологическая память, иногда толерантность. Однако, как нежелательное явление, может возникать состояние повышенной чувствительности – *аллергия.*

Иммунитет как общебиологическое, в том числе и общемедицинское, явление, его функцию в организме, анатомические структуры и механизмы его осуществляющие, изучает специальная наука – *иммунология.*

Существует *ряд конкретных исторически обусловленных причин, которые побуждают науку обратить особое внимание на иммунологию.* Таких причин несколько.

Первая причина. Особенностью времени, в которое мы живем, является возникновение и эпидемическое распространение новых заразных болезней, таких как ВИЧ и прионные инфекции. В настоящее время их квалифицируют как *не контролируемые медициной (неизлечимые),* при этом *дебилитирующие (прогредиентно ослабляющие жизнеспособность) и смертельные.*

Вторая причина. К концу XX – началу XXI в. отмечается заметное возрастание заболеваемости инфекционными болезнями, в том числе в развитых странах. Естественно при этом желание понять, почему это происходит, и соответственно причинам, что с этим делать?

Не исключено, что массовое, почти тотальное применение антибиотиков и иных противоинфекционных лекарств за более чем 5 десятилетий способствовало "уходу" из-под давления естественного отбора организмов с ослабленной иммунной системой и накоплению в популяции большей доли иммунодефицитных генотипов. В то же время микроорганизмы эволюционируют значительно быстрее, чем люди синтезируют противоинфекционные препараты, что позволяет микробам в целом выигрывать это соревнование.

Для распространения инфекционных болезней не могут не иметь значения и небывалая скученность населения в больших городах, резко усилившиеся трансконтинентальные перемещения, технологии массовой пищевой промышленности.

Третья причина. Весьма значительное число больных аллергиями. В развитых странах, как и больших городах России, до 20 % населения, а местами и более, страдают от разного рода аллергий. Убедительные аргументы показывают, что причины столь широкого распространения аллергий в значительной мере антропогенны.

Аллергология – не синоним иммунологии, но это "сестринская" специальность, понять которую немислимо без опоры на знания фундаментальной иммунологии.

Четвертая причина. Упрощенное отношение к вакцинации, практически не изменившееся с XVIII века. С тех пор принято считать, что от вакцинации одна только

польза. Но, к сожалению, оказалось, что это не так, особенно в наше время, когда появились новые инфекции.

Пятая причина. Неоправданно частое и легкое обращение с иммуностимулирующими и иммуномодулирующими препаратами. Современная иммунология не дает оснований думать, что *"чем больше иммунитета, тем лучше"*.

Шестая причина. Несмотря на то, что иммунология, по сути – наука экспериментальная, нет ни одного примера из медицинских специальностей, в которых бы не нашлось места иммунологическим идеям в понимании патогенеза конкретных нозологий или иммунологическим методам в диагностике. Такое положение объяснимо природной сутью иммунитета и базисными функциями иммунной системы в организме. Она – одна из интегрирующих систем общеорганизменного назначения (с нервной, кровеносной и эндокринной) со своими особыми физиологическими задачами и способами их решения.

Беря во внимание всю сложность происходящих в организме процессов, и не только касаясь иммунного ответа, следует обратить особое внимание на одну новую, логичную и ожидаемую, закономерность живой природы. До недавнего времени, а именно до разработки метода нокаута генов, не существовало фактов, которые бы подтверждали эту закономерность и заставили бы серьезно над ней задуматься. Состоит она в том, что одни и те же гены в разные периоды индивидуального развития организма (онтогенеза) контролируют разные биологические процессы.

Возможно, и даже наверняка, это относится не только к таким двум резко различным периодам, как эмбриональный и постнатальный, но и к разным возрастным периодам в постнатальной жизни, т.е. человек при одном и том же исходном геноме в разные возрастные периоды есть молекулярно и биохимически разный биологический организм. Континуум его как особи скорее реализуется на уровне психики и сознания, но не биологии тканей. На сегодня никто не знает наверняка, что конкретно такое биологические часы, но то, что они – объективная, могучая и неостановимая реальность – несомненно.

Иммунология – наука об иммунитете. В иммунологии как науке и медицинской специальности до настоящего времени еще не устоялись до однозначного понимания основные определения и термины, начиная с первого, называющего собственно предмет данной науки – *"иммунитет"*. Нет ясного и общепринятого понятия, что же такое именно иммунитет? Всякое ли защитное биологическое свойство – иммунитет? Ответ однозначный – нет!

Латинское слово *"immunis"* в современном словаре имеет порядка 10 значений. В медицинском смысле этот термин употребляли еще до нашей эры в значениях: *неприкосновенный, чистый, не затронутый болезнью, находящийся под хорошей защитой, устойчивый к заразной болезни*. И в современном понимании защита от инфекций – главное природное предназначение иммунитета. Но иммунитет не единственный биологический механизм защиты организма от инфекций. Есть и другие. Определить именно иммунитет – значит выделить его среди других защитных механизмов как особый, показать его строго уникальные признаки.

Часто иммунитету приписывают то, что, по сути, иммунитетом не является, а относится к другим биологическим свойствам защитного назначения. Иммунитет – особое свойство. Есть определенные, вполне конкретные, признаки, по которым иммунитет можно и должно отличить от других защитных свойств того же организма, сосуществующих с иммунитетом и находящихся с ним в определенных взаимоотношениях.

Многочлеточному организму в целях сохранения своей жизни как целостности *следует защищаться:*

- *от проникновения во внутреннюю среду травмирующих субстанций из внешней среды;*

- *от внешних веществ, уже проникших во внутреннюю среду;*
- *от собственных поврежденных клеток или клеток, выполнивших свою биологическую задачу.*

Существует несколько биологических механизмов защиты многоклеточных организмов от патогенов внешней среды. Поскольку организм – единое целое, разные защитные механизмы взаимосвязаны, взаимозависимы и дополняют друг друга, но это не значит, что они неотличимы один от другого. Из множества этих механизмов лишь один является иммунитетом.

Собственно иммунитетом принято называть только и исключительно те защитные процессы, которые реализуются с участием лимфоцитов. Иммунитет – самое новое и самое тонконастраивающееся из подсознательных защитных свойств многоклеточных. Носителем этого свойства стали тоже новые, особые дифференцированные клетки – **лимфоциты**. Появившись последним, иммунитет опирается, вписывается и сопрягается со всеми остальными защитными системами многоклеточных, работает не отдельно от них, а исключительно вместе с ними.

Начиная с челюстных рыб, у многоклеточных появились особые клетки – лимфоциты, а с ними и особый механизм защиты – иммунитет. Лимфоцитарный иммунитет закрепился отбором. В результате этого отбора лимфоцитарный иммунитет существует примерно у 1,5 % видов многоклеточных, но именно у тех видов, особи которых оставляют относительно малое потомство и для сохранения вида существенны выживание и здоровье каждой особи.

Многоклеточный организм надо защищать и очищать в первую очередь от агрессивных инфекционных микроорганизмов и гельминтов. Кроме того, защищать от онтогенетически отживших, поврежденных и травмированных собственных клеток, от агрессивного проникновения во внутреннюю среду через барьерные ткани пищевых веществ, ингаляционных и аппликационных веществ из окружающей среды.

Распознавание и элиминация из организма собственных, но ненужных клеток, т.е. некое уникальное самораспознавание и явилось тем новым эволюционным приобретением многоклеточных, которое стало и продолжает оставаться базисной функцией новой системы клеток многоклеточных – иммунной системы. *В основе этого механизма – уникально устроенные гены и синтезированные по их программе уникальные белки. Работают эти гены только и исключительно в единственном типе дифференцированных клеток многоклеточных – в лимфоцитах.* Поиск сходным образом устроенных и работающих генов в самых разных эукариотических клетках, начиная с грибов и простейших, пока не выявил ни одного аналога.

Реакция иммунной системы на трансплантат – в отличие от реакций на микроорганизмы – неестественная, неприродная, но предложенная иммунной системе антропогенными действиями, т.е. артефакт. В естественной природе нет процессов, при которых рожденные дефинитивные особи обмениваются между собой органами или кровью (парентерально). Это в высшей степени важно, а не просто констатация факта. Отсутствие природных процессов в эволюционном "анамнезе" обязывает иметь ввиду, что в эволюции многоклеточных в их иммунной системе не мог идти отбор приспособительных защитных механизмов в отношении факторов, связанных с трансплантацией тканей других организмов во внутреннюю среду данной особи.

Принципиальная неспособность иммунной системы млекопитающих контролировать ретровирусные инфекции (а это кровяные инфекции) связана, весьма вероятно, в значительной мере как раз с тем, что широкое распространение среди людей этих инфекций пошло не природным путем, а ятрогенно и фармакогенно (с переливанием крови и введением кровепрепаратов).

В ближайшем будущем иммунологам предстоит решить *задачи огромной сложности*, главными из которых являются:

- *ликвидация и ограничение инфекционной заболеваемости путем иммунопрофилактики принципиально новыми и более качественными вакцинами;*
- *иммунодиагностика, иммунотерапия и иммунопрофилактика злокачественных новообразований;*
- *на основе структурного и функционального изучения антигенов гистосовместимости реализация толерантности для устранения иммунологической несовместимости при пересадках органов и тканей;*
- *поиск эффективных путей профилактики и лечения аллергий и иммунопатологических состояний всевозможного генеза;*
- *изучение и разработка методов устранения иммунологических конфликтов между матерью и плодом на всех стадиях репродукции;*
- *изучение путей устранения неблагоприятного влияния на иммунный статус экологических, социальных, профессиональных и других факторов;*
- *поиск новых эндогенных и экзогенных иммуномодуляторов для использования в иммунопрофилактике и иммунотерапии;*
- *генотерапия и генодиагностика врожденных иммунодефицитов.*

Иммунология – наука преимущественно экспериментальная, но ответы на самые трудные для понимания вопросы все больше помогает найти клиника.

Медицинская практика нетерпелива и подчас смело вмешивается иммунокорригирующей терапией в организм больных людей и вакцинацией в организм здоровых, не дожидаясь появления общей теории иммунитета. Теории иммунитета, которая бы имела не *предположительно-описательный*, а *предсказательный, прогностический* характер, в законченном виде еще нет, но наука уже очень близко подошла к ней. В настоящее время реально востребована такая теория, которая бы сумела на основании знаний о предмете рассчитать последствия от иммунотропной терапии "на конце иглы", через сутки, месяцы, годы и пожизненно, причем не только для индивидуальной особи, но и для популяции и биологического вида в целом.

■ Место иммунитета.

Биологической основой освобождения многоклеточного организма от продуктов повреждения собственных клеток и от инфекций стали биохимические механизмы пищеварительной функции одноклеточных, т.е. ферментативные системы расщепления, перекисного окисления и нитрования природных молекул до низкомолекулярных продуктов распада, которые клетка способна выбросить через мембрану. У многоклеточных во внутренней среде появились специализированные для расщепительно-литических процессов клетки (фагоциты и лейкоциты общевоспалительного назначения), а также особые гуморальные ферментативные системы литического назначения в сыворотке крови и тканевых жидкостях (комплемент, лизоцим и др.). Это доиммунные механизмы физиологической резистентности к инфекциям и продуктам повреждения собственных клеток. Литические биохимические механизмы агрессивны по сути. Поэтому в норме они не могут быть в постоянно активном состоянии или даже в близкой готовности к активации, т.к. будут лизировать все подряд. А для того, чтобы распознать, в каком месте в организме и в какой момент надо включить санирующие литические механизмы, природа и создала новые клетки- лимфоциты, с новой функцией – молекулярного распознавания. С лимфоцитами появился новый механизм биологической защиты от поврежденных клеток и инфекций – иммунитет. Лимфоциты функционируют не сами по себе, вне организма. Их взаимосвязи с другими клетками, тканями и органами целого организма – единственно возможная реальность.

Понять место иммунитета возможно только в совокупности со всеми способами защиты от инфекций, имеющихся у человека:

- *покровные ткани (кожа, слизистые оболочки);*
- *микробицидные экзосекреты (соляная кислота желудка, бактерицидные компоненты слюны, литические пищеварительные ферменты кишечника и т.д.);*
- *сосудистые реакции с целью не пропустить во внутреннюю среду внешние факторы (быстрый локальный отек);*
- *белки острой фазы – С-реактивный протеин и маннансвязывающий лектин. Эти белки обладают способностью и предназначены для связывания широко распространенных бактерий, вирусов и одноклеточных грибов, попавших в кровь. На фагоцитах есть специальные рецепторы, связывающие комплексы микроорганизмов с белками острой фазы, т.е. белки острой фазы являются опсонинами;*
- *доиммунный (или первичный) фагоцитоз микробных тел нейтрофилами и макрофагами. Этот способ клеточной защиты происходит от пищеварительной функции одноклеточных. Одна и та же клетка – фагоцит будет пытаться поглотить с целью переваривания разные предложенные ей объекты;*
- *лимфоцитарный иммунитет;*
- *ментальная поведенческая защита (избегание контактов с зараженными, мытье рук, стерилизация инструментов и т.д.).*

Предметом иммунологии, как отдельной науки, являются не все перечисленные способы защиты, а в первую очередь лимфоцитарный иммунитет и филогенетически, онтогенетически и морфологически тесно связанные с ним фагоцитоз, белки острой фазы и сосудистые реакции, совместно осуществляющие реакцию, называемую воспалением.

Для более объективного понимания отличий лимфоцитарного иммунитета от других (доиммунных) биологических механизмов защиты, необходимо понять отличия в распознавании антигенов лимфоцитами от распознавания объектов воздействия фагоцитирующими клетками.

Отличия эти в том, что все клетки многоклеточных организмов, кроме лимфоцитов, в онтогенезе претерпевают консервативную дифференцировку от клетки-предшественника до зрелой функционирующей специализированной клетки. Например, разные макрофаги в одном организме отличаются возрастом, степенью активации, тканевыми особенностями мест локализации. Но все они потенциально способны распознать одно и то же, т.к. на поверхности всех макрофагов потенциально экспрессируется одно и то же множество рецепторов.

И только лимфоциты дифференцируются так, что на разных лимфоцитах (и их митотических потомках, называемых клоном) экспрессируются разные антигенраспознающие рецепторы. Общее число вариантов антигенраспознающих рецепторов лимфоцитов предполагают от 10^{18} до 10^{19} на организм млекопитающего.

■ Виды иммунитета.

Элементарные системы защиты от любых чужеродных веществ появляются уже у низших беспозвоночных. Способность к распознаванию чужеродных структур присуща даже одноклеточным организмам, например амебам.

У человека и теплокровных, в том числе у птиц, в процессе эволюции сформировалась иммунная система, специально предназначенная для защиты от генетически чужеродных веществ – антигенов, а также для сохранения и поддержания антигенных особенностей тканей и биомолекул, присущих каждому виду и каждому индивиду данного вида.

В зависимости от уровня эволюционного развития вида, особенностей и сложности сформировавшейся иммунной системы, способностей последней отвечать теми или иными реакциями на антигены, в иммунологии принято выделять отдельные виды иммунитета.

Введены понятия *врожденного* и *приобретенного иммунитета*.

Врожденный, или *видовой*, или *наследственный*, или *генетический*, или *конституциональный иммунитет* – это выработанная в процессе филогенеза генетически закрепленная, передающаяся по наследству невосприимчивость данного вида и его индивидов к какому-либо антигену, обусловленная биологическими особенностями самого организма, свойствами данного антигена, и особенностями их взаимодействия.

Объяснить видовой иммунитет можно с разных позиций, прежде всего отсутствием у того или иного вида рецепторного аппарата, обеспечивающего первый этап взаимодействия данного антигена с клетками или молекулами-мишенями, определяющими запуск патологического процесса или активацию иммунной системы. Не исключена также возможность быстрой деструкции антигена ферментами организма, или же отсутствие условий для приживания и размножения живого патогена.

Видовой иммунитет может быть *абсолютным* и *относительным*. Например, нечувствительные к столбнячному токсину лягушки могут реагировать на его введение при повышении температуры их тела.

Приобретенный иммунитет – это невосприимчивость к антигену чувствительного к нему организма, приобретенная в процессе онтогенеза в результате естественной встречи организма с этим антигеном или искусственной вакцинации. Примером может служить так называемый постинфекционный иммунитет, формирующийся в результате перенесенного инфекционного заболевания.

Кроме того, существует *феномен проиммунитет* или *"скрытой" иммунизации* – приобретение невосприимчивости к ряду микроорганизмов, обитающих в окружающей среде и в организме человека и постепенно воздействующих на иммунную систему своими антигенами. Такая не преднамеренная иммунизация зачастую не только нецелесообразна, но может привести и к нежелательным последствиям – появление иммунодефицитов, аллергических реакций и другим иммунопатологиям.

Приобретенный иммунитет может быть *активным* или *пассивным*.

Активный иммунитет обусловлен активной реакцией организма на антиген и активным вовлечением в процесс иммунной системы.

Пассивный иммунитет формируется за счет введения в организм уже готовых иммунореагентов, способных обеспечить защиту от антигена.

В инфекционной и неинфекционной патологии и иммунологии для уточнения характера иммунитета в зависимости от природы и свойств антигена используют специфическую терминологию: *антитоксический*, *противовирусный*, *противоопухолевый*, *противогрибковый*, *антибактериальный*, *противопаразитарный*, *трансплантационный*, и т.д.

Иммунное состояние, т.е. активный иммунитет, может сохраняться и поддерживаться на определенном уровне либо в отсутствие, либо только в присутствии антигена в организме. В первом случае антиген играет роль пускового фактора, а иммунитет называется *стерильным*. Во втором случае антиген не элиминируется из организма, исполняя роль постоянного раздражителя, иммунное состояние может поддерживаться только в его присутствии и иммунитет называется *нестерильным*.

■ Антигены.

Чужеродные биологические объекты представляют собой эволюционно сформировавшийся ранний сигнал опасности для иммунной системы. Они являются основным раздражителем и конечной точкой приложения иммунной системы.

Самое простое и, по сути, точное определение антигена – это определение его как некоего вещества, которое по своей химической природе способно связывать какие-либо антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов.

Такое определение не вполне удовлетворяет прикладным интересам биологов и иммунологов.

В прикладном смысле **антигенами называются вещества или те формы веществ, которые при введении во внутреннюю среду организма способны индуцировать на себе иммунный ответ в виде выработки специфических антител и иммунных Т-лимфоцитов.**

Экспериментальный опыт показывает, что иммуногенами могут быть достаточно крупные молекулы в несколько десятков тысяч дальтон, но в некоторых случаях можно индуцировать иммунный ответ и на относительно небольшие молекулы, порядка сотен дальтон.

Можно получить специфические антитела, связывающие и малые молекулы (например, ароматические вещества), но для этого их необходимо конъюгировать с какой-либо макромолекулой. В таком случае малую молекулу называют **гептоном**, макромолекулу – **носителем**.

Теоретически антигеном может быть молекула любого органического вещества, как вредного для макроорганизма, так и безвредного.

По химической природе антигены – это белки, полисахариды, фосфолипиды и их комбинации.

Однако, главным свойством, определяющим, может или не может то или иное вещество быть антигеном для данного организма, является способность этого вещества прочно связываться с клетками или межклеточным матриксом (т.е. тканями) данного организма и при этом быть доступными для распознавания лимфоцитами.

Взаимодействие компоненты иммунной системы происходит не со всей молекулой антигена одновременно, а только с ее небольшим участком, получившим название "**антигенная детерминанта**". Структура и состав антигенной детерминанты имеют критическое значение. Замена хотя бы одного структурного элемента молекулы приводит к образованию принципиально новой антигенной детерминанты с иными свойствами.

Антигены вообще не только чужеродные. В той же, если не в большей мере антигенами для распознающих лимфоцитов являются молекулы своего собственного организма. Антигенраспознающий рецептор лимфоцита формируется в процессе дифференцировки, которую называют **иммунопозом**. Иммунопоз большинства лимфоцитов происходит во внутренней среде организма, без доступа экзогенных субстанций, на территории лимфопоэтических органов. Это значит, что дифференцировка и отбор антигенраспознающих рецепторов, в том числе предназначенных для связывания потенциально чужеродных антигенов, происходит исключительно со своими эндогенными антигенами. По природе своей это молекулы наружных мембран клеток и клеточные продукты, секретируемые из клетки. По биохимической природе это преимущественно белки и их производные, но могут быть и чистые углеводы, липополисахариды, фосфорилированные производные различных органических молекул.

Иммунитет не контролирует собственного генетического гомеостаза организма. Геном, как таковой, не объект действия иммунитета. Иммунная система по своей природе распознает то, что в классической генетике называют фенотипом, т.е. молекулы поверхности клеток и межклеточного матрикса.

Индукция иммунного ответа – сложный физиологический процесс. На одну и ту же форму иммуногена в одном и том же организме можно индуцировать иммунный ответ разной интенсивности, в зависимости от применения или неприменения сопутствующих воздействий. Речь идет об **адъювантах** – веществах, способных усиливать иммунный ответ на заданный иммуноген. Адъювантными свойствами обладают вещества, способные индуцировать доиммунное воспаление, а уже медиаторы доиммунного воспаления – цитокины – способствуют развитию реакций лимфоцитарного иммунитета, т.е. собственно иммунного ответа.

Антигены обладают рядом характерных свойств: **антигенностью**, **иммуногенностью** и **специфичностью**.

Под **антигенностью** понимают потенциальную способность молекулы антигена активировать компоненты иммунной системы и специфически взаимодействовать с факторами иммунитета. Это означает, что антиген должен выступать специфическим раздражителем по отношению к иммунокомпетентным клеткам. Чужеродность является обязательным условием для реализации антигенности и находится в прямой зависимости от "эволюционного расстояния" между макроорганизмом и антигеном.

Иммуногенность – потенциальная способность антигена вызывать по отношению к себе специфическую защитную реакцию макроорганизма. Степень иммуногенности определяется рядом факторов, характеризующих как антиген, так и восприимчивый макроорганизм.

По степени иммуногенности антигены разделили на **полноценные** и **неполноценные**.

Полноценными считаются антигены, обладающие выраженной антигенностью и иммуногенностью – иммунная система реагирует на их введение выработкой факторов иммунитета.

Неполноценные антигены, или **гаптены**, - не способны при введении в нормальных условиях индуцировать иммунный ответ. Обладая крайне низкой иммуногенностью, они обладают антигенностью, что позволяет им специфически взаимодействовать с уже готовыми факторами иммунитета. Иммунная система макроорганизма способна специфически прореагировать на гаптен как на полноценный антиген, если искусственно укрупнить молекулу гаптена, соединив ее прочной связью с достаточно большой белковой молекулой. Молекула-носитель получила название **шлеппер** (буксир). В таком конъюгате специфичность будет определяться гаптенной частью, а иммуногенность – шлепперной (белком-носителем).

Наиболее выраженными иммуногенными свойствами обладают белки и полисахариды. Напротив, нуклеиновые кислоты и липиды слабо иммуногены. Вместе с тем, их сополимеры – ЛПС, гликопротеиды, липопротеиды – способны в достаточной мере активировать иммунную систему.

Высокодисперсные коллоидные растворы антигена плохо индуцируют иммунный ответ. Гораздо большей иммуногенностью обладают агрегаты молекул и корпускулярные антигены – цельные клетки. Связано это с тем, что в такой форме антигены фагоцитируются лучше, чем отдельные молекулы.

Важным условием иммуногенности является растворимость антигена. Такие высокомолекулярные белки, как кератин, меланин, натуральный шелк и другие высокополимерные соединения, не могут быть получены в виде коллоидного раствора в нормальном состоянии, а потому они неиммуногенны. Именно благодаря этому свойству конский волос, шелк и кетгут в клинической практике применяются для восстановления целостности органов и тканей. **Воспалительную реакцию в месте шва или репозиции не следует рассматривать как иммунологический конфликт, спровоцированный шовным материалом.**

Хорошо известна зависимость иммуногенности от способа введения антигена. Это обусловлено анатомо-топографическими особенностями иммунной системы в месте аппликации антигена и биологическими особенностями (например, тропизмом) самого антигена, и обязательно учитывается при вакцинации и иммунизации.

В значительной степени иммуногенность зависит от состояния макроорганизма. При этом на первый план выступают наследственные факторы. Потому результат и иммунологическая эффективность иммунизации, кроме всего прочего, определяется генотипом особи. В популяции людей известны значительные межиндивидуальные отклонения в чувствительности к вакцинам – выделяют **иммунологически реактивных** и **иммунологически инертных** индивидуумов.

Не менее важное значение имеет функциональное состояние макроорганизма – его психо-эмоциональный и гормональный фон, интенсивность обменных процессов, наличие патологий различной этиологии.

С индивидуальной реактивностью макроорганизма на введение антигена связаны популяционные проблемы вакцинации. Ввиду сложности подбора индивидуальной дозы вакцинного препарата, применяют те дозы, способы и формы его введения, которые обеспечивают наибольший процент положительных реакций в популяции в целом. *Считается, что для предотвращения или прекращения эпидемического процесса необходимо, чтобы иммунитетом в коллективе обладали 95 % привитых.*

***Специфичностью** называют способность антигена индуцировать иммунный ответ к строго определенной антигенной детерминанте.* Это свойство обусловлено особенностями эффекторных реакций иммунного ответа – необходима комплементарность рецепторного аппарата иммунокомпетентной клетки к конкретной антигенной детерминанте. Таким образом, специфичность антигена определяется свойствами составляющих его детерминант. Организм на антигенное раздражение всегда отвечает поликлональным иммунным ответом.

Отдельным критерием классификации является направленность активации и обеспеченность иммунного реагирования в ответ на внедрение антигена. В зависимости от физико-химических свойств вещества, условий его внедрения, характера реакции и реактивности макроорганизма различают ***иммуногены, толерогены и аллергены.***

Иммуногены при попадании в организм способны индуцировать продуктивную реакцию иммунной системы, которая заканчивается выработкой факторов иммунитета.

Толерогены являются полной противоположностью иммуногенам. При взаимодействии с системой иммунитета они вызывают включение альтернативных механизмов, приводящих к формированию ***иммунологической толерантности*** или неотвечаемости на эпитопы данного толерогена.

Аллерген, в отличие от иммуногена, формирует патологическую реакцию организма в виде ***гиперчувствительности немедленного*** или ***замедленного типа***. По своим свойствам аллерген не отличается от иммуногена.

■ "Формула" иммунного ответа.

Иммунитет – это особое биологическое свойство многоклеточных организмов, в норме предназначенное для защиты от инфекционных и других патогенов, способных при попадании во внутреннюю среду вступать в прочные связи с клетками и межклеточным веществом. Носителями этого свойства являются специализированные клетки – лимфоциты, обладающие способностью распознавать множество разнообразных молекулярных объектов. Распознавание есть физическое связывание, после которого лимфоцит индуцирует и мобилизует как собственные, так и общевоспалительные механизмы деструкции поврежденных патогеном тканей, после чего наступает их элиминация из организма.

Таким образом:

иммунитет = распознавание + деструкция поврежденных тканей.

До того, как будет возможно распознавание антигена лимфоцитом, происходят процессы, обуславливающие саму возможность распознавания. Это процессы доиммунных воспалительных реакций в тканях – сосудистые реакции, реакции клеток покровных тканей или тканей ворот проникновения, реакции лейкоцитов крови общевоспалительного назначения (нейтрофилов, моноцитов, базофилов, тучных клеток, эозинофилов).

В результате любого правильного, ***нормального***, иммунного ответа происходит деструкция, т.е. ***альтерация*** собственных пораженных клеток. Альтерация всегда сопровождается сосудистыми реакциями, направленными на тампонаду или рассасывание

очага, активным действием клеточных и внеклеточных ферментативных деструктивных систем, что и называют термином "**воспаление**".

Из этого следует, что иммунная система опирается в своем функционировании на другие системы клеток и тканей своего организма. **Иммунный ответ в норме обязательно и начинается и заканчивается воспалением.**

Доиммунное воспаление организуют эпителиальные и соединительнотканые клетки покровных тканей (кератиноциты, фагоциты и макрофаги, тучные клетки), активируемые белками комплемента, которые сами активируются контактом с патогеном.

Иммунное воспаление организуют лимфоциты, распознавшие свой антиген.

Деструкция осуществляется вовлеченными в процесс лейкоцитами – всеми их разновидностями. Разные типы лимфоцитов имеют в качестве партнеров разные типы лейкоцитов.

Если количество антигена относительно невелико, то его деструкция и элиминация проходят под порогом чувствительности анализаторов и организм не чувствует клинических признаков воспаления. Если же количество распознаваемого и удаляемого антигена велико, то организм чувствует все классические признаки воспаления – **rubor, tumor, calor, dolor et functio lesae** (боль, отек, температура, покраснение, нарушение функций). Так же с выраженными воспалительными признаками проходит иммунный ответ на любое количество антигена, но при нарушенных пропорциях или неправильном качестве компонентов иммунной системы, что наблюдается при аллергических и истинных аутоиммунных заболеваниях.

■ Органы, ткани и клетки иммунной системы.

Анатомический синоним иммунной системы – **лимфоидная система**. Понять устройство и функционирование иммунной системы можно, только проследив конкретные взаимосвязи лимфоидной системы с другими системами организма. Эти системы, в особенности система клеток крови и кровеносных сосудов – ближайшие партнеры, на которых в своей работе опирается система лимфоцитарного иммунитета. Более того, гистогенетически собственно лимфоциты – компонент системы крови, они происходят из общей для всех клеток крови стволовой кроветворной клетки – СКК.

В организме взрослого человека содержится около 10^{13} лимфоцитов, т.е. примерно каждая 10-я клетка тела – лимфоцит.

Анатомо-физиологический принцип устройства иммунной системы – органно-циркуляторный. Это значит, что есть ряд специализированных органов с организованной внутренней структурой. При этом лимфоциты не сидят в лимфоидных органах постоянно, а интенсивно рециркулируют между лимфоидными органами и нелимфоидными тканями через лимфатические сосуды и кровь: **через один лимфатический узел в час проходит $\approx 10^9$ лимфоцитов.** Вместе с тем, из общего количества лимфоцитов организма в каждый момент времени в крови находится только 0,2 – 2,0 %. Миграция лимфоцитов из крови в ткани и из тканей в кровь происходит сквозь стенку сосудов, и механизм этой миграции включает в себя специфические взаимодействия определенных молекул на мембране лимфоцита с определенными молекулами на мембране клеток эндотелия сосудов. Такие молекулы называют **адгезинами, селектинами, интегринами, homing-рецепторами.**

Процесс миграции лимфоцитов, несмотря на свою высокую интенсивность, конечно же, не носит характер случайного передвижения, а строго и тонко регулируется экспрессией ряда факторов, зависящих от местных тканевых и системных физиологических задач организма. В результате в каждой ткани, в каждом органе имеется свой особый субпопуляционный состав лимфоцитов и их клеток-партнеров по иммунному ответу.

Анатомо-физиологически выделяют следующие органы и ткани иммунной системы:

1. *Кроветворный костный мозг* – центральный орган всего кроветворения, место обитания пула стволовых кроветворных клеток.

Инкапсулированные органы.

2. *Тимус.*
3. *Селезенка.*
4. *Лимфатические узлы.*

*Неинкапсулированная лимфоидная ткань
слизистых оболочек.*

5. *Лимфоидная ткань, ассоциированная с желудочно-кишечным трактом (GALT)* – миндалины, аденоиды, аппендикс, пейеровы бляшки и особая субпопуляция внутриэпителиальных лимфоцитов слизистой оболочки кишечника (IEL).
6. *Лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами и бронхиолами (BALT).*
7. *Лимфоидная ткань других слизистых оболочек (MALT).*
8. *Особые субпопуляции лимфоцитов в печени*, которые в качестве лимфоидного барьера обслуживают кровь воротной вены, несущей все внешние, всосавшиеся в кишечнике вещества.
9. *Лимфоидная подсистема кожи*, включающая субпопуляцию особых диссеминированных внутриэпителиальных лимфоцитов кожи и регионарные лимфатические узлы и сосуды лимфодренажа.
10. *Периферическая кровь* – транспортно-коммуникационный компонент, в том числе и иммунной системы.

Кроветворный костный мозг и тимус являются центральными органами иммунной системы, т.к. именно на их территории происходит сложный процесс – *лимфопоэз – дифференцировка лимфоцитов из стволовой кроветворной клетки до зрелого неиммунного лимфоцита.*

Костный мозг.

В костном мозге происходит дифференцировка всех лейкоцитов крови. Но в отличие от лимфоцитов после выхода из костного мозга в периферические ткани лейкоциты в норме уже никогда не будут пролиферировать, а лишь будут активированы к выполнению своих предопределенных функций.

Строма костного мозга поддерживает пролиферацию и дифференцировку эритроцитарного (эритроциты), миелоидного (лейкоциты) и мегакариоцитарного ростков кроветворения. На территории костного мозга из стволовой кроветворной клетки образуется общая клетка-предшественник всех лимфоцитов, из которой также на территории костного мозга проходят поэт трех из четырех ее потомков: В₂-лимфоциты, НК (нормальные киллеры) и DC (дендритные клетки). Четвертый потомок, коммитированный (запрограммированный) к дифференцировке в Т-лимфоциты, мигрирует для прохождения дальнейшего поэза из костного мозга в тимус, и какая-то часть – в слизистые оболочки, в основном ЖКТ.

Зрелые неиммунные (наивные, девственные) лимфоциты локализуются в периферических лимфоидных органах и циркулируют между ними через кровь. В периферических лимфоидных органах зрелые неиммунные лимфоциты вступают в контакт с антигенпрезентирующими (антигенпредставляющими) клетками. Если антигенраспознающий рецептор лимфоцита связывает комплементарный антиген на территории периферических лимфоидных органов, где создаются все необходимые условия для начала развития иммунного ответа, то лимфоцит вступает на путь додифференцировки в режиме иммунного ответа и начинает *пролиферацию* и *продукцию*

эффекторных молекул (цитокины, перфорин, гранзимы и др. в зависимости от субпопуляции лимфоцита). После распознавания антигена дифференцировку лимфоцитов на периферии называют **иммуногенезом**. Этот процесс включает обязательную пролиферацию клонов лимфоцитов, распознающих антиген, и развитие клонов *иммунных* или *эффекторных (вооруженных) лимфоцитов*. Именно они распознают антиген и организуют деструкцию различных периферических тканей организма, где этот антиген присутствует.

Таблица 1.

Цитологическая формула крови в норме.

Тип клеток	%	Число клеток в 1 мкл
Все лейкоциты	100	4 300 – 9 200
Нейтрофилы	45 – 70	2 000 – 5 800
Моноциты	3 – 11	90 – 600
Эозинофилы	0 – 5	0 – 300
Базофилы	0 – 1	0 – 65
Лимфоциты	17 – 41	1 200 – 3 000
Тромбоциты	□	200 000 – 300 000
Эритроциты	□	4 000 000 – 5 000 000

Собственно *иммуноциты* – это все варианты лимфоцитов – Т, В, НК. Клетки, непосредственные сотрудники лимфоцитов – все варианты лейкоцитов – дендритные клетки (DC), нейтрофилы, моноциты/макрофаги, эозинофилы, базофилы, тучные клетки. И даже эритроциты вносят свой вклад в деструктивное завершение иммунного ответа – транспортируя иммунные комплексы антиген/антитело/комплемент в печень и селезенку для фагоцитоза, деструкции и элиминации.

Существуют *субпопуляции лимфоцитов с "промежуточными" свойствами* неклонотипных доиммунных механизмов резистентности и клонотипных лимфоцитов с большим разнообразием рецепторов для антигенов:

- *НК (нормальные киллеры) – лимфоциты, у которых нет рецепторов, кодируемых перестроенной ДНК, но есть особые рецепторы, распознающие МНС-I;*
- *T_{γδ} внутриэпителиальные лимфоциты с перестроенными генами антигенных T-рецепторов, но ограниченного разнообразия;*
- *В-1-лимфоциты, локализованные в брюшной и плевральной полостях с перестроенными генами антигенных В-рецепторов, но ограниченного разнообразия, с широкой перекрестной реактивностью к микробным антигенам.*

Названные популяции не пролиферируют после связывания антигена (т.е. не происходит экспансии клонов), но в них сразу индуцируется продукция эффекторных молекул. Ответ не слишком специфичен, но наступает быстрее, чем истинный лимфоцитарный, иммунологической памяти не остается.

Дифференцировка всех клеток крови, или **гемопоз**, в раннем эмбриогенезе млекопитающих начинается в кровяных отростках мезодермы, затем перемещается в печень, селезенку и костный мозг эмбриона. После рождения гемопоз поддерживается в течение всей жизни в костном мозге плоских костей – грудине, ребрах, крыльях подвздошной кости, костях черепа и в позвонках. Все клетки крови происходят из общей

клетки-предшественницы – **стволовой кроветворной клетки (СКК)**. Относительно состояния пула СКК существует две гипотезы. Одна из них предполагает, что популяция стволовых клеток делится в течение всей жизни. Другая – считает, что у взрослых организмов пул истинно стволовых клеток не пополняется за счет их пролиферации, а только расходуется в течение всей жизни на гемопоэз. Пролиферируют уже коммитированные потомки СКК на определенных этапах своей дифференцировки.

Если за истину принять вторую гипотезу, то можно сделать один важнейший рабочий вывод: **следует быть крайне осторожным с терапевтическими вмешательствами, способными несоразмерно стимулировать гемопоэз или отдельные его ростки, чтобы не израсходовать досрочно "золотой запас" СКК.**

Помимо клеток, в иммунологический процесс вовлечены растворимые молекулы – **гуморальные факторы**. Это **антитела** – продукты В-лимфоцитов и **цитокины** – растворимые медиаторы межклеточных взаимодействий.

Цитокины – это та молекулярная материя, посредством которой лимфоцитарный иммунитет интегрирован в организм в целом. Это молекулы, секретируемые клетками во внеклеточную среду с целью воздействовать на другие клетки или на себя же и подать сигнал к запуску тех или иных процессов в клетках-мишенях. Цитокины – молекулярный язык локального близкодействующего межклеточного взаимодействия, наряду с нейромедиаторами и гормонами – молекулярными механизмами дистантного действия.

Тимус.

Тимус – специализированный лимфоидный орган, в котором проходит лимфопоэз бо'льшая часть Т-лимфоцитов организма. Аббревиатура "Т" происходит от слова "тимусзависимый".

Тимус расположен в переднем верхнем средостении, за грудиной, над сердцем. Состоит из двух больших долей, которые фрагментированы на множество долек, разделенных фиброзными перегородками. Эти дольки и являются структурными единицами строения тимуса. В каждой из них различимы две гистологические зоны: по периферии – **корковая**, в центре – **медуллярная**. Строма тимуса эпителиальная. Особенность тимуса в том, что эпителий разных его зон происходит от разных зародышевых листков: корковый – эктодермальный, мозговой – энтодермальный. Кроме прочего, тимус содержит необычные **миоидные** клетки, которые содержат белки, характерные для мышечных клеток (актин, миозин).

Эпителиальные клетки тимуса продуцируют цитокины IL-1, 3, 6, 7, LIF (лейкоцитингибирующий фактор), GM-CSF (колониестимулирующий фактор). На клетках эпителия тимуса экспрессированы молекулы адгезии LFA-3 (антигены лейкоцитов, ассоциированные с функциями) и ICAM-1 (молекулы межклеточной адгезии), которые комплементарны молекулам адгезии на тимоцитах – соответственно CD2 (антигены кластеров дифференцировки клеток) и LFA-1 (антигены лейкоцитов, ассоциированные с функциями).

Клетки мезодермального или костномозгового происхождения в тимусе представлены тимоцитами (это лимфоциты тимуса), дендритными клетками (DC) тимуса и макрофагами.

В периферические лимфоидные органы выходит около 10^6 зрелых неиммунных Т-лимфоцитов, т.е. менее 1 % общего числа тимоцитов. Остальные, запрограммированные на гибель тимоциты, еще живыми уходят из тимуса, напрямую попадают в специализированные органы (печень, селезенка, кишечник), погибают по механизму апоптоза и устраняются макрофагами.

Тимус интенсивно васкуляризован. Стенки его капилляров и венул – это гематотимический барьер на входе в тимус и выходе из него.

От других лимфоидных органов тимус отличает особая постнатальная динамика его морфогенеза в зависимости от возраста. К моменту рождения тимус массой 10 – 15 г полностью сформирован. Он густо заселен лимфоцитами (timoцитами) в течение всего детства и до момента полового созревания. Окончательно он созревает к пятилетнему возрасту, а максимального размера – 30 – 40 г, достигает к 10 – 12 годам. После пубертатного периода тимус начинает сморщиваться и уменьшаться в размерах, происходит замещение лимфоидной ткани жировой и соединительной. Интересно, что тимэктомия у взрослых не приводит к серьезным дефектам в иммунитете, как если бы в детстве и подростковом возрасте был создан необходимый и достаточный пул периферических Т-лимфоцитов на всю оставшуюся жизнь.

Лимфатические узлы.

Лимфатические узлы – это множественные, симметрично расположенные по телу, инкапсулированные периферические лимфоидные органы бобовидной формы, размером в норме от 0,5 до 1,5 см в длину. Расположены регионарно и называются в соответствии с частью тела, которую они обслуживают: околоушные, заднешейные, подмышечные, подколенные, паховые, брыжеечные и т.д. Всего в организме человека насчитывается до 1000 лимфоузлов. Они через афферентные лимфатические сосуды (несколько на один узел) дренируют тканевую жидкость из всех барьерных тканей. Через лимфоузел проходит в среднем около 10^9 лимфоцитов в час.

Лимфатический узел имеет **корковую** и **медуллярную** зоны. **Корковая** – разделена трабекулами на радиальные сектора. В этой зоне находятся **лимфоидные фолликулы – В-лимфоцитарная зона**. Строма фолликулов содержит уникальные фолликулярные дендритные клетки (FDC), являющиеся тем особым микроокружением, на котором происходят уникальный для В-лимфоцитов процесс соматического гипермутагенеза вариабельных сегментов генов иммуноглобулинов и отбор наиболее аффинных вариантов антител.

В **паракортикальной зоне** лимфатического узла локализованы Т-лимфоциты и посткапиллярные венулы, через которые происходит миграция лимфоцитов из крови в лимфатический узел. Это **Т-зависимая зона**. В этой зоне содержится много интердигитальных дендритных клеток, отличающихся от фолликулярных дендритных клеток.

Интердигитальные дендритные клетки костномозгового происхождения, мигрировавшие в узел с тканевой жидкостью по лимфатическим сосудам из покровных тканей (в коже эти клетки называют **клетками Лангерганса** или **белыми отростчатыми эпидермоцитами**), и являются антигенпрезентирующими для Т-лимфоцитов.

Под паракортикальной зоной расположены **медуллярные тяжи**, в которых много макрофагов, и, если узел находится в состоянии активного иммунного ответа, в медуллярных тяжах можно видеть плазматические клетки.

Селезенка.

Селезенка – **лимфоцитарная таможня для антигенов**, попавших в системную циркуляцию в кровь и сорбированных на эритроцитах, а также состарившихся эритроцитов. Селезенку еще называют **"кладбищем" эритроцитов**.

Это относительно большой непарный орган, расположенный в левой подвздошной области, со средней массой у взрослого человека около 150 г.

Лимфоидную ткань селезенки называют **белой пульпой**, в которой лимфоциты селезенки локализованы вокруг артериол в виде так называемых **periартериоллярных**

муфта. Т-зависимая зона муфты непосредственно окружает артериолу. В-клеточные фолликулы расположены ближе к краю муфты. Артериолы впадают в синусоиды, – это уже **красная пульпа** – которые заканчиваются венулами. Венулы собираются в селезеночную вену, несущую кровь в **v.portae** (портальную вену печени).

В строме селезенки обнаруживаются макрофаги и ретикулярные дендритные клетки.

Печень.

Печень и лимфоциты печени попали в поле зрения пристального изучения иммунологами только в последние годы. Не в каждом даже современном учебнике печень упоминается в списке органов и тканей иммунной системы. Но у этого органа есть свои особые функции в иммунитете, жизненно важные для организма. Печень – солидный орган с уникальной гистологической архитектурой.

Об **уникальной функции печени** в иммунной системе организма свидетельствуют следующие факты:

- **в эмбриональном периоде развития печень является мощным органом кроветворения и лимфопоэза;**
- **аллогенные трансплантаты печени не отторгаются или почти не отторгаются (по крайней мере, не требуют столь жесткой иммуносупрессивной химиотерапии);**
- **толерантность на вводимые перорально антигены можно индуцировать только при нормальном физиологическом кровоснабжении печени;**
- **печень синтезирует белки острой фазы – С-реактивный протеин и маннансвязывающий лектин, которые являются растворимыми рецепторами, непосредственно связывающими микробные продукты;**
- **печень синтезирует белки системы комплемента, в том числе C1. При этом, C1q тоже непосредственно связывает бактериальные продукты и инициирует активацию всей системы комплемента. Без такой активации невозможен адекватный гуморальный иммунный ответ в виде синтеза антител в В-лимфоцитах;**
- **в печени содержатся собственные субпопуляции лимфоцитов, в том числе уникальные лимфоциты, сочетающие в себе признаки Т- и NK-лимфоцитов;**
- **лимфоидная система печени, кроме лимфоцитов, представляет собой еще анатомический субстрат циркуляции лимфы – пространства Диссе. Лимфоток в печени составляет не менее 15 – 20 % всего лимфотока в организме (т.е. больше, чем в любом другом органе). На 1 г ткани печени приходится от 2 до 15 × 10⁶ лимфоцитов.**

Лимфоциты печени обеспечивают постоянное поддержание иммунологической толерантности к пищевым веществам и иммунная система, таким образом, не тратит себя на ежедневные иммунные ответы на пищу. Конечно, в какой-то мере иммунные ответы на пероральные вещества есть, но они более выражены при патологии в ЖКТ или при аллергической патологии, но не в норме.

Неинкапсулированная лимфоидная ткань.

Неинкапсулированная лимфоидная ткань слизистых оболочек – это глоточное лимфоидное кольцо Пирогова, пейеровы бляшки тонкой кишки, лимфоидные фолликулы аппендикса, лимфоидная ткань слизистых оболочек бронхов и бронхиол, слизистых оболочек мочеполовой системы и всех остальных слизистых оболочек.

В качестве общего примера можно рассмотреть строение пейеровой бляшки.

Пейеровы бляшки (по новой номенклатуре – **групповые лимфатические фолликулы**) располагаются в **lamina propria** тонкой кишки. Основная масса лимфоцитов бляшки – это

В-клеточный фолликул с зародышевым центром. Т-клеточные зоны окружают фолликул ближе к слою энтероцитов. В-лимфоциты составляют 50 – 70 % , Т-лимфоциты – 10 – 30 % всех клеток пейеровой бляшки. Основная функциональная нагрузка пейеровых бляшек – поддержание иммуногенеза В-лимфоцитов и их дифференцировка в плазмочиты, продуцирующие антитела – иммуноглобулины секреторных классов А и Е. Продукция IgА в слизистой оболочке кишки составляет более 70 % общей ежедневной продукции иммуноглобулинов в организме: у взрослого человека около 3 г IgА каждый день. Более 90 % всего синтезируемого организмом IgЕ, тоже экскретируется через слизистую оболочку кишки.

Организованная лимфоидная ткань слизистых оболочек, пусть даже и без капсул, это не единственное место пребывания лимфоцитов в слизистых оболочках. Есть еще лимфоциты, и их немало, диссеминированные по одному среди эпителиальных клеток. Их назвали *внутриэпителиальными лимфоцитами – IEL*. Это Т-лимфоциты с экспрессированной на поверхности особой молекулой, обеспечивающей адгезивность на энтероцитах.

Таким образом, вполне оправдано понятие *тканевой* или *местной иммунной подсистемы слизистых оболочек*, так же как печени и кожи.

В каждой ткани популяции лимфоцитов имеют свои особенности. Более того, чтобы лимфоциту мигрировать в определенную ткань, ему необходимо экспрессировать на своей мембране специфический *homing-рецептор*, чем определить место приписки лимфоцита.

■ Доиммунные биологические механизмы резистентности.

Любой живой организм превращает компоненты внешней среды "в себя", т.е. в свою индивидуальную материю путем биохимического пищеварения. Своими литическими ферментами (протеазы, гидролазы), а также биохимическими окислителями (перекисными и оксидазотными радикалами) особь расщепляет чужое органическое вещество до мелких метаболитов и использует их в реакциях синтеза своего органического вещества, а лишнее, в виде шлаков, выводится во внешнюю среду.

Так же ферменты и окислительные радикалы расщепляют проникшие в организм инфекционные микроорганизмы. Но если для трофических функций существует система пищеварения, то для расщепления и окисления инфекционных микроорганизмов у многоклеточных эволюционно возникли особые дифференцированные клетки – фагоциты (макрофаги и нейтрофилы), и определенные растворимые белки сыворотки крови и тканевых жидкостей – система комплемента, лизоцим и др.

Первичные рецепторы для патогенов – PRR и TOLL.

Новая концепция иммунологии рассматривает защиту от инфекций более системно (в пределах индивидуального организма) и более эволюционно (с позиций родства всех форм жизни на Земле).

Лимфоцитарный иммунный ответ начинает бороться с инфекцией не раньше чем через 7 – 8 дней от момента проникновения патогена в организм. Но в течение этого времени микробы не способны беспрепятственно размножаться на территории организма. Им противостоят биологические механизмы доиммунной защиты (покровные ткани, сосудистые реакции, бактерицидные и бактериосвязывающие гуморальные компоненты секретов и сыворотки, фагоцитирующие клетки). Следовательно, клетки-носители и растворимые факторы доиммунной защиты от инфекций распознают факт проникновения патогена в организм днями раньше, чем лимфоциты.

По сравнению с многочисленностью окружающих микробов, инфекционных заболеваний у млекопитающих мало. Очевидно, что большую часть микробов инактивируют именно доиммунные механизмы резистентности, не позволяя процессу развиваться до иммунного воспаления с участием лимфоцитов. Только те инфекции, и только в тех инфицирующих дозах, с которыми не справляются доиммунные механизмы, провоцируют лимфоцитарную реакцию. Причем клетки доиммунной резистентности подают антиген лимфоцитам в прямом смысле *"в"* и *"на"* своем теле и секретируют ряд биологически активных веществ – *цитокинов доиммунного воспаления*. Среди последних крайне важны *хемокины*, которые сигнализируют лимфоцитам, что пора начинать иммунный ответ и какой именно характер он должен иметь. Лимфоциты не самодостаточны для начала иммунного ответа.

Без процессов доиммунного воспаления правильного (а может быть и никакого) лимфоцитарного иммунного ответа in vivo не бывает.

Факт комплементарного взаимодействия рецептора лимфоцита для антигена с лигандом еще не достаточен для того, чтобы лимфоцит начал иммунный ответ на уничтожение. Ведь в тканях организма выживают только те лимфоциты, рецепторы которых способны и распознают те или иные молекулярные структуры своих собственных тканей. Однако деструктивного ответа против собственных тканей в норме лимфоциты не развивают. Лимфоциту необходима информация (причем, значительная по объему) о патогенности лиганда, которую он получает от клеток, осуществляющих доиммунное воспаление в очаге повреждения (проникновения).

На сегодня известно два типа рецепторов, обеспечивающих информирование организма о проникновении патогена.

Первый тип – растворимые рецепторы для патогенов – C1q комплемента, ЛПС-связывающий протеин, маннансвязывающий лектин, С-реактивный протеин (СРП). Эти белки жидких сред организма непосредственно связывают, т.е. распознают микробные продукты.

Второй тип – рецепторы, встроенные во внешнюю мембрану дендритных клеток и макрофагов. Они получили название *TOLL* и *TOLL-подобных (TLR)* рецепторов. Какие-то из мембранных рецепторов сами непосредственно связывают продукты патогенов. Другие же (TOLL-подобные) работают в мембране кооперативно с другими рецепторами и только обеспечивают проведение сигналов о патогенах в клетку.

Очевидно, что именно рецепторы, непосредственно связывающие микробов и их растворимые продукты, являются носителями эволюционной памяти многоклеточных о том, что "не свое есть чужое!". На поверхности, вероятно, всех микроорганизмов присутствуют повторяющиеся молекулярные углеводные и липидные структуры. В подавляющем большинстве случаев таких структур нет на клетках организма-хозяина. Следовательно, по ним можно распознать микробные клетки. Было даже введено понятие *PRR (pattern recognition receptors)* – *"узор" распознающий рецептор*.

В настоящее время TOLL-рецепторы понимают как древний сигнальный путь защитного назначения, имеющийся у всех многоклеточных организмов, включая растения, беспозвоночных и позвоночных животных.

Система комплемента.

Комплемент был открыт как нечто, дополняющее антитела в процессах лизиса и фагоцитоза бактерий. В дальнейшем выяснилось, что *комплемент – это целая система сывороточных белков и нескольких белков клеточных мембран*. Девять первых открытых белков системы комплемента обозначили буквой "С" с цифрой: C1, C2, C3, C4, C5, C6,

C7, C8, C9. На сегодня вместе с ингибиторами и регуляторами насчитывается 30 компонентов системы комплемента.

В процессе реализации своей биологической активности первые пять белков комплемента расщепляются в определенной последовательности на активные действующие продукты. Эти продукты обозначают буквой "C" с номером и малой латинской буквой: C1q, C5a, C2b. Букву "b" приписывают большему по размеру фрагменту, букву "a" – меньшему.

Часть из них являются ферментами протеазами, другая часть выполняет следующие функции: связывание с микроорганизмами и мембранами клеток, связывание с комплексами антиген-антитело, активация тучных клеток и, следовательно, сосудистых реакций воспаления, перфорация мембран бактериальных клеток.

Компоненты комплемента, которые в активной форме являются протеазами и, как с субстратами, работают с другими компонентами комплемента, называют конвертазами с обозначением объекта конверсии (т.е. превращения). Например, C3-конвертазы – это протеазы, способные расщеплять белок C3 на компоненты C3a и C3b.

В норме, когда внутренняя среда организма стерильна и нет патологического распада собственных тканей, система комплемента находится в неактивном состоянии, т.е. уровень спонтанной активации невысок. Биологическая потребность в компонентах системы комплемента возникает при появлении во внутренней среде определенных раздражителей, а именно микробных продуктов.

Известно **3 пути активации системы комплемента:**

- классический;*
- альтернативный;*
- лектиновый.*

Альтернативный путь активации инициируется непосредственно клетками микроорганизмов.

Поскольку данный механизм начинает реализовываться с C3 компонента комплемента, следует отметить, что из всех белков системы комплемента в сыворотке крови больше всего именно C3, концентрация которого в норме составляет 1,2 мг/мл. Кроме того, всегда в сыворотке крови имеется небольшой, но значимый уровень спонтанного расщепления C3 белка с образованием C3b и C3a. Компонент C3b способен ковалентно связываться с поверхностными молекулами не всех, но некоторых микроорганизмов. Для C3b есть рецепторы на фагоцитах, и C3b, таким образом, является самым энергичным опсоином в системе комплемента.

Но, кроме того, все тот же C3b, связанный с поверхностью микробных клеток, активирует другие компоненты системы следующим образом: C3b связывает компонент фактор В, который, будучи связанным, становится субстратом для другого компонента – сывороточной сериновой протеазы – фактора D. Эта протеаза расщепляет белок В на фрагменты Ba и Bb, из которых фрагмент Bb является активной протеазой. Он остается связанным с C3b на поверхности микроба, образуя ***активный комплекс C3b/Bb, который по функциональной активности есть C3-конвертаза – самая значимая при альтернативном пути активации системы комплемента.*** В сыворотке крови млекопитающих присутствует белок, стабилизирующий комплекс C3b/Bb – это пропердин, или фактор Р. Следует учесть, что комплекс C3b/Bb является структурным и функциональным гомологом главной C3-конвертазы классического пути – C4b/C2b.

В результате нарабатывается большое количество C3b, который выполняет противомикробную работу. Но, кроме описанной выше функции опсонизации для фагоцитоза, комплекс C3b/Bb является активной C5-конвертазой, т.е. расщепляет компонент C5 до фрагментов C5a и C5b.

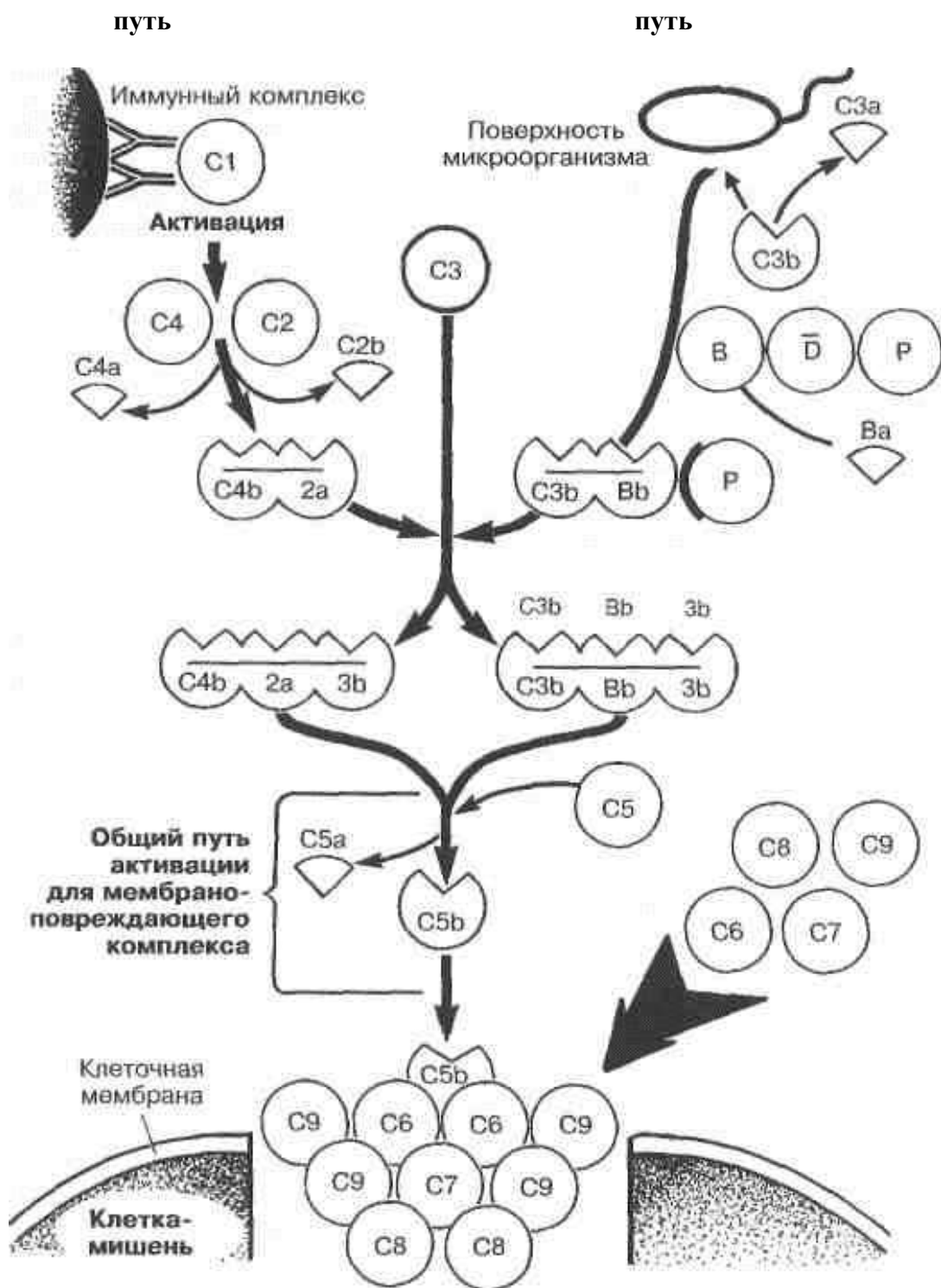


Рис. 1. Активация системы комплемента.

Малые фрагменты C5a (самый сильный) и C3a являются медиаторами воспалительной реакции, т.е. создают условия для экстравазации из сосудов в очаг жидкости и клеток крови. Эти фрагменты комплемента называют *анафилатоксинами* комплемента.

С C5b начинается реакция белков комплемента C6, C7, C8 и C9, завершающаяся формированием не спадающихся пор в мембране микробных клеток (перфорация мембраны) и, как следствие, лизисом микробных клеток.

Одна молекула C5b связывает одну молекулу C6, образовавшийся комплекс C5b/C6 присоединяет одну молекулу C7. Через гидрофобный домен комплекс C5b/C6/C7 встраивается в фосфолипидный бислой мембраны микробной клетки. Затем уже к этому комплексу пристраивается белок C8, фрагмент которого C8 α катализирует полимеризацию от 10 до 16 молекул C9. Этот полимер и формирует не спадающую пору в мембране диаметром около 10 нм.

Результат этих реакций на молекулярном уровне называют *комплексом атаки на мембрану – МАС*.

Этот, на первый взгляд мощный, деструктивный механизм имеет ограниченные возможности в реальной защите организма от инфекций.

Классический путь активации комплемента инициируется комплексами антиген-антитело.

На молекулах IgM, IgG3 и в меньшей степени IgG1 имеются специальные рецепторно-активные места, которые после формирования комплекса антиген-антитело способны связывать C1 компонент комплемента, а именно его субкомпонент C1q. Особенность молекулы C1 в том, что состоит он из 8 субъединиц, из которых шесть – C1q, и по одной C1r и C1s. Реакция связывания C1q с иммуноглобулинами не происходит в растворе, а только на твердой фазе – на поверхности микробных клеток.

Каждая субъединица C1q вступает в связь с одним Fc-участком молекулы иммуноглобулина, т.е. лабильная часть иммуноглобулина в активации системы комплемента участия не принимает. Активация молекулы C1 требует связывания более двух активных центров субъединиц C1q.

В активированной молекуле C1 ферментом протеазой является C1r, которая отщепляя C1s, активирует ее как сериновую протеазу. Протеаза C1s расщепляет C4 и C2 компоненты системы.

C4b ковалентно связывается с поверхностью патогенных микробных клеток (важно, что не с собственными симбионтами) и там присоединяет к себе C2. В связанном состоянии C2 той же C1s-протеазой расщепляется на а и b фрагменты. Большие фрагменты C4b и C2b соединяются и становятся активной главной C3-конвертазой классического пути – комплексом C4b/C2b (гомолог C3b/Bb альтернативного пути). Протеазной активностью в этом комплексе обладает C2b-фрагмент, который и нарабатывает большие количества C3b.

Дальнейшие процессы по механизму совпадают с процессами альтернативного пути активации системы комплемента.

Классический и альтернативный пути активации системы комплемента не подменяют друг друга, а действуют параллельно, дополняя и усиливая друг друга.

Лектиновый путь активации комплемента инициируется связыванием нормального маннансвязывающего лектина сыворотки крови (MBL) с углеводами поверхностных структур микробных клеток, а именно с остатками маннозы.

Аналогично C1s-фрагменту классического пути маннансвязывающий лектин (MBL) катализирует активационное расщепление C4 компонента комплемента. Дальнейшие реакции активации идут по классическому пути.

Сложная каскадная реакция активации комплемента происходит с участием ионов Ca²⁺ и Mg²⁺.

Белки острой фазы.

Белками острой фазы называют несколько белков сыворотки крови, концентрация которых значительно возрастает при патологических процессах, затрагивающих организм

в целом. К белкам этой группы относят: фибриноген, С-реактивный протеин (СРП), маннансвязывающий лектин (МСЛ или MBL).

Главное анатомическое место синтеза белков острой фазы – печень.

Биохимическим сигналом для повышения синтеза белков острой фазы служит появление в системной циркуляции цитокинов доиммунного воспаления – IL-1, IL-6, и опосредованно TNFα (фактор некроза опухолей).

Значительное количество этих белков появляется в крови в течение первых двух дней развития острого процесса, когда специфических антител еще нет, и появляются они лишь через 5 – 7 дней. В этот ранний период СРП и МСЛ связывают широкий спектр микробов и опсонизируют их для фагоцитоза или лизиса с участием комплемента. Это означает, что СРП и МСЛ являются растворимыми "узор" распознающими рецепторами (PRR), распознающими патогенов во внутренней среде.

Растворимые белки, способные одной своей стороной связать микроб, а второй – специальный рецептор к себе на клетке-фагоците, называют опсонинами.

Явление, при котором связывание микроба в комплекс с неким растворимым белком обеспечивает возможность поглощения этого микроба клеткой-фагоцитом, называют опсонизацией (лат. *opsonen* – делающий вкусным).

С-реактивный протеин (СРП), в силу своих биохимических свойств, способен связать ряд бактерий и осуществить два действия:

первое – опсонизировать бактерии для фагоцитоза;

второе – активировать каскад реакций комплемента, связав надлежащим образом компонент C1q – первый инициирующий компонент классического пути активации.

Таким образом, не будучи иммуноглобулином, по разрушающим микроб эффекторным механизмам СРП действует отчасти аналогично антителам. Разница в том, что этот белок не вариабелен и способен связывать большое, но ограниченное число патогенов. Кроме того, в молекуле C1q для СРП имеется другой связывающий центр, нежели для иммуноглобулинов, но каскад реакций комплемента запускается тот же самый.

Маннансвязывающий лектин (МСЛ или MBL) – кальцийзависимый сахарсвязывающий протеин. Лектинами называют те белки, которые способны с высокой аффинностью связывать углеводы.

МСЛ связывает остатки маннозы, которые экспонированы на поверхности многих микробных клеток, но экранированы в поверхностных углеводах клеток млекопитающих. Характерно, что МСЛ опсонизирует микробные клетки для фагоцитоза моноцитами, которые в отличие от более зрелых макрофагов еще не экспрессируют собственных рецепторов для маннозы.

Другой, не менее важной функцией МСЛ, является то, что связав микробную клетку МСЛ приобретает способность (аналогично C1q) активировать протеазы, производящие активационное расщепление C4 и C2, что инициирует каскад комплемента. Это и есть лектиновый путь активации комплемента.

Как не удивительно, но, не имея гомологии в аминокислотной последовательности, по вторичной структуре и по функции МСЛ похож на C1q.

Лизоцим.

Особая роль в естественной резистентности организма принадлежит лизоциму.

Лизоцим представляет собой термостабильный белок типа муколитического фермента – протеолитический фермент мурамидаза с мол. массой 14 – 16 кДа. Содержится в тканевых жидкостях животных и человека – слезная жидкость, слюна, перитонеальная жидкость, лимфа, сыворотка крови, материнское молоко, сперма,

урогенитальный тракт, на слизистых дыхательных путей и ЖКТ, в мозге. Отсутствует лизоцим только лишь в спинномозговой жидкости и передней камере глаза.

В сутки синтезируется несколько десятков граммов лизоцима. Фермент продуцируется всеми фагоцитирующими клетками.

Вызывает лизис значительного числа сапрофитных бактерий, оказывая менее выраженное действие в отношении ряда патогенных бактерий. Противовирусной активностью не обладает. Механизм бактериолитического действия лизоцима состоит в гидролизе связей между М-ацетилмуравовой кислотой и N-ацетилглюкозамином в полисахаридных цепях пептидогликанового слоя клеточной стенки бактерий. Это приводит к изменению ее проницаемости, диффузии клеточного содержимого в окружающую среду и гибели клетки, кроме того, способствует фагоцитозу поврежденных клеток бактерий.

Нарушение синтеза лизоцима ведет к снижению общей резистентности организма, возникновению воспалительных и инфекционных заболеваний.

Интерфероны I типа.

Существуют факторы доиммунной защиты от вирусов – интерфероны *IFN α* и *IFN β* , или *интерфероны I типа*. В настоящее время установлено, что основным клеточным источником выработки IFN I типа являются лимфоидные дендритные клетки – DC₂. IFN – небольшие белки, которые вырабатывают уже инфицированные вирусом клетки. Индуктором синтеза IFN служат молекулы двуспиральной РНК, которая может представлять собой геномную РНК вирусов или промежуточный продукт транскрипции у ДНК-содержащих вирусов. В клетках млекопитающих собственных двуспиральных РНК нет. IFN индуцируют биосинтез в клетке необычных ферментов, повреждающих репликативный цикл вирусов.

Фагоцитоз.

Открытие И.И. Мечникова – не в собственно наблюдении поглощения клетками инородных частиц, не в понимании процесса, как пищеварительного для данной единичной клетки, а в осознании защитного значения этого процесса для всего организма. Современники оценили его прозрение как мысль гиппократовского масштаба. И.И. Мечников назвал эти клетки "*пожирающими*", а А. Гроббен и Ф. Гейдер подсказали ему греческие корни, составившие термин "*фагоцит*".

Любая живая клетка, в том числе и организма млекопитающих, поглощает вещества из внешней среды через специальные каналы в мембране, эндоцитозом отдельных молекул, пиноцитозом. Но *фагоцитоз – это особый процесс поглощения клеткой крупных макромолекулярных комплексов или корпускулярных структур*.

"Профессиональными" фагоцитами у млекопитающих являются всего два типа дифференцированных клеток – макрофаги и нейтрофилы.

Фагоцит обхватывает своей мембраной поглощаемый объект, заключает его в мембранную везикулу, которая оказывается внутри фагоцита. Такие везикулы называют *фагосомами*. Цель фагоцитоза – полное биохимическое расщепление содержимого фагосомы до мелких метаболитов. Для этого у фагоцита есть специальные внутриклеточные органеллы – *лизосомы*, содержащие набор гидролитических ферментов с оптимумом рН примерно 4,0. В клетке фагосомы сливаются с лизосомами, образуя *фаголизосому*, где и происходит расщепление поглощенного материала. Кроме лизосом в клетке фагоцита есть специальные ферментные системы, генерирующие *активные формы неорганических окислителей – перекись водорода (H₂O₂), супероксид анион (O₂⁻),*

синглетный кислород (O^-), радикал гидроксила (OH^-), гипохлорид (OCl^-), оксид азота (NO^-). Эти агрессивные окислители работают внутри клетки, а на определенных этапах развития воспалительной реакции могут секретироваться во внешнюю среду.

Нейтрофилы и *моноциты* созревают в костном мозге из стволовой кроветворной клетки и имеют общую промежуточную клетку-предшественницу.

Нейтрофилы циркулируют в периферической крови. *Это самые многочисленные из белых клеток* и составляют бо'льшую часть лейкоцитов крови – 60 – 70 %, или $2,5 - 7,5 \times 10^9$ клеток в 1 л крови. В норме нейтрофилы не выходят из сосудов в периферические ткани, но они первыми оказываются в очаге воспаления за счет быстрой экспрессии нужных молекул адгезии (т.е. подвергаются экстравазации). Уже в очаге они быстро активируются и начинают секрецию кислородных радикалов и литических ферментов.

Моноциты, в отличие от нейтрофилов, в крови представлены незначительным количеством, лишь 5 – 10 %, и являются транспортной формой. *Их предназначение – стать и быть оседлыми макрофагами в периферических тканях.* Локализуются макрофаги в рыхлой соединительной ткани, подстилающей все покровные ткани, а также в паренхиме органов и по ходу кровеносных сосудов. Макрофаги печени называют *купферовскими клетками* или *звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами*, макрофаги мозга – *микроглией*, макрофаги легких – *альвеолярными* или *интерстициальными макрофагами*.

На доиммунном этапе защитных реакций распознающие возможности фагоцитов ограничены. И только иммунный механизм в виде синтеза антител приводит к макрофагу доступное разнообразие распознаваемых антигенов.

На клеточной мембране макрофагов известно 5 групп рецепторов, связывающих то, что макрофаг потенциально способен поглотить по механизму фагоцитоза:

- *интегрины – рецепторы для комплемента* – CR3 и CR4. Интегрины мембраны макрофагов, кроме компонентов комплемента, имеют химическое сродство, а следовательно, связывают ряд бактериальных продуктов;
- *рецептор, связывающий маннозу* – есть только на тканевых макрофагах. Такого рецептора нет на моноцитах крови, как и на других фагоцитах – нейтрофилах;
- *рецептор CD14* – для комплексов бактериальных липополисахаридов с липополисахаридсвязывающим белком сыворотки;
- *рецептор для производных лигандов сиаловых кислот*, характерных для клеток млекопитающих. Их называют рецепторами для уборки мусора – погибающих и деградирующих собственных клеток;
- *рецептор для Fc-фрагментов иммуноглобулинов класса G* – Fcγ-рецептор 1-го типа. Именно этот рецептор является одним из мест сопряжения лимфоцитарного иммунитета с эволюционно более древним механизмом защиты – фагоцитозом. Однако есть еще второй механизм аналогичного сопряжения лимфоцитарного иммунитета с фагоцитами, и состоит он в том, что на мембране фагоцитов есть *молекулы-рецепторы для активных цитокинов*, вырабатываемых иммунными лимфоцитами. Через них фагоцит воспринимает сигнал от лимфоцита, в результате которого происходят сдвиги во внутренней энергетике фагоцита, и либо претерпевает сильную активацию всей внутренней биохимической машины, либо, напротив, инактивируется.

После того, как фагоцит поглотил объект в виде фagosомы, запускаются, по крайней мере, *три процесса*:

1. *Расщепление поглощенного материала внутри фагоцита* – это расщепление фагоцитированного материала до мелких метаболитов, которые клетка, и в целом организм, способны вывести через природные системы выделения (почки и ЖКТ). В нейтрофилах и в макрофагах этот процесс идет по одинаковым биохимическим механизмам с участием лизосомальных литических ферментов в образующихся фаголизосомах.
2. *Продукция и секреция в межклеточное пространство литических ферментов и окислительных радикалов*, осуществляющих деструктивные реакции применительно к

фагоцитированному объекту. Однако, будучи выброшенными в межклеточное пространство, они оказывают травмирующее действие и на собственные ткани.

3. *Продукция и секреция цитокинов* – медиаторов из фагоцитов, создающих в очаге внедрения патогенов доиммунное воспаление в барьерной ткани, которое обеспечит активацию кровеносных сосудов, дендритных клеток и лимфоцитов, подготовит возможность развития лимфоцитарного иммунного ответа. Активированные микробными продуктами макрофаги продуцируют IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α (фактор некроза опухолей) и др. Активированные нейтрофилы продуцируют IL-12, TNF- α , IL-8.

Макрофаги, кроме того, способны внутри клеток образовывать комплексы из фагоцитированного вещества и собственных молекул МНС-II и экспрессировать эти комплексы на поверхность клеток с целью представления антигенов для распознавания Т-лимфоцитам. Таким образом, осуществляется функция макрофагов, как антигенпрезентирующих клеток.

Без лимфоцитарного иммунитета защитные и санирующие функции фагоцитоза ограничены. *Во-первых*, доиммунное воспаление в ответ на распознавание и поглощение патогенного материала в целом количественно слабое, не мощное. Микроорганизмы биосферы эволюционировали, и продолжают эволюционировать, таким образом, что многие из них не боятся фагоцитов, и даже способны жить и размножаться в них. И поэтому позвоночным для выживания понадобилась система защиты от инфекций более сильная, чем просто фагоцитоз. *Во-вторых*, фагоциты только расходуются в конкретной защитной реакции, они не пролиферируют и не запоминают патоген, т.е. никакого усиленного иммунного ответа при повторном проникновении того же патогена в организм на уровне фагоцитов не может происходить. Это уникальное свойство эволюционно приобрели только лимфоциты. Это главный параметр позитивного естественного отбора, закрепившего лимфоцитарный иммунитет у многоклеточных.

■ Антитела. В-лимфоциты.

Антитела стали первой открытой иммунологической материей. Точнее, был открыт феномен специфического противодействия ядам со стороны сыворотки крови животных. Спустя 100 лет, в 1960 г, был выделен последний из известных изотипов иммуноглобулинов – иммуноглобулин Е, и подтвержден в 1965 г.

Термин "*антитоксическая сыворотка*" впервые был использован Эмилем Берингом в 1890 г. для обозначения открытого феномена нейтрализации токсических свойств дифтерийного токсина сывороткой крови животных, переболевших дифтерией и выздоровевших.

В 1891 г. появился термин "*антитоксин*" применительно к неким факторам, которые появляются в сыворотке крови животного после введения ему несмертельных доз столбнячного токсина.

Термин "*антитело*" появился в статье П. Эрлиха в 1891 г., как результат точного понимания сути наблюдаемого явления: при контакте с вредными внешними веществами организм способен вырабатывать особые собственные вещества - антитела, предназначенные для специфического (избирательного) связывания попавшего в организм внешнего вещества.

В 1899 г. в работах Л. Детре (сотрудника И.И. Мечникова) те внешние субстанции, которые попадают в организм, были названы "*антигенами*". Сегодня *антигеном принято называть любое вещество, которое потенциально может быть распознано иммунной системой организма*, т.к. не малая часть распознаваемых иммунной системой веществ не внешние, а являются продуктами собственного генома.

Антитела.

Антитела – это особые растворимые белки – иммуноглобулины – с определенной биохимической структурой, которые присутствуют в сыворотке крови и других биологических жидкостях, и которые организм вырабатывает для связывания разнообразных антигенов.

Эволюционные генетические ограничения того, что может, а что не может быть антигеном для данного организма, существуют и весьма серьезные, но соответствующие гены экспрессируются в основном не в лимфоцитах, т.е. за пределами собственно иммунной системы как таковой.

Все без исключения антитела принадлежат к одному типу белковых молекул, имеющих глобулярную вторичную структуру, потому и названы *иммуноглобулинами*. Обратное неверно. Мы говорим об антителах только относительно антигена, т.е. если мы знаем антиген. Поэтому, нельзя сказать, что все иммуноглобулины – антитела. Если мы не знаем антиген, комплементарный некоему иммуноглобулину, который оказался в наших руках, то мы имеем дело только с иммуноглобулином, но не с антителом.

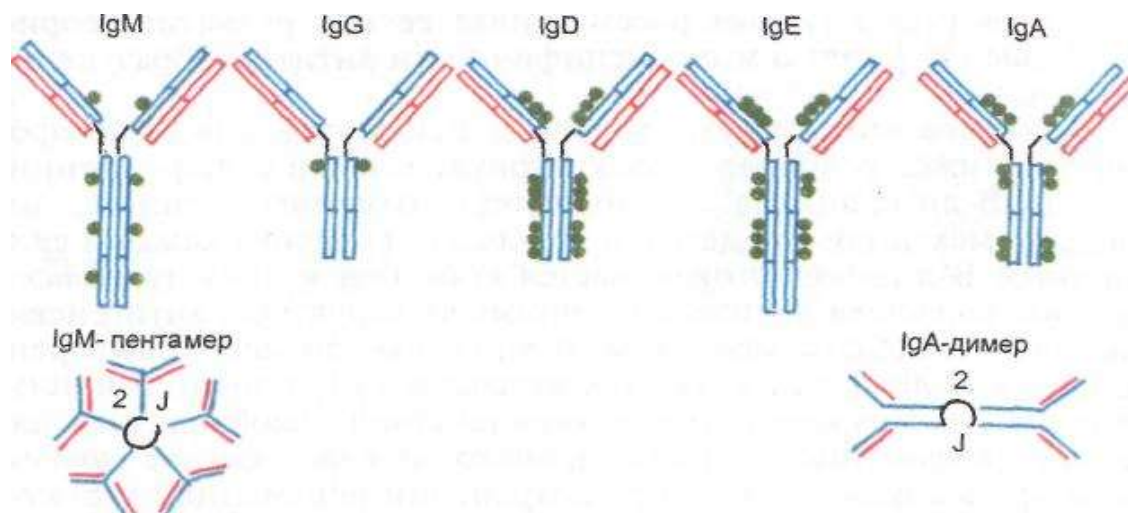


Рис. 2. Строение иммуноглобулинов разных классов (схема).

1 – углеводные компоненты молекул иммуноглобулинов;

2 – J-цепь – полипептидная цепь, связывающая IgM в пентамер, а IgA в димер.

Международная аббревиатура иммуноглобулинов – **Ig**. Заглавная латинская буква справа обозначает один из пяти существующих у млекопитающих классов иммуноглобулинов – **IgM**, **IgG**, **IgA**, **IgE**, **IgD**. Последующая арабская цифра обозначает субклассы, которые есть только у IgG (**G1**, **G2**, **G3**, **G4**) и IgA (**A1**, **A2**). Совокупность классов и подклассов называют *изотипами* иммуноглобулинов. Таким образом, *существует 5 классов и 9 изотипов.*

Пять классов иммуноглобулинов имеются только у млекопитающих. И у всех видов млекопитающих все эти пять классов гомологичны. Это является свидетельством того, что пять классов иммуноглобулинов, сложились в эволюции до

видообразования млекопитающих, а их консерватизм при дивергентной эволюции свидетельствует об оптимальности их биологических свойств и необходимости для выживания в условиях земной природы.

Таблица 2.

Содержание иммуноглобулинов в периферической крови здоровых людей разных возрастов.

Возраст	Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови, г/л		
	IgM	IgG	IgA
Новорожденный	0,006 – 0,25	6,36 – 16,0	0,01 – 0,03
1 мес.	0,2 – 0,9	2,5 – 9,0	0,01 – 0,5
2 мес.	0,2 – 1,0	2,0 – 6,0	0,02 – 0,5
3 мес.	0,25 – 0,9	1,8 – 6,0	0,04 – 0,5
4 мес.	0,3 – 1,0	2,0 – 5,5	0,04 – 0,7
5 мес.	0,3 – 1,0	1,7 – 8,0	0,08 – 0,7
6 мес.	0,35 – 1,0	2,15 – 7,0	0,08 – 0,7
7 – 9 мес.	0,34 – 1,25	2,17 – 9,0	0,11 – 0,9
10 – 12 мес.	0,4 – 1,5	3,0 – 11,0	0,16 – 0,85
1 год	0,4 – 1,7	3,45 – 12,0	0,14 – 1,0
2 года	0,48 – 1,7	4,25 – 11,0	0,14 – 1,23
3 года	0,5 – 2,0	4,5 – 11,0	0,22 – 1,5
4 – 5 лет	0,43 – 2,0	4,6 – 12,4	0,25 – 1,5
6 – 8 лет	0,48 – 2,0	6,33 – 13,0	0,33 – 2,0
9 – 10 лет	0,53 – 2,4	6,0 – 16,0	0,45 – 2,4
Взрослые	0,56 – 3,52	6,4 – 13,5	0,7 – 3,15

Структура молекул иммуноглобулинов.

Всего 50 лет назад, в 1959 году, Р. Портер получил три фрагмента IgG. Два из них были одинаковыми и сохраняли способность связывать антиген, автор обозначил их Fab (antigen binding). Третий фрагмент отличался от первых двух и легко кристаллизовался, почему и был обозначен как Fc (crystallizable). Впоследствии было установлено, что ***Fc-фрагменты иммуноглобулинов в пределах одного изотипа у одного организма строго идентичны (инвариантны) независимо от специфичности антитела по антигену.*** Аббревиатура Fc сохранилась по обозначению *constant*.

Уже в 1962 году автором была предложена абсолютно верная схема строения молекулы иммуноглобулина: ***4 полипептидные цепи ассоциированы дисульфидными связями, 2 цепи – одинаковые тяжелые (H) и 2 цепи – одинаковые легкие (L).***

Антигенсвязывающие домены обеих цепей, названные переменными **"V"** *участками*, имеют сильно варьирующий аминокислотный состав, поэтому и способны связывать разные антигены. V-область занимает один домен в H-цепи и один домен в L-цепи. Все, что ниже переменных участков имеет строго инвариантный состав и называется **"C"**-*областью*.

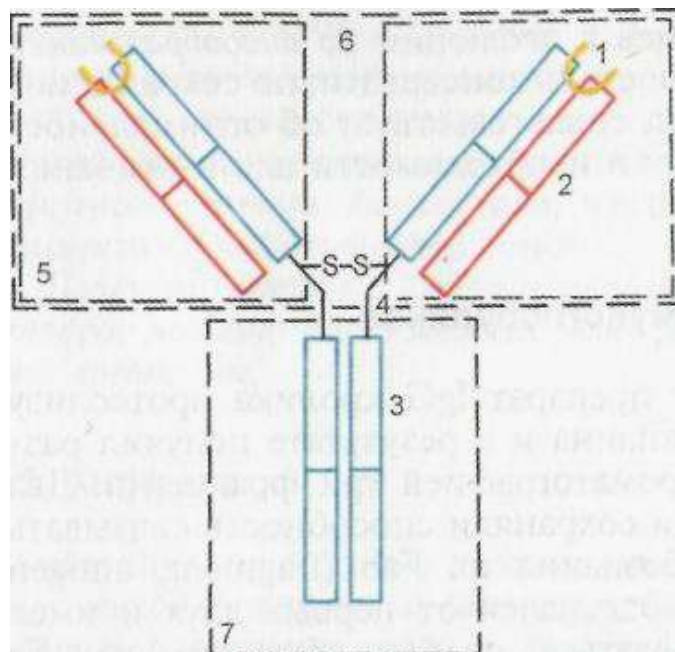


Рис. 3. Принципиальная схема строения молекул иммуноглобулинов.

- 1 – антигенсвязывающие центры молекулы иммуноглобулина;
- 2 – легкие цепи (L);
- 3 – тяжелые цепи (H);
- 4 – шарнирная область;
- 5 – Fab-фрагмент;
- 6 – Fab×2-фрагмент;
- 7 – Fc-фрагмент.

Fc-фрагменты молекул иммуноглобулинов обеспечивают различные взаимодействия комплексов антиген-антитело с санирующими деструктивными механизмами – с системой комплемента, фагоцитами, эозинофилами, базофилами, тучными клетками. **Каждый класс иммуноглобулинов специализирован по вступлению во взаимодействие с определенными исполнителями деструкции антигена.**

Следующий фундаментальный прорыв в исследовании антител произошел в 1974 – 1975 гг., связанный с открытием технологии получения моноклональных антител и экспериментальным доказательством **клонально-селекционной теории устройства лимфоцитарного иммунитета Франка Бернета**, опубликованной еще в 1957 году.

На основании этих открытий было установлено, что *антитела синтезируют только и исключительно В-лимфоциты. Каждый единственный В-лимфоцит оказывается способным к синтезу единственного варианта антитела по признаку структуры антигенсвязывающего центра молекулы.* В динамике по мере дифференцировки В-лимфоцита, уже распознавшего свой антиген и вступившего в межклеточные взаимодействия, необходимые для развития иммунного ответа, происходит переключение синтеза изотипа иммуноглобулина при сохранении неизменной структуры антигенсвязывающего центра. Каждому единичному В-лимфоциту и его митотически возникшим дочерним клеткам (т.е. клону лимфоцитов) предписано обслужить, если потребуется, некоторое множество антигенов.

Вся совокупность В-лимфоцитов организма способна синтезировать разнообразие антител – около $10^6 - 10^9$.

Биохимические свойства иммуноглобулинов.

Определено два типа легких цепей иммуноглобулинов – κ (каппа) и λ (ламбда). Соотношение количеств κ и λ – видоспецифичный и строго стабильный генетический признак: у человека 2 : 1, у мыши 20 : 1, у кошки 1 : 20. Функциональных различий между иммуноглобулинами с κ - или λ -цепями в настоящее время не выявлено. Отклонение от этого соотношения у отдельных особей имеет диагностическое значение при выявлении признаков опухолевых В-лейкозных процессов.

Классовые различия иммуноглобулинов определяются тяжелыми цепями. Тяжелые цепи обозначают греческими буквами соответственно латинской аббревиатуре класса: тяжелая цепь IgM обозначается греческой буквой μ , IgG – γ , IgA – α , IgE – ϵ , IgD – δ .

Легкие цепи примыкают к N-концевым участкам тяжелых цепей, а C-концевые участки тяжелых цепей формируют Fc-фрагмент молекулы иммуноглобулина.

Антигенсвязывающие участки молекулы способны к ротационному движению, что существенно облегчает связывания антигенов обоими активными центрами одновременно.

IgM и IgA формируют полимерные структуры: *IgM из пяти рогаток формирует пентамер*, находящийся в растворе в крови; *IgA из двух рогаток формирует димер*, но не в крови, а в составе экзосекретов на слизистых оболочках. Для полимеризации эти иммуноглобулины включают в свой состав дополнительную полипептидную цепочку, называемую *J-цепью*. Такая цепь связывает терминальные C-концевые участки тяжелых цепей.

До недавнего времени считалось, что из пяти классов иммуноглобулинов секреторным является только IgA. Секреция его через слизистые оболочки происходит в процессе *транцитоза* через клетки эпителия слизистых оболочек. Изотип IgA синтезируется главным образом В-лимфоцитами неинкапсулированной лимфоидной ткани слизистых оболочек ЖКТ, дыхательных и мочеполовых путей, слезных, слюнных и молочных желез. Димер IgA диффундирует сквозь базальную мембрану слизистых оболочек. На базолатеральной поверхности эпителиальных клеток слизистых оболочек экспрессированы особые *поли-Ig-рецепторы* для молекул иммуноглобулинов. На них сорбируются димеры IgA, после чего происходит *эндоцитоз комплексов поли-Ig-рецептор + димер IgA, транцитоз* внутри эпителиальной клетки в виде особой везикулы и *эксекреция* комплекса наружу в состав слизи. При этом от поли-Ig-рецептора отщепляется небольшой фрагмент, который остается в связи с димером IgA, и называется *секреторный компонент*.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что и иммуноглобулины другого изотипа – *IgE более чем на 90 % секретируются в слизистый экзосекрет ЖКТ.*

Вариабельные последовательности аминокислот не беспорядочно распределены по V-области, а четко локализованы в определенных участках, называемых *гипервариабельными областями* – *HV* (hypervariable) или *CDR* (complementary determining regions). Именно эти последовательности аминокислот вступают в непосредственные комплементарные связи с антигеном. Приводящие к связыванию химические взаимодействия между молекулами антигена и антитела могут быть ионными, ван-дер-ваальсовыми, водородными и гидрофобными. Оптимальная реализация этих связей может осуществляться только при физиологических значениях pH, ионной силы, концентрации солей.

Существенным и уникальным свойством антител является их способность вступать в химическое взаимодействие с целыми, нативными молекулами антигенов, непосредственно в том виде, в каком антиген проник во внутреннюю среду организма. Для этого не требуется никакой предварительной метаболической обработки антигена, не затрачивается время, и связывание антигена происходит немедленно. Таким свойством не обладают даже Т-клеточные рецепторы для антигена.

Сродство между антигенами и антителами количественно характеризуется такими понятиями, как *аффинность* и *авидность*.

Аффинностью связи антитела с антигеном называют силу химической связи одного антигенного эпитопа с одним из активных центров молекулы иммуноглобулина.

Авидность связи антитела с антигеном называют силу связи цельной молекулы антитела со всеми антигенными эпитопами, которые ей удалось связать.

Эпитоп – это небольшой участок цельной молекулы антигена, который непосредственно вступает в любые из возможных химические связи с активным центром антитела.

Синоним антигенного эпитопа – антигенная детерминанта.

Изотипы, аллотипы и идиотипы иммуноглобулинов.

Изотипами иммуноглобулинов называют варианты классов и подклассов иммуноглобулинов по тяжелым цепям в пределах одного вида. Общность иммуноглобулинов одного изотипа у всех особей данного вида легко выявляется с помощью антисывороток. У человека существует 9 изотипов: *M, G1, G2, G3, G4, A1, A2, E, D.*

Аллотипы, или аллельные варианты, – это варианты иммуноглобулинов в пределах одного изотипа, отличающиеся по тяжелым цепям, которые могут продуцироваться отдельной особью одного вида.

Идиотип антитела – это вариант уникального антигенсвязывающего участка молекулы иммуноглобулина.

Специфические идентифицирующие сыворотки получили соответствующие названия: *антиизотипические, антиаллотипические* и *антиидиотипические*.

Дифференцировка В-лимфоцитов.

Дифференцировка В-лимфоцитов происходит из общей лимфоидной клетки-предшественницы – потомка стволовой клетки и включает *следующие этапы и процессы*:

- *развитие молекулярно-генетического аппарата, обеспечивающего биосинтез иммуноглобулинов.* Процесс включает перестройку контролирующих генов иммуноглобулинов, способную обеспечить разнообразие антигенсвязывающих областей молекул иммуноглобулинов, и настройку этих генов на продуктивную интеграцию В-лимфоцитов в клеточный метаболизм;

- *экспрессия генов молекул, обеспечивающих проведение сигнала с иммуноглобулинового рецептора для антигена внутрь клетки;*
- *экспрессия генов мембранных молекул, необходимых для участия В-лимфоцитов во взаимодействиях с другими клетками, в первую очередь с Т-лимфоцитами и фолликулярными дендритными клетками;*
- *экспрессия генов необходимых дополнительных мембранных корецепторов, для проведения в клетку усиливающих активационных реакций.*

В настоящее время известно о существовании двух субпопуляций В-лимфоцитов – **В-1** и **В-2**. В-1-лимфоциты стали известны относительно недавно и отличаются наличием мембранного маркера, отсутствующего на В-2-лимфоцитах. Такой же маркер экспрессируется на некоторых Т-лимфоцитах.

В-1-лимфоциты поддерживают свою физиологическую регенерацию в течение всей жизни из отдельной клетки-предшественницы, пул которой у взрослых не пополняется за счет общей стволовой кроветворной клетки. Эта клетка-предшественница отселяется из кроветворной ткани на свою анатомическую территорию – в брюшную и плевральную полости – еще в эмбриональный период.

В-1-лимфоциты значительно отличаются от В-2-лимфоцитов по антигенраспознающим способностям продуцируемых антител. Они не имеют значительного разнообразия вариабельных участков молекул иммуноглобулинов и, напротив, ограничены в репертуаре распознаваемых антигенов. Но эти антигены – наиболее распространенные соединения клеточных стенок бактерий. Все В-1-лимфоциты представляют собой не слишком специализированный, но определенно ориентированный антибактериальный клон. Антитела, продуцируемые В-1-лимфоцитами, почти исключительно IgM, экспрессия разных классов иммуноглобулинов в В-1-лимфоцитах не предусмотрена.

Таким образом, В-1-лимфоциты – это В-клеточная субпопуляция противобактериальных пограничников в прибарьерных полостях, предназначенных для быстрой реакции на прорвавшиеся через барьер инфекционные микроорганизмы из числа широко распространенных. **В сыворотке крови здорового человека бо́льшая часть иммуноглобулинов – продукт синтеза В-1-лимфоцитов, т.е. это достаточно полиспецифические иммуноглобулины антибактериального назначения.**

В-2-лимфоциты характеризуются широким разнообразием антигенраспознающих участков продуцируемых ими молекул иммуноглобулинов. Они проходят свой лимфопоз в раннем эмбриогенезе на территории печени, затем исключительно на территории костного мозга. Клетки стромы костного мозга за счет взаимодействия определенных молекул межклеточной адгезии и факторов роста обеспечивают оседлость развивающихся В-лимфоцитов и необходимое число циклов пролиферации. **В лимфопозе В-2-лимфоцитов из общей лимфоидной клетки-предшественницы выделяют 6 этапов: ранняя про-В-клетка → поздняя про-В-клетка → большая пре-В-клетка → малая пре-В-клетка → незрелая В-клетка → зрелая неиммунная В-клетка.** Последняя выходит из костного мозга в периферическую лимфоидную ткань.

Свой иммуногенез В-2-лимфоциты проходят строго в фолликулах периферических лимфоидных органов, но главные события дифференцировки В-лимфоцитов – перестройка генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов – начинается уже на стадии ранней про-В-клетки.

Рецептор В-лимфоцитов для антигена.

Главным вектором конечной цели всей дифференцировки В-лимфоцитов является экспрессия на поверхности клетки продуктов перестроенных генов иммуноглобулинов.

Каждый этап продвижения по этому пути в свою очередь служит решающим ориентиром процесса развития этих клеток.

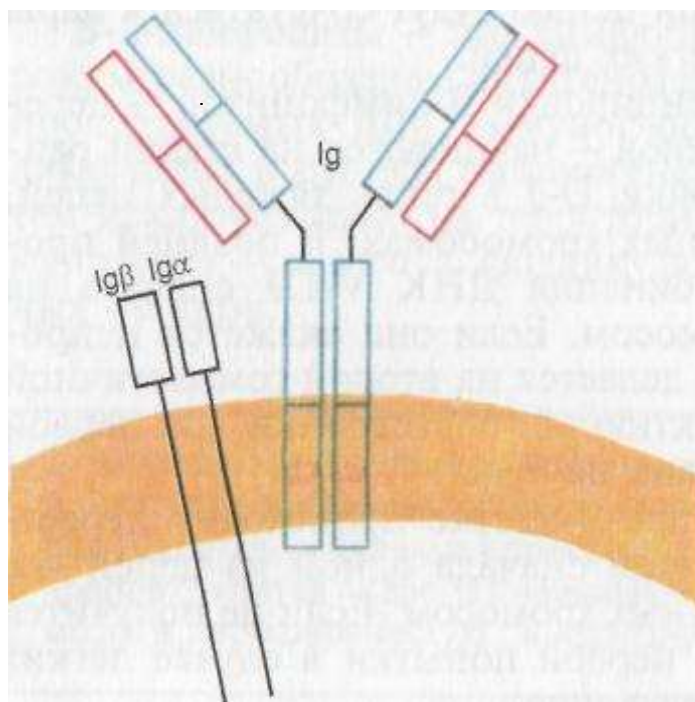


Рис. 4. Строение рецептора В-лимфоцита для антигена.

Связывание антигена есть функция переменных доменов димера из тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина во всех физических состояниях молекулы этого белка. Однако, чтобы быть рецептором для антигена на клетке чистой молекулы иммуноглобулина не достаточно. Поэтому в формировании *BCR* (*рецептор В-лимфоцита для антигена*), кроме гидрофобного трансмембранного участка полипептида тяжелой цепи, участвуют два обязательных полипептида, названных *Iga* и *Igb*. Собственный цитоплазматический участок трансмембранной формы тяжелых цепей состоит лишь из остатков 3 аминокислот, которых недостаточно, чтобы иметь эффективные связи с внутриклеточной метаболической машиной. Рецептор же, по определению, должен не только воспринимать сигнал (физически связывать лиганд), но и проводить его внутрь клетки. Так вот именно компоненты BCR *Iga* и *Igb* своими цитоплазматическими участками молекулы связаны с внутриклеточными ферментными (тирозинкиназы) системами, что и обеспечивает проведение сигнала от связывания антигена внутрь клетки, чтобы та могла перестроить свой метаболизм в соответствии с внешним запросом.

Для того, чтобы произошла эффективная активация В-клетки через компоненты BCR, необходима перекрестная сшивка антигеном нескольких BCR. Это возможно при условии, что молекула антигена будет иметь несколько доступных по архитектуре повторяющихся эпитопов.

На клеточном уровне активация представляет собой сочетание двух феноменов – пролиферации и биосинтеза специфических белков. Проведение сигнала

внутри клетки есть не только конечная цель, но и необходимое условие для самого процесса дифференцировки.

Стадии лимфопоэза В-лимфоцитов.

Для того чтобы, в конечном счете, дифференцированный В-лимфоцит имел строго один вариант тяжелой цепи и один вариант легкой цепи, еще в процессе дифференцировки необходима экспрессия тяжелой цепи на мембране. Как только в клетке произошла трансляция полипептида тяжелой цепи, он экспрессируется на мембране в составе так называемого *пре-В-рецептора*. Его экспрессия транзиторна, но абсолютно необходима для правильной дифференцировки В-лимфоцитов. После экспрессии пре-В-рецептора клетки вступают в *процесс интенсивной пролиферации*, которая прекращается с исчезновением этого рецептора. После завершения этой волны пролиферации начинается *перестройка генов легкой цепи*. Как только она произойдет, на развивающемся В-лимфоците будет экспрессироваться *дефинитивный BCR* (рецептор В-лимфоцита для антигена), включающий *L-цепь + μ -цепь + $I\alpha$ + $I\beta$* . На этой стадии развития клетка называется *незрелым В-лимфоцитом*.

Маркером завершения В-лимфопоэза – образования зрелого неиммунного В-лимфоцита, готового к выходу из костного мозга в периферическую лимфоидную ткань – является *коэкспрессия на мембране двух типов BCR – с IgM и IgD* , причем IgD больше, чем IgM .

После того, как произошла экспрессия BCR с полноценным IgM , но прежде чем произойдет экспрессия на мембране IgD , в развитии В-лимфоцитов предусмотрен существенный и обязательный этап дифференцировки – *селекция (апоптоз) аутореактивных клонов* в местах прохождения лимфопоэза, т.е. на территории костного мозга. Природа распорядилась так, что связывание антигена незрелой В-клеткой, на которой есть антигенраспознающий рецептор с IgM , но еще нет рецептора с IgD , является сигналом для апоптоза, т.е. запрограммированной гибели клетки. Из случайного репертуара по антигенсвязывающим рецепторам на исходе лимфопоэза убираются В-лимфоциты, несущие рецепторы, способные с высокой аффинностью связывать белки собственных клеток и собственные растворимые белки, присутствующие в достаточном количестве на территории костного мозга. Такой механизм *толерантности к своему* называют *делецией клона*. Делеция клона – не единственный механизм установления толерантности к конкретному антигену со стороны В-лимфоцита. Известно еще два механизма: *развитие состояния ареактивности (анергии)* и *"редакция" рецептора по антигенной специфичности*.

Толерантностью в иммунологии называют отсутствие иммунного ответа конкретной особи на тот или иной (на те или иные) антиген, на который (которые) другие особи либо та же особь, но при иных конкретных условиях онтогенеза, потенциально способны развивать иммунный ответ.

Если незрелый В-лимфоцит (с IgM , но без IgD) связывает растворимый антиген, то лимфоцит не элиминируется апоптозом, а остается в организме, но приобретает *состояние анергии – при связывании антигена с рецептором не только не активируется лимфоцит, а развивается блок проведения сигнала*.

У зрелых В-лимфоцитов в периферических лимфоидных тканях на большие дозы антигена, и при отсутствии адекватного взаимодействия с Т-хелперами, так же развивается состояние анергии. Такие клетки долго не живут и погибают в течение нескольких дней.

В результате только совместной работы BCR (рецептор В-лимфоцита для антигена) и корецепторного комплекса возможен запуск в клетке таких процессов как:

- **пролиферация;**
- **экспрессия на мембране молекул, необходимых для взаимодействия с Т-лимфоцитами;**
- **экспрессия на В-лимфоцитах молекул МНС-II, необходимых для представления В-лимфоцитом антигена Т-лимфоциту для распознавания.**

После распознавания антигена и вступления в иммунный ответ в периферических лимфоидных органах и тканях В-лимфоцит пройдет еще две стадии дифференцировки, которые называют **иммуногенезом**. В результате этого процесса произойдет **дихотомия**: либо В-лимфоцит станет **В-лимфоцитом памяти** и уйдет в дифференцированный резерв на случай повторного проникновения того же антигена, либо В-лимфоцит станет **плазматической клеткой** – терминальным продуцентом большого количества секретируемого иммуноглобулина заданной специфичности.

В костном мозге, например у молодых здоровых мышей, ежедневно вступают в митоз около $30 - 40 \times 10^6$ клеток. Из них только $10 - 15 \times 10^6$ клеток (меньше половины) выходит на периферию. Столько же периферических В-лимфоцитов ежедневно погибает. Таким образом, ежедневное обновление пула составляет 5 – 10 % из общего числа периферических В-лимфоцитов.

Если новый В-лимфоцит по каким-то причинам не попал в лимфоидный фолликул периферических лимфоидных тканей, то его время полужизни не превысит 3-х дней. Попад же в фолликул, неиммунные В-лимфоциты имеют время полужизни от 3 до 8 недель. В течение всего этого времени они готовы встретить свой антиген и вступить в процесс иммуногенеза и стать либо плазматитом, либо клеткой памяти.

В фолликулах В-лимфоциты удерживаются связями со специальными клетками стромы – **FDC (дендритными клетками фолликулов)**. Эти дендритные клетки отличаются от дендритных клеток покровных тканей и циркулирующих в крови. По гистогенетическому происхождению они, по крайней мере, не костномозгового происхождения.

На FDC экспрессированы рецепторы для иммуноглобулинов – **FcR – Fc-рецепторы**, отличающиеся двумя особыми свойствами. **Первое**, самое необычное, заключается в том, что, связав однажды комплекс антиген-антитело через FcR, FDC способны нести его на себе продолжительное время (дни, месяцы, и возможно, годы). **Вторая** особенность FcR клеток FDC в том, что комплекс антиген-антитело не поглощается внутрь клетки.

Именно в фолликулах в связи с FDC В-лимфоцит, распознавший свой антиген и вступивший в адекватное взаимодействие с также распознавшим антиген Т-лимфоцитом, интенсивно пролиферирует. На этой стадии развития В-лимфоцит называют **центробластом**.

В центробластах происходит уникальное даже среди лимфоцитов явление – **возрастание аффинности антител в отношении антигена**. В дифференцировке Т-лимфоцитов такого процесса нет. Объясняется это уникальной особенностью молекулярной генетики В-лимфоцитов, запрограммированной на повышенную частоту соматических мутаций в уже перестроенных генах V-цепей иммуноглобулинов. В центробластах происходит замена одной пары нуклеотидов на каждые 10^3 пар нуклеотидов на 1 митоз. Во всяком другом участке ДНК такое событие случается с вероятностью 10^{-12} . Получается, что каждый второй центробласт несет мутацию в V-области иммуноглобулина. Чем выше оказывается сила связи иммуноглобулина с антигеном, присутствующем в фолликуле на поверхности FDC, тем больше вероятность выживания данного В-лимфоцита, т.к. на этом этапе дифференцировки связь с антигеном является антиапоптозным сигналом. По мере прогрессивного иммунного ответа прошедшие аффинное созревание В-лимфоциты превращаются в **плазматические клетки**, которые мигрируют из лимфатического узла в костный мозг или **lamina propria**

эпителиальных тканей, где живут и работают в течение почти 4 недель. Этим сроком и ограничена продолжительность продуктивного гуморального иммунного ответа.

В заключительной стадии дифференцировки В-лимфоцита, в плазмочите, сильно развит эндоплазматический ретикулум. **Более 20 % всего белкового синтеза плазмочита составляют секретируемые иммуноглобулины.** На мембране плазмочита уже нет иммуноглобулинов и молекул МНС-II, в них уже невозможно переключение классов иммуноглобулинов, невозможно соматическое гипермутирование иммуноглобулиновых генов. Продукция антител плазматической клеткой уже не зависит от контакта с антигеном, не зависит от взаимодействий с Т-лимфоцитами.

Конститутивные иммуноглобулины (нормальные антитела).

Если предположить, что в организм модельного млекопитающего не проникнет ни один патоген и ни один антиген иной природы, в крови и биологических жидкостях этого организма, тем не менее, будут присутствовать в значительном количестве иммуноглобулины. Есть они и у естественно развивающихся организмов. Такие иммуноглобулины называют **нормальными** или **конститутивно синтезируемыми**. Это аутоантитела, т.е. антитела, направленные против молекул собственного организма. Они принадлежат к классам М, G и A, у взрослых млекопитающих большинство принадлежит к классу IgG. Поскольку антитела полиреактивны, они могут связывать множество антигенов, как ауто-, так и экзогенных.

Как правило, эти антитела имеют низкую аффинность, но высокую авидность к аутоантигенам. Нормальные IgM-антитела обнаруживают уже в пуповинной крови новорожденных, и спектр их реактивности консервативно сохраняется во взрослой жизни. Это говорит о том, что нормальные иммуноглобулины подвержены некоему положительному отбору в онтогенезе.

Есть основания полагать, что **нормальные антитела выполняют ряд весьма важных для здоровья организма функций:**

- **первая линия обороны против инфекций;**
- **удаление из организма отживших клеток и продуктов катаболизма;**
- **представление антигенов для Т-лимфоцитов;**
- **поддержание гомеостаза аутоиммунной реактивности;**
- **противовоспалительное действие** (нейтрализация суперантигенов, индукция

синтеза противовоспалительных цитокинов, аттенуация комплементзависимого повреждения тканей и др.).

■ Т-лимфоциты. Главный комплекс гистосовместимости (МНС).

Дифференцировка Т-лимфоцитов.

Сущность дифференцировки всякого лимфоцита, как Т, так и В, состоит в экспрессии антигенраспознающего рецептора и необходимых дополнительных сервисных молекул, чтобы факт распознавания антигена имел действенные последствия, направленные на санацию организма от поврежденных тканей. Эти сервисные молекулы (мембранные или секретируемые) обеспечивают взаимодействие Т-лимфоцитов с другими клетками организма.

Антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцита обозначают TCR (T-cell receptor). Его молекула – аналог одного Fab-фрагмента, по размеру и форме ¼ часть молекулы иммуноглобулина. TCR является гетеродимером и состоит из двух равновеликих

полипептидных цепей. У млекопитающих известно две разновидности пар цепей в TCR. В одной паре цепи обозначают α и β , соответствующие Т-лимфоциты – $T\alpha\beta$. Вторая пара цепей – γ и δ , соответствующие Т-лимфоциты обозначают $T\gamma\delta$. Каждый индивидуальный Т-лимфоцит несет какой либо один вариант рецептора – либо $\alpha\beta$, либо $\gamma\delta$.

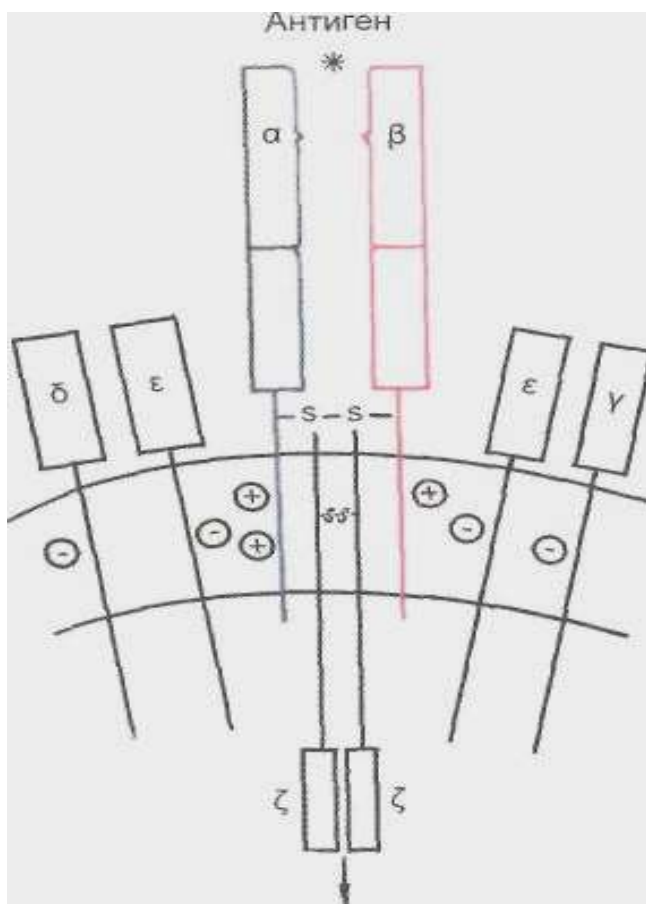


Рис. 5. Строение рецептора Т-лимфоцита для антигена – $TCR\alpha\beta$ (схема).

α - и β -цепи, формирующие антигенсвязывающую область рецептора;
 γ -, δ - и ϵ -цепи, формирующие совокупный комплекс CD3, необходимый для экспрессии и стабилизации α - и β -цепей и, вероятно, для проведения сигналов внутрь клетки;
 ζ -цепь, обеспечивающая проведение самого мощного сигнала внутрь клетки.

Почти все лимфоциты – 99 %, дифференцирующиеся на территории тимуса в постнатальной жизни, – это Т-лимфоциты с $TCR\alpha\beta$ и менее 1 % – Т-лимфоциты с $TCR\gamma\delta$. В периферических тканях содержание $T\gamma\delta$ больше чем 1 % и составляет, возможно, 10 – 50 % всех лимфоцитов тела. Но дифференцируются большинство $T\gamma\delta$ не в тимусе, а в слизистых оболочках, в первую очередь ЖКТ.

В отличие от иммуноглобулинов TCR исключительно трансмембранные молекулы, т.е. ***Т-лимфоцит всегда работает собственным клеточным телом.*** Более того, в

отличие от иммуноглобулинов $TCR\alpha\beta$ не способен распознавать (связывать) растворимые антигены.

Природой лимфоциты предназначены для распознавания поверхностных структур собственных клеток организма. Если что-то на поверхности своих клеток будет раздражать Т-лимфоцит, то он постарается организовать уничтожение поврежденной клетки.

Т-лимфоцит распознает (связывается с) комплекс МНС-I или МНС-II с неким пептидом, который и есть антиген в общем понимании. Один определенный участок молекулы TCR вступает в химическую связь с молекулой МНС-I/МНС-II, второй участок того же TCR в тот же момент времени вступает в связь с пептидом-антигеном. Этот феномен называют *двойным распознаванием*.

Существенно, что пептид-антиген присоединяется к молекулам МНС не снаружи клетки, т.е. он не сорбируется на клетке. Пептид-антиген встраивается в комплекс с МНС при формировании конформации молекул МНС после их биосинтеза в клетке и перед их экспрессией на клеточной мембране. Молекул МНС без пептидов вообще не бывает на наружной мембране клеток, они просто не могут быть экспрессированы, не примут правильной конформации, если еще внутри клетки не вступят в связь с пептидом определенной длины.

Подавляющее большинство Т-лимфоцитов с рецептором $TCR\alpha\beta$ не распознают свободных нативных антигенов. Другие клетки должны каким-то образом пропустить антиген через себя и выставить его на своей мембране в комплексе с МНС-I/МНС-II, чтобы Т-лимфоцит обратил на него внимание. Это и есть феномен *представления антигена* или *презентации антигена Т-лимфоциту*.

Каждый конкретный Т-лимфоцит предназначен для работы с молекулами либо I класса, либо II класса МНС. Собственно в связь с МНС вступают вариабельные участки полипептидных цепей α и β . Но со стороны Т-лимфоцита есть еще одна из двух (у индивидуального лимфоцита какая-то одна) мембранных молекул, вступающих в связь с молекулами МНС на антигенпредставляющих клетках или клетках-мишенях для Т-лимфоцитов – это *CD4* и *CD8* (*антигены кластеров дифференцировки клеток*).

Молекула CD4 имеет химическое сродство и вступает в связь с инвариантной частью молекулы МНС-II (β_2 -доменом). Молекула CD8 имеет химическое сродство и вступает в связь с инвариантной частью молекулы МНС-I (α_3 -доменом). Поэтому молекулы CD4 и CD8 называют *корцепторными молекулами Т-лимфоцитов*. В экспериментах, моделирующих отсутствие на клетке этих молекул, требуются минимум в 100 раз большие дозы антигена, чтобы активировать Т-лимфоцит.

Дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе.

Позитивная и негативная селекция тимоцитов.

Процессы дифференцировки, происходящие в тимусе, представляют *следующую последовательность событий*:

- *timoциты дифференцируются из общей стволовой кроветворной клетки, на клетках-предшественниках Т-лимфоцитов еще вне тимуса обнаруживаются специфические мембранные маркеры;*
- *клетка-предшественник Т-лимфоцита коммитированная к дифференцировке через стенки венул в кортико-медулярной области мигрирует из костного мозга в субкапсулярную зону коры тимуса. Здесь происходит медленная пролиферация клеток в течение примерно 1 недели. Характерной особенностью клеток-предшественников является сохранение в них экспрессии уникального фермента стволовой кроветворной клетки – **теломеразы**, репарирующей хромосомы. Это указывает на то, что лимфоциту в его жизненном пути еще не раз предстоит пройти циклы пролиферации. Клетки-*

предшественники, коммитированные к дифференцировке в другие ростки кроветворения, утрачивают экспрессию теломеразы необратимо. Из предшественников лимфоидных клеток будут развиваться $Ta\beta$ (большинство), $T\gamma\delta$ и дендритные клетки тимуса;

- клетки физически перемещаются в глубь коры тимуса. В них начинается перестройка генов β -цепи TCR и экспрессируется суррогатная α -цепь, которая заменяет собой настоящую α -цепь и позволяет перестроенной β -цепи в комплексе с CD3 оказаться экспрессированной на наружной клеточной мембране. Клетки активно пролиферируют и микроскопически выглядят как бласты. При этом накапливается масса клеток с уже готовой β -цепью, но с еще не перестроенными генами α -цепи. В это же время начинают совместно экспрессироваться молекулы CD4 и CD8. По этой причине тимоциты на этой стадии называют дважды позитивными – $CD4^+/CD8^+$.

- на следующем этапе клетки перестают делиться и перестраивают α -гены, причем несколько раз в течение 3 – 4 суток. Экспрессируется множество вариантов TCR с разными α -цепями, которые пробуются на связывание комплекса пептид-МНС, экспрессированными на мембранах эпителиальных клеток тимуса. Очень важно, что пептиды в этих комплексах свои и являются продуктами катаболизма собственных белков антигенпрезентирующих клеток. Тимоциты, которые свяжут какой-либо из комплексов пептид-МНС с правильной аффинностью (т.е. средней по силе), получают сигнал на выживание и продолжают дифференцировку. Те же, которые не свяжут ни одного из доступных комплексов пептид-МНС не получают сигнал на выживание и в них будет инициирована программа на апоптоз, т.е. на гибель. Это и называется позитивной селекцией тимоцитов. В результате позитивной селекции в тимусе погибает около 90 % тимоцитов. Если же какой-то TCR свяжет комплекс со слишком высокой аффинностью, то тимоцит так же может погибнуть. Это называют негативной селекцией тимоцитов. В количественном отношении негативная селекция элиминирует существенно меньшее число тимоцитов, чем позитивная – от 10 до 70 % клеток, прошедших позитивную селекцию.

Неоднократная перестройка и экспрессия генов α -цепи при одной и той же β -цепи в одном тимоците оставляет шанс на то, что одна клетка может нести более одного варианта TCR.

На короткое время с мембраны тимоцитов исчезают обе молекулы корецепторов CD4 и CD8, затем экспрессируется только одна из этих молекул. На тимоцитах, TCR которых имеет сродство к молекулам МНС-I, экспрессируется корецептор CD8, и на периферии эти Т-лимфоциты на всю свою жизнь будут иметь маркерную характеристику $CD8^+$, или Т8. На тех же тимоцитах, TCR которых имеет сродство к молекулам МНС-II, экспрессируется корецептор CD4, и на периферии эти Т-лимфоциты на всю свою жизнь будут иметь маркерную характеристику $CD4^+$, или Т4.

Т-лимфоциты, экспрессирующие CD4 (Т4), и Т-лимфоциты, экспрессирующие CD8 (Т8), предназначены для выполнения различных функций в предстоящих иммунных ответах.

Анатомически процессы селекции проходят ближе к границе коркового и мозгового слоев тимуса при взаимодействии развивающихся тимоцитов с эпителиальными клетками стромы и с дендритными клетками костномозгового происхождения.

Дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе продолжается около 3 недель.

Созревшие в тимусе Т-лимфоциты мигрируют в Т-зоны периферических лимфоидных органов. ***Путей выхода тимоцитов из тимуса*** на основании гистологических наблюдений можно предположить ***три***:

1. ***свободный – через эфферентный лимфатический сосуд в кортико-медуллярной зоне;***
2. ***путем экстравазии через стенку посткапиллярных венул с высоким эндотелием там же в кортико-медуллярной зоне;***

3. *путем экстравазии через стенку капилляров в русле транкапсулярных артерий.*

Репертуар распознающих рецепторов периферических Т-лимфоцитов зависит от МНС организма. Исходная биологическая комплементарность рецепторов Т-лимфоцитов рассчитана именно на молекулы МНС всех клеток собственного организма.

В функциональном отношении зрелые неиммунные Таβ-лимфоциты, выходящие из тимуса, представлены двумя основными субпопуляциями: одна из них несет на мембране молекулу CD8, другая – CD4. *CD8⁺ Т-лимфоциты дифференцированы для выполнения функций цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ).* Их еще называют "*перфорин-гранзимовыми киллерами*" и они сами непосредственно, своим клеточным телом убивают клетки, на мембране которых они распознали антиген. *CD4⁺ Т-лимфоциты дифференцированы в потенциальных продуцентов цитокинов* – секретируемых из клетки биологически активных молекул, предназначенных для взаимодействия и вовлечения в процесс других клеток-партнеров по иммунному ответу. CD4⁺ Т-лимфоциты некоторое время назад называли *лимфоцитами-хелперами*, поскольку было установлено, что В-лимфоциты не способны продуцировать антитела без помощи Т-лимфоцитов.

Определенное разнообразие дифференцировки CD4⁺ Т-лимфоцитов в процессе развития иммунного ответа называют *иммунным отклонением – отклонение иммунного ответа в сторону той или иной функциональной субпопуляции.* В генетически здоровом организме такое отклонение зависит от внешних факторов: химического состава антигена, его дозы, пути проникновения, сопутствующих факторов типа адъювантов или инфекций, кратности иммунизации и т.д.

Главный комплекс гистосовместимости (МНС).

Первоначально МНС был выявлен в искусственной модели трансплантации тканей и органов одного организма другому, как некий значительный по размеру комплекс генов, от которого, больше чем от других, зависит скорость отторжения трансплантата. Но поскольку в природе нет процессов трансплантации тканей одной особи другой, возник вопрос – зачем нужны гены и продукты, которые они кодируют, организмам, которым не пересаживают, и никогда не будут пересаживать чужие ткани.

Иммуногенетиками было затрачено огромное количество кропотливого труда в результате которого были сформулированы основные *законы трансплантации. Главный закон трансплантации, состоит в том, что природа не рассчитана на смешение органов уже рожденных особей и пересаженные органы от другого организма в норме всегда отторгаются.* Кроме того, пересадки тканей своего организма в пределах своего организма возможны.

Применительно к генетическим отношениям доноров и реципиентов используются следующие термины:

- **аутологичный** – свой, собственный;
- **сингенный** – полностью генетически идентичный организм или трансплантат (однояйцовые близнецы);
- **аллогенный** – другой организм в пределах одного вида;
- **конгенный** – организм, отличающийся от другого одним (в идеале) геном при одинаковости всех других;
- **ксеногенный** – организм другого биологического вида.

Ответ был найден в 1973 – 1974 гг. открытием природных функций белков МНС, заключающихся в представлении для распознавания пептидных антигенов для Т-лимфоцитов. Позже выяснилось, какие белковые продукты кодируют разные структурные гены из комплекса МНС. На этом основании комплекс разделили на два класса: *МНС-I* и *МНС-II*.

Продукты генных локусов МНС-I – мембранные белки, конститутивно экспрессированные на всех ядросодержащих клетках тела, кроме сперматозоидов, но в разных количествах на клетках различных гистотипов. Больше всего этих молекул на лимфоцитах и лейкоцитах. МНС-II – тоже мембранные молекулы, но экспрессированы не на всех, а только на некоторых гистотипах клеток – на дендритных клетках, В-лимфоцитах, моноцитах/макрофагах, эндотелии сосудов. *Дендритные клетки, В-лимфоциты, моноциты/макрофаги относят к так называемым профессиональным антигенпредставляющим клеткам, поскольку на этих клетках, кроме молекул МНС-II и МНС-I, экспрессируются все необходимые корецепторные молекулы и цитокины, достаточные для активации Т-лимфоцитов к иммунному ответу.*

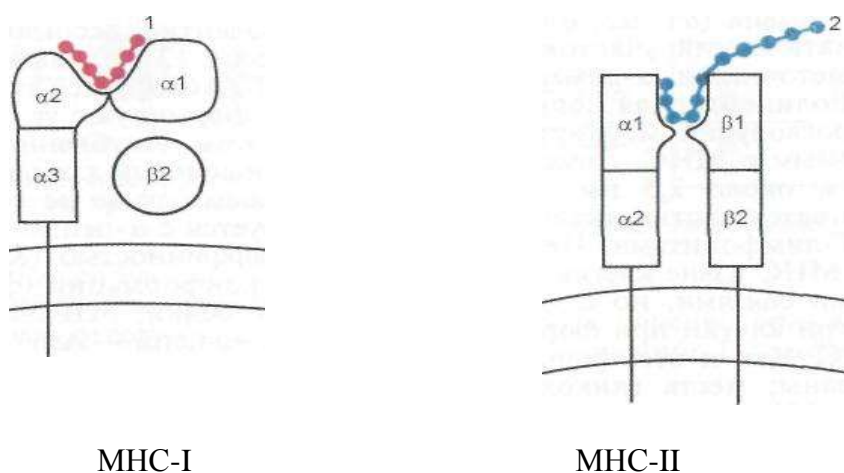


Рис. 6. Структура молекул МНС-I и МНС-II (схема).

1 – пептид-антиген в комплексе с МНС-I;

2 – пептид-антиген в комплексе с МНС-II.

Молекулы МНС-I – трансмембранные гетеродимеры. Большая α-цепь имеет три внеклеточных домена. "Клефт" для связывания с пептидом формируют два терминальных домена α-цепи (α1 и α2). β-цепь малого размера, в мембрану не пенетрирует, с α-цепью ассоциирована нековалентно.

Молекулы МНС-II – трансмембранные гетеродимеры. Полипептидные α- и β-цепи равновелики, обе пенетрируют мембрану, у обеих по два внеклеточных домена. "Клефт" для связывания пептидов формируют внешние домены обеих цепей.

Интересно, что эндотелий тоже выполняет функции АПК, но особого предназначения. По всей вероятности, экспрессия комплексов антигенов-пептидов с МНС на клетках эндотелия является тем специфическим сигналом, который заманивает иммунные лимфоциты из циркулирующей крови в больное, пораженное патогеном место в тканях.

Только на те пептиды, которые способны связать молекулы МНС особи, данная особь потенциально способна развить защитный иммунный ответ. Если некий антиген не связывается ни с одним вариантом МНС из тех, которыми располагает особь, то против этого антигена не будет иммунного ответа и организм окажется

беззащитным перед таким антигеном. Именно поэтому генетический контроль иммунного ответа сильно зависит не только от генов, специально экспрессирующихся в лимфоцитах и антигенпрезентирующих клетках, но и от генов, экспрессирующихся во всех клетках организма, – МНС. Исключение составляют безъядерные зрелые эритроциты и сперматозоиды – на них нет ни МНС-I, ни МНС-II.

Механизмы образования комплексов пептидов-антигенов с молекулами МНС.

В любой эукариотической клетке есть *две зоны*, или *компартменты*.

Одна зона связана с внеклеточной средой – это зона мембранных структур и везикул, включающая аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум, лизосомы, эндосомы и фагосомы. Пептиды, образующиеся в данной зоне, обслуживают синтезируемые клеткой молекулы МНС-II. Происхождение пептидов везикул внеклеточное – они образуются в результате протеолиза белков, захваченных клеткой посредством эндоцитоза или фагоцитоза. Эндосомы, или фаголизосомы, сливаются с мембранными структурами, на которых фиксируются вновь синтезированные на полирибосомах молекулы α - и β -цепей МНС-II и еще одна так называемая инвариантная полипептидная цепь – Ii, которая прикрывает МНС-II от связывания с пептидами внутри эндоплазматической сети и в дальнейшем обеспечивает экспозицию молекул МНС-II внутри везикул – эндосом и фаголизосом.

В мембранных внутриклеточных структурах есть специальный компартмент МНС-II-C, в который физически упираются эндосомы и лизосомы с поглощенным внутриклеточным содержимым. И только с участием пептида молекула МНС-II принимает правильную конформацию, продвигается к мембране и экспрессируется на ней. Чистые молекулы МНС-I и МНС-II на мембране клетки не экспрессируются. Если клетка не располагает достаточным количеством чужого пептидного материала, то молекулы МНС-II связывают короткий фрагмент, образующийся при протеолитическом расщеплении инвариантной цепи Ii. Этим и объясняется то, что представление антигена именно молекулами МНС-II осуществляется при развитии защитных иммунных реакций на внеклеточные и везикулярные инфекции. Поскольку комплексы антигенов-пептидов с молекулами МНС-II распознают исключительно $CD4^+$ Т-лимфоциты, то и в защите от внеклеточных и везикулярных инфекций главную роль играют реакции, обеспечиваемые именно $CD4^+$ Т-лимфоцитами.

Вторая зона в клетке – *зона цитозоля* – неструктурированного мембранами внутриклеточного содержимого. Цитозоль непосредственно сообщается через крупные ядерные поры с содержимым ядра. В ядре протекают процессы транскрипции РНК с ДНК (как нормальные клеточные, так и вирусные при вирусных клеточных инфекциях). РНК из ядра транспортируется для трансляции белка в цитозоль на полирибосомы, и для *фолдинга* (принятия правильной конформации) белков под контролем *шаперонов* (катализаторов принятия полипептидной цепью биологически значимой конформации) полипептидные цепи направляются в специальные участки эндоплазматического ретикулума. Лишние, испорченные, неправильно конформированные белки постоянно расщепляются в цитозоле т.н. *протеасомами*. *Протеасомы – это мультипротеазные комплексы*. Два из трех вариантов субъединиц протеасом кодируются генами, расположенными внутри комплекса МНС.

Протеасомы осуществляют деградацию белков цитозоля. И именно пептиды, образующиеся в результате работы протеасом, поступают в поджидающие их в нужном месте эндоплазматического ретикулума еще несконформированные молекулы МНС-I. Вступая в связь с пептидом, молекулы МНС-I принимают биологически правильную конформацию и направляются для экспрессии на клеточную мембрану.

В норме в клетке молекулы МНС-I присутствуют в избытке по отношению к пептидам. Поэтому в клетке при вирусных инфекциях довольно быстро пептиды вирусного происхождения оказываются представленными на поверхности зараженных клеток в составе комплекса с МНС-I.

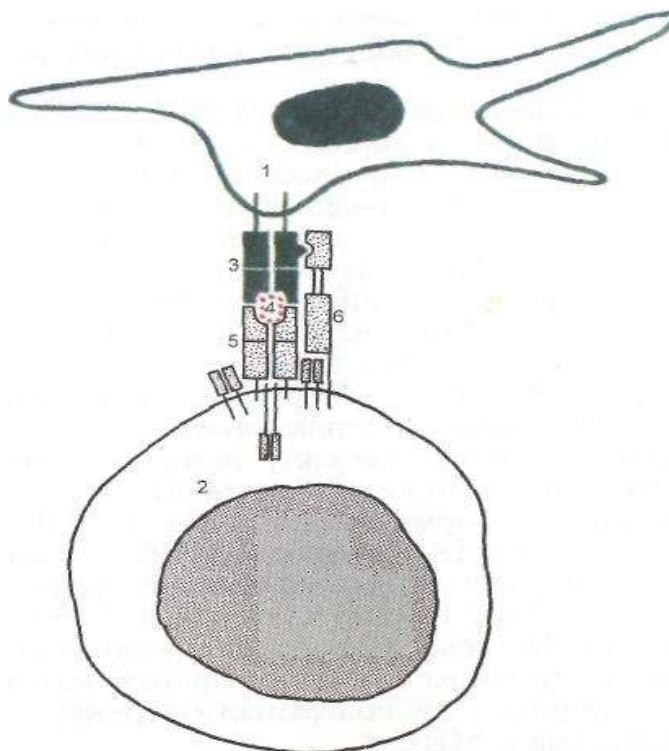


Рис. 7. Взаимодействие TCR с комплексом МНС-пептид на антигенпредставляющей клетке.

- 1 – антигенпредставляющая клетка (например, дендритная);
- 2 – $CD4^+$ Т-лимфоцит;
- 3 – МНС-II;
- 4 – пептид (собственно антиген);
- 5 – α - и β -цепи TCR;
- 6 – молекула CD4.

Молекулы МНС-I представляют для распознавания Т-лимфоцитам внутриклеточно синтезированные пептидные антигены. В защите от инфекции этот механизм работает в первую очередь применительно к вирусам, а также цитозольным бактериальным внутриклеточным инфекциям. Поэтому $CD8^+$ Т-лимфоциты рассчитаны в первую очередь на обеспечение противовирусной защиты, т.к. в комплексе с МНС-I именно и только $CD8^+$ Т-лимфоциты распознают пептидные антигены.

В отсутствие инфекций молекулы МНС-I и МНС-II формируют комплексы с эндогенными пептидами. Тем более, что дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе в норме в стерильном изнутри организме идет при взаимодействии отбираемых TCR со своими пептидами, а не отборе "своего и чужого". Поэтому естественно, что среди

случайно формируемого разнообразия вариантов антигенсвязывающих структур даже после позитивной и негативной селекции тимоцитов среди выходящих на периферию Т-лимфоцитов найдутся TCR, способные специфично связываться со всеми собственными антигенами. Но деструктивный иммунный ответ на собственные антигены в норме не развивается.

Стабильное связывание антигена молекулами МНС внутри клетки при формировании собственной конформации, а не простая сорбция из раствора антигена снаружи уже экспрессированными на мембране молекулами МНС, обеспечивает направление Т-лимфоцитарного иммунитета на реально инфицированные клетки тела.

Иммунное воспаление, управляемое активными Т-лимфоцитами – это наиболее энергичное воспаление по сравнению с другими вариантами, и такое воспаление нельзя сориентировать на ложные мишени, иначе организм будет не направленнo избавляться от инфекции, а страдать от неоправданной разлитой альтерации тканей.

Суперантигены.

В борьбе за свое существование инфекционные микроорганизмы научились синтезировать некие вещества, названные *суперантигенами*, которые поступают с Т-лимфоцитами не по правилам. Когда они попадают в организм, то Т-лимфоцит не может встретить их попыткой распознавания специфическими TCR потому, что благодаря своим особым химическим свойствам они присоединяются снаружи клетки (т.е. без процессинга в антигенпредставляющих клетках) к молекулам МНС-II, но не в области "клефта для пептидов", а сбоку, как правило, к α -цепи, и одновременно к β -цепи TCR на Т-лимфоците.

Это связывание вызывает активацию Т-лимфоцитов, но не антигенспецифического клона, а поликлональную. Обычно суперантигены активируют от 2 до 20 % периферических $CD4^+$ Т-лимфоцитов. В результате многие Т-лимфоциты продуцируют и секретируют активационные цитокины, что вызывает синдром общей интоксикации в организме. Затем активированные Т-лимфоциты погибают путем апоптоза. Это полностью согласуется с *законом лимфоцитарного иммунитета: на свой ли антиген или неспецифический, но единожды активированный лимфоцит обречен на апоптоз*. Но фактом является и то, что после поликлональной активации лимфоцитов наступает физический дефицит лимфоцитов – иммунодефицит.

Известны суперантигены бактериального и вирусного происхождения, такие как энтеротоксины стафилококков, мембранный протеин вируса бешенства, вирусов иммунодефицита человека и животных и другие.

Генетический полиморфизм МНС.

В случае Т-лимфоцитов пептид-антиген связывается не только с рецептором Т-лимфоцита, но и с молекулами МНС антигенпредставляющих клеток, причем до Т-лимфоцита. Разнообразие TCR природа создает *комбинаторикой сегментов ДНК – уникальным процессом рекомбинации ДНК в соматических клетках*. А молекулы МНС приспособлены к открытому множеству заранее неизвестных антигенов иначе, чем TCR и иммуноглобулины, т.к. рекомбинации ДНК в генах МНС нет. Каждый человек наследует определенный набор генов МНС, один и тот же на всю жизнь. *Гены МНС кодоминантны, т.е. на равных экспрессируются гены обоих гомологичных хромосом – от матери и от отца.*

Гены МНС *полигенны*, т.е. существует не один, а несколько локусов как I, так и II класса внутри МНС. Кроме них существуют еще и т.н. *неклассические гены*, не принадлежащие к ранее охарактеризованным.

Полиморфизм классических генов МНС означает наличие в популяции множества *аллелей* – вариантов одноименного гена у разных особей. Поэтому разные люди, неродственники, имеют различные аллели одноименных генов и, следовательно, разные белки МНС на мембранах своих клеток. Вероятность существования одинаковых аллелей у неродственников, тем более совпадения по всем или многим локусам тем меньше, чем больше полиморфизм в популяции. Полиморфизм генов МНС признан наибольшим из всех известных генов человека.

Такой полиморфизм генов в популяции выгоден для выживания вида – не у одного, так у другого человека в популяции организм, может быть, сумеет представить Т-лимфоцитам своим вариантом молекул МНС антигены того или иного (в том числе и из вновь возникающих) инфекционного микроорганизма. Но уже каждый конкретный человек (организм) либо сумеет, либо нет воспринять конкретный микробный антиген и если не сумеет, то не сможет защититься от данного микроба иммунным ответом и инфекция может его убить.

Конкретные варианты МНС закрепляются в эволюции естественным отбором (в отличие от TCR и Ig), и каждая отдельная особь оказывается приспособленной к регионарным видам и штаммам инфекционных микроорганизмов, на защиту от которых шел отбор МНС у предков.

От 1 до 10 % Т-лимфоцитов любого здорового организма реагируют активацией при контакте с аллогенными по МНС клетками. Однако, на любой случайный антиген реагирует гораздо меньшее число Т-лимфоцитов антигенспецифических клонов. Столь высокий уровень аллореактивности Т-лимфоцитов стал понятен с открытием *двойного распознавания*. Аллореактивность есть результат перекрестной реактивности с "не своими" МНС TCR, отобранных при позитивной селекции в тимусе на связывание со своими МНС. Поэтому, отторжение аллогенного трансплантата происходит в результате того, что 1 – 10 % Т-лимфоцитов реципиента ошибаются, принимая донорские МНС за свои (перекрестно реагируют). В то же время, 90 – 99 % Т-лимфоцитов реципиента не видят чужой трансплантат, поскольку на нем не те МНС, на связывание с которыми прошла позитивная селекция тимоцитов.

Интересен тот факт, что число генов МНС-I + МНС-II у отдельного индивидуума не превышает 12. Хотя, чем больше было бы генов МНС, тем большее разнообразие антигенов могли бы представлять антигенпрезентирующие клетки для распознавания Т-лимфоцитов. Ограничение числа генов МНС с одной стороны можно объяснить механизмами позитивной и негативной селекции на связывание МНС, происходящими в тимусе в процессе лимфопоэза. Но если учесть, что в тимусе погибает более 95 % тимоцитов и лишь 5 % выходят в периферические лимфоидные органы, можно предположить, что в эволюции увеличивать полигенность МНС больше нельзя.

Антигенпредставляющие молекулы "не-МНС".

Следует особо отметить, что в организме человека есть семейство, состоящее из 5 близкородственных генов, которые неpolиморфны и кодируют соответственно 5 изоформ мембранных белков, по структуре похожих на МНС-I. Этот кластер мембранных белков обозначен как *антигены кластеров дифференцировки клеток CD1*, изоформы которого соответственно *CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, CD1e*. Изоформы a, b и c обладают значительной гомологией и составляют одно подсемейство, d и e – второе. Молекулы CD1 – гетеродимеры, состоящие из α-цепи и β2-микроглобулина. Антигенсвязывающая

впадина на α -цепи 'уже и глубже, чем у молекулы МНС-I, но главное, что место связывания антигена имеет большое химическое сродство с гидрофобным лигандом.

Экспериментально установлено, что антигены в комплексе с CD1 распознаются $\text{Ta}\beta$ -лимфоцитами, TCR которых кодируется определенным сегментом. Эти лимфоциты либо $\text{CD4}^-/\text{CD8}^-$, либо CD8^+ . По функции и те, и другие, если они взаимодействуют с CD1a, CD1b, CD1c, являются ЦТЛ. $\text{CD4}^-/\text{CD8}^-$ Т-лимфоциты, если они взаимодействуют с CD1d, продуцируют большие количества IL-4. С изоформой CD1e вопрос остается открытым.

Разные изоформы CD1 экспрессированы на различных клетках.

Т-лимфоциты с рецептором $\gamma\delta$ для антигена.

В процессе работ по молекулярному клонированию генов α - и β -цепей TCR в Т-лимфоцитах были обнаружены гомологичные гены, не являющиеся, однако, ни α -, ни β -генами цепей TCR. Таким образом были открыты Т-лимфоциты, экспрессирующие CD3, но не экспрессирующие ни α -, ни β -цепи TCR. Обнаружили TCR, состоящий из двух других полипептидных цепей, и обозначили их буквами γ и δ .

Молекулярные механизмы выбора дифференцировки клетки-предшественницы в $\text{T}\gamma\delta$ или в $\text{Ta}\beta$ точно не известны.

Интересно, что в зрелых $\text{T}\gamma\delta$ часто продуктивно перестроенные гены β -цепи, а в зрелых $\text{Ta}\beta$ – перестроенные, но непродуктивно гены γ - и δ -цепей.

На мембране $\text{T}\gamma\delta$ не выявили экспрессию молекулы CD4. Но на части $\text{T}\gamma\delta$ экспрессирована молекула CD8, но не в виде $\alpha\beta$ -гетеродимера, как на $\text{CD8}^+ \text{Ta}\beta$, а в виде гомодимера из двух α -цепей.

По своим антигенраспознающим способностям рецептор Т-лимфоцитов $\gamma\delta$ напоминает иммуноглобулины в большей степени, чем рецептор Т-лимфоцитов $\alpha\beta$. Лимфоциты $\text{T}\gamma\delta$ распознают антигены иначе, чем $\text{Ta}\beta$. Как и иммуноглобулины, $\text{TCR}\gamma\delta$ способны связывать нативные антигены и независимо от классических молекул МНС, т.е. **для $\text{T}\gamma\delta$ не обязателен или вовсе не нужен предварительный процессинг антигена в антигенпрезентирующих клетках**. Кроме того, разнообразие аминокислотного состава CDR3 $\text{TCR}\gamma\delta$ больше, чем $\text{TCR}\alpha\beta$, и больше, чем у иммуноглобулинов, т.е. $\text{T}\gamma\delta$ способны распознать немалое количество антигенов.

По функциям $\text{T}\gamma\delta$, как и $\text{Ta}\beta$, могут быть продуцентами цитокинов и/или цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Предполагается, что $\text{T}\gamma\delta$ локализованы в барьерных тканях распознают стресс-протеины, выделяемые травмированными кератиноцитами, и начинают продуцировать цитокины, которые организуют иммунный ответ на микробы, проникающие в организм при нарушении покровных тканей.

Субпопуляции нормальных киллеров.

Нормальные киллеры (NK) впервые были описаны как большие гранулярные лимфоциты, способные *in vitro* спонтанно убивать некоторые опухолевые клетки, а также клетки, инфицированные вирусами. Позже выяснили, что морфологически NK могут выглядеть и как малые лимфоциты.

NK дифференцируются из общей лимфоидной клетки-предшественницы. Отличительным признаком NK от Т-лимфоцитов является их неспособность к перестройке генов TCR и другой механизм распознавания своих мишеней. Сходство же с Т-лимфоцитами в том, что в NK возникает тот же цитотоксический аппарат убийства клетки-мишени, что и в ЦТЛ – **перфорин-гранзимы**.

НК в циркулирующей крови составляют около 15 % от всех мононуклеарных клеток. В отличие от Т-лимфоцитов, в тканях имеют другие места локализации: в печени (это основное место локализации НК у человека), красной пульпе селезенки, слизистых оболочках (особенно репродуктивных органов). **НК не рециркулируют между кровью и лимфой, они циркулируют только в крови.**

Эффекторные функции НК – цитотоксичность и продукция цитокинов (IFN- γ , TNF, GM-CSF, IL-5, IL-8). Таким образом, будучи сами активированными, НК вносят вклад в механизм действия Th1 (IFN- γ), стимулируют гемопоэз (GM-CSF – колониестимулирующий фактор), стимулируют дифференцировку и мобилизацию эозинофилов (IL-5), усиливают воспалительную реакцию в очаге (IL-8).

Как и всякая клетка, НК реагируют на то, для чего у них есть рецепторы на мембране. У НК есть рецепторы для цитокинов (IL-5, IFN- γ), для молекул МНС-I и особый рецептор для Fc-концов IgG. Благодаря этим рецепторам **НК осуществляют антигенспецифическую эффекторную иммунную реакцию антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦТ).**

Эксклюзивным мембранным маркером НК является мембранная молекула CD56 – изоформа адгезивной молекулы из семейства молекул адгезии клеток нервной системы.

У человека четко различают, по крайней мере, **две функционально разные субпопуляции НК: $CD56^{\text{мало}}/CD16^+$ и $CD56^{\text{много}}/CD16^-$.**

Субпопуляция **$CD56^{\text{мало}}/CD16^+$** преобладает в крови и селезенке и в функциональном отношении является эффекторной в АЗКЦТ.

$CD56^{\text{много}}/CD16^-$ преобладает в печени, локализуясь в ее синусоидах, в слизистой оболочке матки и децидуальной оболочке. В крови их содержание минимальное. Эта субпопуляция конститутивно экспрессирует высокоаффинный рецептор для IL-2 и способна пролиферировать в ответ на низкие его концентрации. Полагают, что именно НК слизистой оболочки матки не пускают трофобласт плода слишком далеко в тело матери.

На НК есть рецепторы, способные связывать молекулы МНС-I собственных клеток. Но эти рецепторы не активирующие, а ингибирующие киллерную функцию НК. Если при контакте с какой-то клеткой эти рецепторы не находят достаточного количества своих лигандов (МНС-I), то ингибирующий сигнал оказывается недостаточным, и НК развивает в отношении этой клетки цитотоксическую атаку и убивает ее. Поскольку субнормальная экспрессия МНС-I возникает при патологических процессах в клетках (вирусные инфекции, опухолевые перерождения), постольку и НК могут убивать инфицированные или перерожденные клетки собственного организма.

Контакты с собственными клетками НК осуществляют посредством адгезивных молекул и CD31. Молекула CD31 обеспечивает гомотипную адгезию к эндотелию и экстравазацию НК из сосудов в ткани. Кроме того, на НК экспрессировано множество интегринов.

Предполагается, что НК, локализованные в синусоидах печени, через которую проходит в первую очередь кровь **vena porta** от слизистой оболочки всего ЖКТ, активно участвуют в убийстве лимфоцитов, активированных пищевыми антигенами, и таким образом обеспечивают иммунологическую толерантность организма к пище вообще. Точно так же НК слизистой оболочки матки принимают участие – может быть, решающее – в поддержании состояния толерантности организма матери к тканям эмбриона.

■ Общие молекулярные механизмы проведения сигналов внутрь клетки.

В многоклеточном организме ни одна нормальная клетка на стадиях развития после зиготы не живет исключительно по своей внутренней программе. Клетки

находятся в непрерывном взаимодействии друг с другом. Всякое изменение жизненных процессов в отдельной клетке наступает только по сигналу из внешней для клетки среды. *Для восприятия сигналов на внешней мембране клетки, и для некоторых сигналов на внутриклеточных органеллах, есть множество специальных молекул, называемых рецепторами.* Сигнальные молекулы химически комплементарны связывающим структурам рецепторов, и в общем виде их называют *лигандами. Лигандами называются все биологически активные вещества – гормоны, цитокины, нейромедиаторы, лекарственные препараты, патогены и продукты взаимодействия патогенов с тканями организма.* Большинство лигандов сами не проникают в клетку, а только связывают наружный рецептор. Некоторые же способны к внутриклеточному проникновению и для них существуют внутриклеточные рецепторы, с которыми они связываются. И *это единственное собственное биологическое свойство лигандов.* Дальнейшие биологические последствия зависят от дифференцировки клеток, на которой экспрессирован рецептор для данного лиганда. Связывание рецептора изменяет его конфигурацию. Это изменение передается по мембране – "вправо, влево" – и внутрь клетки – "вниз", что служит началом цепи взаимодействий определенных внутриклеточных молекул – проведение сигнала. *Проведение сигнала в клетку приводит к тому или иному биологическому эффекту – клеточному проявлению активации-подавления. К таковым относятся:*

- 1. изменение адгезивных свойств клеточной мембраны – клетка становится более "липкой" по отношению к своему окружению или, наоборот, менее "липкой", что позволяет ей двигаться;*
- 2. под действием сигналов клетка начинает перемещение в тканях сквозь стенки кровеносных сосудов (экстравазация), к очагу повреждения (хемотаксис);*
- 3. клетка дегранулирует, выбрасывая в межклеточное пространство депонированные биологически активные вещества (тучные клетки, эозинофилы, базофилы, активированные макрофаги и нейтрофилы, ЦТЛ и НК);*
- 4. клетка вступает в пролиферацию или наоборот перестает делиться;*
- 5. клетка начинает или прекращает транскрипцию с определенных генов, последующую трансляцию белка и секрецию продукта;*
- 6. в клетке включается "программа смерти", развивается апоптоз, и клетка прекращает свое существование.*

Экспрессию тех или иных жизненных функций называют активацией клетки, подавление жизненных функций называют ингибацией или супрессией клетки. Соответственно существуют активирующие взаимодействия рецептор-лиганд и ингибирующие взаимодействия рецептор-лиганд.

Исследования закономерностей взаимодействия TCR со своими лигандами показали, что не всякое связывание приводит к активации лимфоцита. Некоторые комплексы пептидов с МНС связываясь с TCR, не вызывают активацию лимфоцитов и препятствуют собой связыванию с тем же TCR другого комплекса пептид-МНС, который в отсутствие первого вызывает активацию лимфоцита. Такие ингибирующие пептиды называют *пептидами-антагонистами.* Пептиды, вызывающие активацию с TCR, называют *пептидами-агонистами.* Химические исследования показывают, что пептиды-антагонисты получают при замене в молекулах пептидов-агонистов аминокислот, участвующих в связывании с TCR, при сохранении аминокислот, участвующих в связывании с молекулами МНС.

Если допустить, что тот же TCR свяжет *пептид - частичный агонист*, то в лимфоците будет поддерживаться состояние частичной активации, которое на уровне клетки и организма выглядит как иммунологическая толерантность. Этот "третий" вариант взаимодействия TCR с антигеном представляет особый интерес для фундаментальной иммунологии, т.к., вероятнее всего, именно по такому варианту частичных агонистов происходит непрерывное распознавание "своего" всеми

периферическими лимфоцитами, причем, как Т, так и В. **Без распознавания "своего" лимфоциты в нашем теле не живут.** Но такое распознавание, не приводящее к полномасштабной активации лимфоцитов, не приводят и к аутоиммунному повреждению собственных тканей в норме.

Биохимические пути проведения сигналов разные для разных категорий рецепторов и их семейств. **Для лимфоцитов и их клеток-партнеров по иммунному ответу характерны следующие категории рецепторов:**

- **иммунорецепторы** – это рецепторы, обеспечивающие непосредственные реакции на антиген – TCR, BCR, FcR;
- **TOLL-подобные рецепторы** для микробных продуктов;
- **рецепторы семейства "7-членной гармошки"** для медиаторов базовой воспалительной реакции;
- **рецепторы для цитокинов.**

В настоящее время известно несколько конкретных внутриклеточных реакций, обеспечивающих проведение сигналов. Эти реакции во многом одинаковые для разных пар рецептор-лиганд. Внутриклеточные молекулы, участвующие в проведении сигналов раньше называли **вторичными мессенджерами** (вторичными посредниками). Что определяет специфичность биологических последствий при разных сигналах, в большинстве случаев почти неизвестно.

Проведение сигналов в лимфоцитах с рецепторов для антигенов – TCR и BCR.

У рецепторов лимфоцитов для антигенов – TCR и BCR – описан ряд общих закономерностей восприятия и проведения активационных сигналов в клетку.

Установлено, что лиганды связывают несколько одноименных рецепторов в кластеры – **кластеризация рецепторов в мембране**. Изменения конформации от одновалентного взаимодействия рецептор-лиганд количественно недостаточно для наступления последствий на уровне клетки.

В цитоплазматических участках сигналпроводящих цепей рецепторов выявлены определенные последовательности аминокислот, содержащие остатки тирозина. Значительная часть биохимических реакций проведения сигнала представляет собой фосфорилирование молекул белков по остатку тирозина под действием **протеин-тирозин киназ** или дефосфорилирования белков под действием **фосфатаз**. Изменение статуса остатков тирозина по фосфорилированности приводит к активации или инактивации белка. Киназы связаны с внутренней стороной клеточной мембраны через липидные мостики и низкоаффинно взаимодействуют с активирующими последовательностями цитоплазматических участков цепей рецепторов. Процессы фосфорилирования-дефосфорилирования белков легко обратимы, осуществляются без дополнительных синтезов белков и поэтому оптимальны для быстрых и гибких адаптивных реакций клетки на внешние сигналы. Фосфорилирование по тирозину так меняет молекулу белка, что в ней возникают места, способные связывать другие белки. Запускаются "белок-белковые" взаимодействия.

Ферментативная активность самих киназ регулируется дополнительными специфическими ферментами и зависит от степени фосфорилированности киназного домена или С-концевого участка молекулы. Фосфорилирование остатка тирозина в киназном домене приводит фермент в активное состояние, тогда как фосфорилирование остатка тирозина в С-концевом участка инактивирует фермент.

Каждый этап многосложного каскада проведения сигнала (от поверхностных сигналов, до факторов транскрипции в ядре) регулируется специфическим семейством киназ.

Проведение сигналов с TOLL-подобных рецепторов.

У млекопитающих охарактеризованы, по крайней мере, два TOLL-подобных рецептора, распознающие непосредственно микробные продукты: TLR-2, связывающий продукты грамположительных бактерий, и TLR-4, лигандом для которого является ЛПС грамотрицательных бактерий. Сигналы с TOLL-подобных рецепторов создают необходимые условия для начала лимфоцитарного иммунного ответа.

Внутриклеточный механизм проведения сигналов с этих рецепторов различными семействами киназ на выходе сводится к тому, что активируется фактор транскрипции генов противовоспалительных цитокинов и костимуляторных молекул дендритных клеток. Кроме того, в дендритных клетках инициируются процессы, обеспечивающие их мобилизацию и миграцию из очага внедрения патогена в регионарные лимфатические узлы. Этот же фактор транскрипции инициирует транскрипцию с гена своего же ингибиторного протеина, что обеспечивает своевременное затухание сигнала.

Проведение сигналов от рецепторов к цитокинам.

Проведение сигналов с рецепторов к цитокинам отличается быстротой, что оправдано в соответствии с физиологическими функциями, зависящими от цитокинов – очень быстро, но не надолго. В общих чертах, путь проведения сигналов с рецепторов для цитокинов следующий:

- 1. цитоплазматические участки молекул рецепторов внутри клетки функционально связаны со специфическим семейством киназ;*
- 2. киназы этого семейства фосфорилируют факторы транскрипции – цитозольные белки определенного семейства;*
- 3. фосфорилированные молекулы этих белков димеризуются, образуя либо гомо-, либо гетеродимеры;*
- 4. димеры перемещаются в ядро и сами инициируют транскрипцию с определенных генов.*

Разные киназы и разные факторы транскрипции работают при разных рецепторах для цитокинов.

Цитокины сами по себе неспецифичны по антигену, но их эффекты, тем не менее, реализуются в норме антигеннаправленно. Так происходит потому, что в норме цитокины секретируются направленно в межклеточный синапс, формируемый между двумя взаимодействующими клетками. Формирование более прочных синапсов происходит именно вокруг рецепторов лимфоцитов для антигена, связавших свои лиганды на антигенпредставляющих клетках.

Ингибирующие рецепторы.

Давно известно, что если экспериментальному животному незадолго до антигена или одновременно с антигеном ввести готовые антитела (сыворотку) к данному антигену, то индукция новой продукции антител к данному антигену не происходит, т.е. иммунный ответ при некоторых условиях не развивается при наличии антигена в организме. Разбираться в механизме этого феномена стали относительно недавно. Обнаружено, что на лимфоцитах В, Т, ЦТЛ и НК и некоторых лейкоцитах есть особые рецепторы, связывание которых с лигандом приводит к подавлению тех или иных процессов в клетке. В цитоплазматических участках этих рецепторов выявили характерный рисунок последовательности аминокислот, который называли *ИТИМ – тирозинсодержащие*

ингибирующие последовательности аминокислот в иммунорецепторах. Эти последовательности в клетке ассоциированы с особыми ферментами – *ингибиторными фосфатазами*. Активность этих фосфатаз блокирует вовлечение в активацию киназ фосфорилирующих и дефосфорилирующих фосфолипиды клеточной стенки, тем самым блокируется каскад сигнальных молекул.

В Т-лимфоцитах по мере развития процессов активации возрастает и экспрессия собственного ингибирующего рецептора.

В зависимости от того, с каким активирующим рецептором и на каких клетках происходит коагрегация ингибирующих рецепторов, выключается тот или иной тип клеточной цитотоксичности: с киллингактивирующим рецептором на NK – NK-цитотоксичность; с иммуноглобулинподобным рецептором – NK-антителозависимая клеточная цитотоксичность; с TCR – ЦТЛ-цитотоксичность.

Предполагается, что именно экспрессия ингибирующих рецепторов на некоторой части иммунных лимфоцитов превращает их в пул лимфоцитов памяти.

У В-лимфоцитов антитела, как конечные продукты, при достижении определенной концентрации ингибируют продукцию себе подобных в своем клоне В-лимфоцитов.

Ингибирующие рецепторы есть и на лейкоцитах. Таковым является рецептор для Fc-фрагментов иммуноглобулинов, экспрессированный на всех лейкоцитах. Лигандом для этого рецептора является растворимый комплекс IgG-антиген. То, что лигандом являются иммуноглобулины только класса G, придает этому классу особые иммунорегуляторные функции в разных иммунологических реакциях и процессах. Более того, этот рецептор – единственный из ингибиторных, работающий с растворимыми лигандами. Для всех прочих лигандами могут быть только молекулы клеточных мембран.

Апоптоз – программируемая гибель клетки.

Мы живем в нестерильной окружающей среде, но в норме наша внутренняя среда стерильна. Следовательно, *борьба с инфекциями есть непрерывная составляющая жизненного процесса*. Это видно из фактов, показывающих, например, что при массивных вирусных инфекциях до 50 % периферических CD8⁺ Т-лимфоцитов составляют вирусспецифические клоны. Таковы масштабы экспансии клонов при иммунных ответах. В острый период инфекционных заболеваний можно прощупать и даже увидеть увеличенные лимфатические узлы. Однако, когда организм выздоравливает, количество лимфоцитов возвращается к норме. В отсутствие острых инфекционных воспалительных процессов поддерживается достаточно строгий гомеостаз числа лимфоцитов и в периферической крови, и в тканях. Поэтому, *насколько для лимфоцитов обязательна пролиферация в начале развития любого иммунного ответа, настолько же для лимфоцитов обязательна гибель по завершении иммунного ответа. Запрограммированная гибель отработавших лимфоцитов происходит по механизму апоптоза, или программируемой смерти клеток.*

Запрограммированность апоптоза означает, что в клетке доступны для активации внешними сигналами определенные гены ("программа смерти"), кодирующие специфические ферменты, предназначенные для закономерной и необратимой дезинтеграции всей ДНК клетки и остального ее содержимого. Но в нормальных клетках апоптоз не запускается по сугубо внутриклеточной программе развития отдельной клетки. *Нужен внешний сигнал*. Для его восприятия на клетках, в жизненном цикле которых апоптоз является физиологическим, есть специальные рецепторы, т.е. *существуют сигналы клеточной смерти и рецепторы для них*.

Кроме того, отсутствие сигналов на выживание с других рецепторов и характеризующих жизненную активность клетки, также при определенных условиях может привести клетку в апоптоз. Таким сигналом на выживание, а следовательно,

предотвращения апоптоза, может служить, к примеру, удовлетворительное связывание TCR с МНС I или МНС II при позитивной селекции тимоцитов в тимусе.

Известно два способа смерти живой клетки – некроз и апоптоз.

Некроз – это травматическая гибель по самым разным причинам (механическое или осмотическое нарушение мембраны, термический или химический ожог, повреждение микробными или иными токсинами). Некроз приводит к выходу содержимого клетки в окружающую среду и в норме вызывает воспалительную реакцию.

Апоптоз – это фрагментация содержимого клетки изнутри, осуществляемая специальными внутриклеточными ферментами, индукция и активация которых происходит при получении клеткой внешнего сигнала или при принудительной инъекции в клетку ферментов-активаторов апоптозного механизма. Последний феномен имеет место при осуществлении эффекторной функции ЦТЛ при убийстве ими клетки-мишени. Апоптоз развивается и при повреждении клетки внешними факторами, не приводящими к некрозу, но способными инициировать апоптоз (ионизирующая радиация, обратимый перегрев).

Первоначально апоптозом было названо биологическое явление, описанное зоологами при гистологическом исследовании развития круглых червей – нематод. У них наблюдалась одновременная гибель одного и того же числа клеток в строго определенный момент развития: тело личинки состоит из 1076 клеток, а тело взрослого червя – из 945, т.е. в строго определенный момент исчезает ровно 131 клетка. Эта упорядоченность навела на правильную мысль о запрограммированности такой клеточной смерти.

Или, например, если тимоциты *in vitro* поместить в среду с температурой 43°C, то они через некоторое время погибнут по механизму некроза. Но если те же тимоциты прогреть до той же температуры 43°C в течение 3 минут, после чего вернуть к физиологической температуре 36,7°C, то тимоциты будут все равно погибать, но по механизму апоптоза.

У млекопитающих клетки всякой ткани, которой свойственна пожизненная физиологическая регенерация, в дифференцировке устанавливается программа на апоптоз.

К морфогенетическим событиям, при которых происходит апоптоз, относятся, как минимум, следующие:

- ***удаление стадийспецифических тканей и органов в эмбриогенезе;***
- ***удаление короткоживущих (несколько часов) клеток крови (например, нейтрофилов);***
- ***позитивная и негативная селекция тимоцитов;***
- ***элиминация пролиферирующих клеток в отсутствие их специфических факторов роста;***
- ***индуцированная активацией гибель лимфоцитов.***

У периферических лимфоцитов есть три рецептора и три сигнала на апоптоз. Экспрессия этих рецепторов индуцируется вместе с началом иммунного ответа и нарастает по мере активации и дифференцировки иммунных лимфоцитов. Всего же в иммунной системе не только в периферических тканях, но и при лимфопозе известны пары рецептор-лиганд, связывание которых индуцирует апоптоз в клетке носителя такого сигнального рецептора.

Процедура апоптоза многосложна, но в общих чертах проходит следующим образом. После связывания со специфическим лигандом сигнальные рецепторы тримеризуются. В цитоплазматических участках этих рецепторов есть особые "***домены смерти***", которые обеспечивают специфическое белок-белковое взаимодействие с ***адаптерными протеинами***. Каким-то образом в процесс вовлекаются митохондрии: повышается проницаемость их мембран и из митохондрий в цитозоль высвобождается ***цитохром С***. В цитозоле цитохром С образует некий ***белковый комплекс***, который активирует ***особый фермент – капсазу-8***, связанную с адаптерным протеином. Капсаза-8

запускает каскад активации других капсаз, последняя из которых активирует *особую ДНКазу*. Эта ДНКаза разрезает ДНК клетки между нуклеосомами на куски примерно по 200 пар нуклеотидов.

Параллельно и независимо от фрагментации ДНК происходит *фрагментация остального содержимого клетки, рушится цитоскелет* и клетка сначала *сморщивается* и *уменьшается* в размерах, а затем *распадается* на апоптозные пузырьки, или тельца. *При этом внутриклеточное содержимое почти не вытекает во внеклеточную среду и в окружающих тканях не развивается воспаление*. Поэтому тимус, в котором более 95 % тимоцитов непрерывно погибает апоптозом, не болит, не отекает, не краснеет, не повышается его температура.

Апоптозные тельца *фагоцитируются макрофагами или поглощаются дендритными клетками макроэндоцитозом*.

Глава II. Иммунный ответ.

■ Определение иммунного ответа.

Этапы иммунного ответа.

Иммунный ответ – это иммунитет в действии, т.е. процесс иммунного воспаления, инициированный патогеном.

Иммунный ответ – это распознавание поврежденных патогеном клеток и тканей организма лимфоцитами с целью деструкции и выведения из организма.

Иммунный ответ – это элиминация из организма тканей, поврежденных патогеном, в ходе воспалительного процесса с участием лимфоцитов.

Иммунный ответ – это доиммунное воспаление + распознавание поврежденных клеток лимфоцитами + деструкция поврежденных тканей в ходе иммунного воспалительного процесса + выведение продуктов деструкции из организма.

Объединив все варианты длинное, но конкретное определение иммунного ответа можно сформулировать так:

Иммунный ответ – это такой процесс, в котором можно найти совокупность следующих перечисленных характеристик:

1. иммунный ответ – это воспалительный процесс с обязательным участием лимфоцитов;

2. лимфоциты – единственный тип клеток в организме, в дифференцировке которых происходит обязательная соматическая рекомбинация ДНК и именно сегментов генов рецепторов для антигенов. В результате в течение всего онтогенеза в организме непрерывно генерируется беспрецедентное разнообразие клонов лимфоцитов по рецептору для антигена – 10^{18} вариантов у Т-лимфоцитов и 10^{16} вариантов у В-лимфоцитов;

3. кроме рецепторов для антигена, на мембране лимфоцитов есть инвариантные, но строго необходимые для развития иммунного ответа корецепторы;

4. связывание лимфоцитом рецептором для антигена своего лиганда необходимо, но не достаточно для инициации иммунного ответа;

5. рецептор Т-лимфоцита для антигена распознает (связывает) поврежденные (измененные) патогеном структуры собственных тканей, а не патоген сам по себе как таковой;

6. для инициации иммунного ответа лимфоциту необходимо получить сигналы по двум каналам – с рецептора для антигена и с корецепторов;

7. сигналы с корецепторов поступают к лимфоцитам от клеток доиммунного воспаления (дендритных клеток, макрофагов, эпителия покровных тканей) и их биологически активных продуктов;

8. клетки доиммунного воспаления не имеют большого разнообразия рецепторов, их рецепторы инвариантны, консервативны, кодируются зародышевыми генами, но именно эти рецепторы первыми избирательно связывают продукты микроорганизмов, не характерные для макроорганизмов. Следовательно, именно рецепторы клеток доиммунного воспаления являются носителями эволюционной памяти, которые первыми отличают "чужое" от "своего" и биохимически информируют лимфоциты о факте проникновения чужого во внутреннюю среду;

9. рецептор лимфоцита для антигена направляет иммунные лимфоциты (как вектор) к своим тканям, поврежденным патогеном;

10. лимфоцит при инициации иммунного ответа связывает свой лиганд в лимфоидных органах, активируется, обязательно пролиферирует, завершает дифференцировку и мигрирует в кровь. В очаге повреждения уже иммунный лимфоцит выходит из крови в ткань, там вновь связывает рецептором для антигена свой лиганд и либо сам подвергает поврежденные клетки деструкции (ЦТЛ), либо выделяет цитокины, активируя на деструкцию макрофаги, эозинофилы, нормальные киллеры и другие лейкоциты.

Этапы развития иммунного ответа во времени следующие:

- доиммунное воспаление в очаге внедрения патогена, включающее распознавание и поглощение патогенов и их продуктов дендритными клетками;*
- представление антигена лимфоцитам в лимфоидных органах;*
- пролиферация лимфоцитов;*
- эффекторная дифференцировка лимфоцитов;*
- иммунное воспаление с деструкцией тканей, поврежденных патогеном;*
- регенерация тканей в очаге повреждения.*

Следует особо подчеркнуть, что иммунное воспаление, т.е. воспаление с участием лимфоцитов – наиболее активное и агрессивное по сравнению с доиммунным воспалением, т.е. вариантами воспалительных процессов, развивающихся без вовлечения в них лимфоцитов.

Все начинается с проникновения антигена во внутреннюю среду организма. В природе это происходит при травмировании покровных тканей. При этом в покровных тканях выделяются определенные вещества – медиаторы доиммунного воспаления, которые, если понадобится, подготавливают развитие лимфоцитарного иммунного воспаления.

Отметим, что попадание антигена сразу во внутреннюю среду без значимой травмы покровов в природе событие редкое. Это, как правило, искусственное антропогенное явление парентерального введения веществ или трансплантации тканей и органов.

Доиммунные защитные реакции в отношении антигена направлены на то, чтобы не пропустить антиген глубже покровных тканей. В первую очередь это сосудистые реакции: расширение сосудов микроциркуляторного русла, повышенный выпот из сосудов в ткани плазмы или сыворотки, а вместе с ними всех сывороточных факторов доиммунной резистентности к инфекциям, и экстравазация лейкоцитов, в первую очередь фагоцитов – нейтрофилов. Локальный отек препятствует всасыванию антигена в системную циркуляцию.

Проникший в покровные ткани патоген сорбируют и поглощают эндоцитозом дендритные клетки и фагоцитируют макрофаги. И те и другие – профессиональные антигенпрезентирующие клетки, но *только дендритные клетки обладают особыми способностями – мигрируют из покровных тканей с антигеном в регионарные лимфоидные органы.* По пути дендритные клетки процессируют антиген, экспрессируют

на мембрану комплексы пептидов с МНС-I и МНС-II и необходимые корецепторные молекулы, с помощью которых они смогут вступить в эффективное взаимодействие с Т-лимфоцитами в Т-зависимых зонах периферических лимфоидных органов. Кроме антигенпредставляющих клеток в покровных тканях антигены встречают *внутриэпителиальные лимфоциты IEL*, среди которых много Т_{γδ}, распознающих непептидные антигены без предварительного процессинга и презентации антигенпредставляющими клетками.

Важное значение имеет то обстоятельство, что в плевральной и брюшной полостях, для перехвата широко распространенных микробных антигенов существуют *антитела с широкой перекрестной реактивностью – продукты В-1-лимфоцитов*.

Неперехваченный соответствующим образом в барьерных тканях антиген, всосавшийся в системную циркуляцию, если он опасен для организма, сразу начнет приносить вред. Однако вероятность иммунного ответа на него обусловлена тем, что есть такой лимфоидный орган, как селезенка, через которую проходит весь объем крови за цикл циркуляции. В синусоидах селезенки антигенпредставляющие клетки (дендритные клетки и макрофаги) получают возможность сорбировать этот антиген.

Пришедшие в лимфатические узлы дендритные клетки с антигеном (они называются *"интердигитальными дендритными клетками"* в отличие от других, называемых *"фолликулярными дендритными клетками"*) располагаются в Т-зависимых зонах и представляют антиген для считывания интенсивно мигрирующим Т-лимфоцитам. Среди Т-лимфоцитов рано или поздно найдется такая клетка, у которой рецептор для антигена окажется комплементарным данному антигену, т.е. свяжет его в комплекс антиген-МНС. Если при этом состояться все необходимые и достаточные корецепторные взаимодействия с антигенпредставляющей клеткой, то Т-лимфоцит получит активационный сигнал. С этого момента собственно и начинается *иммунный лимфоцитарный ответ*.

Т-лимфоцит начнет пролиферировать и дифференцироваться. В результате образуется клон антигенспецифичных дифференцированных Т-лимфоцитов. Такие лимфоциты теперь уже называются *иммунными лимфоцитами* или *лимфоцитами-эффекторами*. В процессе дифференцировки Т-лимфоцит экспрессирует в надлежащем количестве мембранные молекулы и цитокины, необходимые для взаимодействия с В-лимфоцитами и лейкоцитами, или для атаки на клетки-мишени.

В Т-зависимых зонах периферических лимфоидных органов происходит взаимодействие активированных антигеном Т-лимфоцитов с активированными антигеном В-лимфоцитами.

Провзаимодействовавший с антигеном и с Т-лимфоцитами В-лимфоцит мигрирует в зону фолликула, где пролиферирует и дифференцируется в *антителопродуцента – плазматическую клетку*.

Первые плазматические клетки остаются в лимфатическом узле, и секретируемые ими антитела в значительном количестве остаются здесь, фиксируясь на Fc-рецепторах *фолликулярных дендритных клеток FDC*. V-области этих антител связывают свой антиген. В таком виде в комплексе с антителами, фиксированными на FDC, антиген может оставаться на территории лимфоидного фолликула в течение продолжительного времени – месяцы и годы. Но главное в данный момент то, что здесь в фолликулах, при взаимодействии с этим антигеном пойдет *процесс созревания аффинности*, т.е. *соматического гипермутагенеза генов V-области иммуноглобулинов* и, как положительный сигнал на выживание, *отбор В-лимфоцитов с наиболее высокоаффинными вариантами антител*. Только они будут выживать, и пролиферировать при вторичном иммунном ответе.

Все прочие иммунные В-лимфоциты, дифференцировавшиеся в плазмциты, уходят из фолликулов лимфоидных органов и мигрируют преимущественно в костный мозг или слизистые оболочки. Там и осуществляется массовая продукция специфических

антител, секретируемых в кровь или в слизистые секреты. Плазмocyты лимфоидной ткани слизистых оболочек, предназначенные для экскреции в слизистые экзосекреты антител класса А и в некотором количестве класса Е, остаются в слизистой оболочке для массовой продукции иммуноглобулинов.

Иммунные Т-лимфоциты-эффекторы – ЦТЛ, Th 1, Th 2 – выходят из регионарных лимфатических узлов через эфферентные лимфатические сосуды, попадают в грудной лимфатический проток и оттуда в системную циркуляцию. Вместе с током крови они мигрируют в очаг воспаления в месте проникновения патогена. Благодаря молекулам адгезии на иммунном лимфоците, отличающимся от таковых на неиммунном, иммунный лимфоцит узнает эндотелий сосудов микроциркуляции именно в очагах повреждения тканей и воспаления. Там Т-клеточный рецептор TCR, если находит, связывает свой антиген, тем самым, активируя лимфоцит. На данном этапе состояние активации проявляется усиленным биосинтезом и секрецией эффекторных молекул. Для ЦТЛ это молекулы, обеспечивающие убийство клеток-мишеней. Для Th $CD4^+$ - это цитокины, активирующие на деструкцию антигена те или иные лейкоциты – макрофаги, эозинофилы, тучные клетки, базофилы, нейтрофилы.

Связанный антиген подвергается фагоцитозу и разрушению гидролитическими ферментами, кислородными радикалами, радикалами окиси азота до мелких метаболитов, которые экскретируются из организма через системы выделения – почки и ЖКТ.

Таким образом, организм saniрован и первый результат достигнут. Дальнейшая необходимая остановка продуктивного иммунного ответа после санации организма от патогена осуществляется *механизмами супрессии иммунного ответа*.

Вторым результатом лимфоцитарной иммунной реакции является *иммунологическая память*. По современным представлениям, лимфоцитами иммунологической памяти становится некая часть иммунных лимфоцитов (порядка единиц процентов), на которых экспрессировались особые рецепторы, ингибирующие активацию.

В приведенной последовательности иммунного ответа не учтен целый ряд параметров: химическая природа антигена, доза антигена и его способность к размножению внутри организма, входные ворота, влияние антигена на другие системы организма, наличие адъювантов и т.д. В реальной же ситуации все это имеет значение и, более того, определяет как саму возможность развития иммунного ответа, так и его качество, и преобладание тех или иных эффекторных механизмов иммунитета.

Иммунологическая память.

Доиммунные механизмы резистентности не запоминают свою реакцию на антиген. Попадает он первый раз или десятый – реакция будет одинаковой, при условии одинакового общего состояния организма. В отличие от этого, лимфоцитарный иммунитет – запоминает. Феномен иммунологической памяти проявляется в том, что в случае успешного иммунного ответа при первом попадании патогена в организм, при его повторных попаданиях санация наступает значительно быстрее и эффективнее, и патоген не успевает вызвать патологический процесс. Такое явление и называют *протективным иммунитетом*, т.е. *иммунитетом, защищающим от болезни*.

Различия по В-лимфоцитам при первичном и вторичном иммунном ответах показаны в таблице 3.

Таблица 3.

Параметры В-лимфоцитов при первичном и вторичном иммунном ответе.

Параметр	При первичном ответе	При вторичном ответе
Частота встречаемости антигенспецифических В-лимфоцитов в лимфоидных тканях	$10^{-4} - 10^{-5}$	10^{-3}
Изотип продуцируемых антител	IgM > IgG	IgG, IgA, IgE
Аффинность антител	Низкая	Высокая

В основе феномена иммунологической памяти лежат два явления:

1. при первом иммунном ответе произошло размножение лимфоцитов антигенспецифического клона, и не все из них израсходованы в текущем иммунном ответе, не у всех включилась программа на апоптоз. Часть лимфоцитов этого клона "замораживается" на определенном уровне активности и персистирует в организме в течение неопределенного времени. В зависимости от антигена время такой персистенции колеблется от нуля до пожизненного. Оценка количества лимфоцитов, на которых произошла экспрессия ингибирующих рецепторов, показывает, что это единицы процентов совокупности всех клонов.

2. Лимфоциты памяти существенно меньше, чем неиммунные лимфоциты, нуждаются в медиаторах доиммунного воспаления и в костимуляторных сигналах, чтобы начать иммунный ответ на свой антиген, и могут начать его вне воспаления или при минимальных симптомах воспаления.

Несмотря на то, что как клинический феномен "иммунологическая память" был известен еще в древние времена, клеточные и молекулярно-генетические механизмы до настоящего времени неизвестны. Неизвестно, почему на какие-то антигены иммунологическая память остается, на какие-то нет, на какие-то надолго, на какие-то быстро исчезает, причем по-разному у различных особей. По этой причине, при существующем уровне знаний в настоящее время, прогнозы результатов вакцинации только эмпирические и статистические, не предусматривающие разумного персонального составления.

Одно из сомнений заключается в том, что, возможно, продолжительная иммунологическая память сохраняется лишь в тех случаях и на тот период времени, когда и пока в организме остается персистирующий антиген в виде латентной инфекции или каком-то ином виде.

Т-лимфоциты памяти отличаются от зрелых неиммунных Т-лимфоцитов и по частоте встречаемости антигенспецифического клона в лимфоидной ткани (больше в 10 – 100 раз) и по экспрессии ряда мембранных молекул. Т-лимфоциты памяти существенно меньше, чем впервые активированные лимфоциты, нуждаются в костимулирующих воздействиях и поэтому быстрее и легче выходят в продуктивную эффекторную фазу иммунного ответа. Количество экспрессированных мембранных молекул на Т-лимфоцитах памяти примерно в 2 – 50 раз превышает таковые на зрелых неиммунных Т-лимфоцитах.

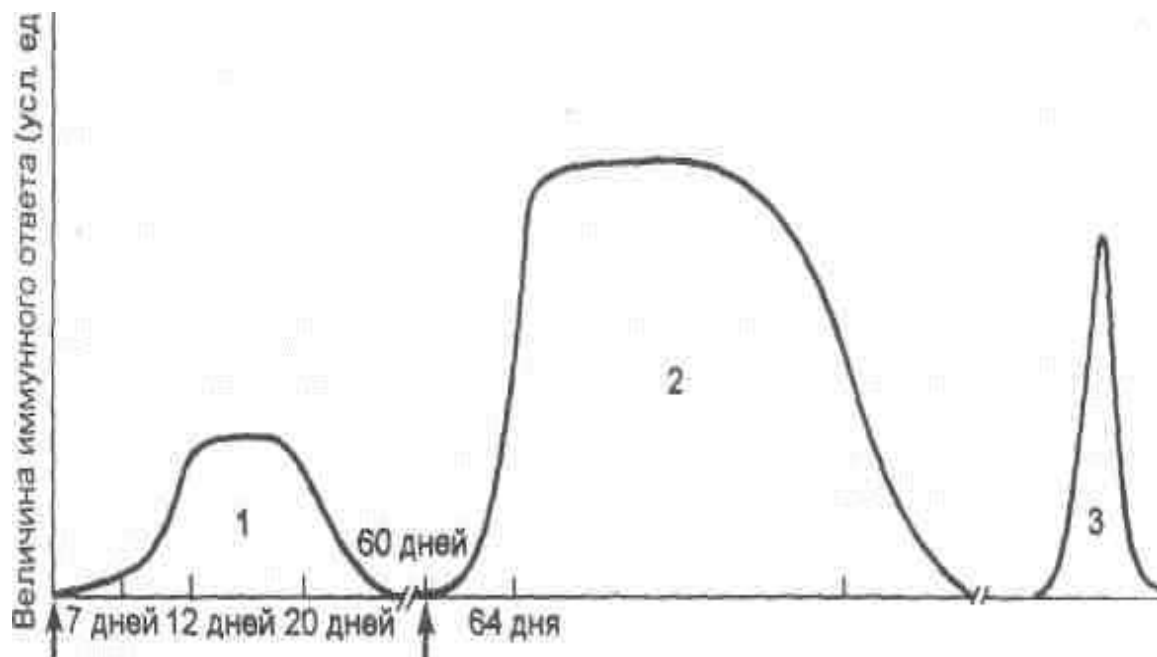


Рис. 8. 1 – первичный иммунный ответ;
2 – вторичный иммунный ответ;
3 – иммунологическая память.

Такого рода соотношение величин первичного иммунного ответа, вторичного иммунного ответа и ответа иммунологической памяти бывает при введении в организм неразмножающихся антигенов.

■ Взаимодействия клеток в иммунном ответе.

В процессе развития иммунного ответа происходят взаимодействия разных клеток друг с другом: клеток покровных тканей с лимфоцитами, лимфоцитов с эндотелием клеток сосудов, Т-лимфоцитов с антигенпрезентирующей клеткой, Т-лимфоцита с В-лимфоцитом, Т-лимфоцитов с лейкоцитами и т.д.

Известно, по крайней мере, *два варианта взаимодействия клеток* внутри многоклеточного организма:

- *межклеточные контакты мембранами* – адгезия клеток, при которой мембранные молекулы одной клетки комплементарно связываются с мембранными молекулами другой клетки;
- *одна клетка синтезирует и секретирует растворимое вещество, тогда как на мембране другой клетки есть молекула-рецептор, способная комплементарно связать именно это вещество.*

Цитоплазматические связи рецептора обеспечивают проведение сигнала внутрь клетки, вызывающего определенные изменения внутриклеточного метаболизма, которые называют *реакцией клетки* или *биологическим эффектом*.

Во втором варианте есть два существенно различающихся подварианта – *дистантные* и *локальные взаимодействия*.

- *дистантно* осуществляются взаимодействия нервной системы с другими клетками организма и взаимодействия эндокринных гормонов с клетками-мишенями.

● *локально* осуществляется множество межклеточных взаимодействий, в том числе в процессе развития иммунного ответа. В последнем случае растворимые вещества или медиаторы называют *цитокинами*. В отличие от контактных взаимодействий мембранными молекулами, которые достаточно инертны во времени, взаимодействия с помощью цитокинов гораздо быстрее, оперативнее и динамичнее.

Комплементарное взаимодействие – это строгое химическое и количественное понятие. Между двумя молекулами могут устанавливаться химические связи 4 типов: ионные, водородные, ван-дер-ваальсовы и гидрофобные. Сила связи характеризуется константой диссоциации – K_d . Для эффекторного взаимодействия иммунорецепторов с антигенами K_d должна иметь показатель степени по абсолютной величине не ниже 7, т.е. $10^{-7} - 10^{-11}$ М. Для связи пептидов-антигенов с молекулами МНС-I/II характерна K_d порядка 10^{-6} . Для связей цитокинов с рецепторами для цитокинов K_d составляет $10^{-10} - 10^{-12}$ М. Чем больше по абсолютной величине показатель степени в значении константы диссоциации, тем при меньших концентрациях действующего вещества достигается значимый биологический эффект. *Из известных биологически активных веществ наибольшими являются константы диссоциации для цитокинов, что свидетельствует о высокой биологической активности низких концентраций цитокинов.*

Молекулы межклеточной адгезии.

По структурному принципу выделяют *4 семейства молекул межклеточной адгезии*:

1. *селектины*;
2. *муциноподобные васкулярные адрессины*;
3. *интегрины*;
4. *молекулы из суперсемейства иммуноглобулинов – IgSF.*

Селектины – это молекулы на поверхности лимфоцитов, лейкоцитов и эндотелия сосудов, которые обеспечивают избирательный (селективный) *homing* (наведение) определенной клетки через стенку сосуда в определенный орган. Общим в молекулярной структуре селективов является наличие во внеклеточной части лектиноподобного домена. *Лектины* – белки, способные комплементарно связывать сахара.

Лигандами для селективов являются *адрессины* – муциноподобные молекулы на поверхности эндотелия сосудов. Селектины и адрессины обеспечивают относительно слабую адгезию клеток, достаточную для селективной остановки клетки в нужном органе, но недостаточную для проникновения сквозь стенку сосуда и миграции по межклеточному матриксу.

Для более сильных взаимодействий, обеспечивающих развитие процесса, т.е. проникновение сквозь стенку сосуда и миграцию по межклеточному матриксу, нужны *интегрины* и *молекулы IgSF*. Эти же молекулы обеспечивают взаимосвязи лимфоцитов с антигенпредставляющими клетками, а в дальнейшем лимфоцитов-эффекторов с их клетками-мишенями или клетками-партнерами.

Интегрины экспрессируются на Т-лимфоцитах с начала активации и имеют наибольшее функциональное значение для проникновения уже иммунного Т-лимфоцита в очаг воспаления, где ему надлежит организовать санацию от антигена.

Суперсемейство иммуноглобулинов IgSF включает собственно иммуноглобулины, рецептор Т-лимфоцитов для антигена – TCR, корецепторные молекулы Т-лимфоцитов (CD4 и CD8) и В-лимфоцитов (CD19), инвариантные домены молекул МНС и ряд молекул межклеточной адгезии.

Таким образом, в общих чертах, происходит следующее. Неиммунные Т-лимфоциты, попав в Т-зависимую зону лимфатического узла, или любого другого

лимфоидного органа, взаимодействуют своими интегринами с молекулами суперсемейства иммуноглобулинов IgSF всех доступных антигенпредставляющих клеток, т.е. Т-лимфоциты активно, но обратимо, прилипают к антигенпрезентирующим клеткам. Во время этого прилипания TCR пытается распознать свой антигенный комплекс пептид-МНС. Если узнавание произошло, то сигнал с агрегированных TCR и корецепторов CD4 и CD8 идет в клетку, и среди прочих последствий этого сигнала ранним является изменение конформации молекулы интегрин, усиливающее связь с молекулами IgSF. Связь между Т-лимфоцитом, узнавшим свой антиген, и антигенпредставляющей клеткой поддерживается несколько дней. В течение этого времени происходит пролиферация клона Т-лимфоцитов. Дочерние клетки клона также прилипают к антигенпредставляющей клетке на все время, пока продолжается дифференцировка в лимфоциты-эффекторы.

Существенная закономерность развития иммунного ответа состоит в том, что все перечисленные выше адгезивные взаимодействия необходимы, но недостаточны для активации лимфоцита к иммунному ответу. Для того, чтобы начался процесс пролиферации лимфоцита, необходимо еще одно взаимодействие Т-лимфоцита с той же антигенпредставляющей клеткой. Это взаимодействие осуществляется специфической молекулой В-7 на антигенпредставляющей клетке с комплементарной ей специфической молекулой CD28 на Т-лимфоците. *Экспрессия молекул В-7 – важнейший признак профессиональных антигенпредставляющих клеток.* Структурно молекулы В-7 и CD28 подобны и принадлежат к молекулам из суперсемейства иммуноглобулинов IgSF.

Активация Т-лимфоцита антигеном происходит при сочетанном взаимодействии некоторых молекул на поверхности Т-лимфоцита с рядом комплементарных молекул на поверхности АПК. Это взаимодействие принимает морфологическую форму, получившую название *иммунологического синапса*. Такой синапс имеет нечто материально общее с нервным синапсом, а именно в синаптической щели и нервного и иммунологического синапса присутствует протеогликан *агрин*.

Взаимодействующие молекулы мембран между двумя клетками называют *межклеточным интерфейсом*.

Цитокины.

Цитокины можно определить, как множество разнообразных биологически активных молекул, секретируемых клетками с целью воздействия через специфические рецепторы для каждого из цитокинов на рядом расположенную клетку, или на себя же.

Своей множественностью, разнообразием структуры и еще многими свойствами цитокины отличаются от нейромедиаторов и гормонов. В отличие от первых, где имеет место контактное взаимодействие клеток мембранными молекулами, взаимодействие посредством цитокинов более динамичные и оперативные благодаря определенным особенностям синтеза, секреции и рецепции. В отличие же от гормонов внутренней секреции в норме цитокины практически не попадают в системную циркуляцию и действуют локально в тканях в месте выработки.

Характерными для цитокинов являются следующие *общие свойства*:

- цитокины – это *универсальный язык межклеточного общения*. Одноименные цитокины продуцируются клетками разной тканевой дифференцировки. В то же время, рецепторы для одноименных цитокинов экспрессированы на клетках различной тканевой дифференцировки. Таким образом, клетки разных тканей имеют возможность обращаться друг к другу, и быть услышанными друг другом. Именно, и в первую очередь, посредством цитокинов система лимфоцитарного иммунитета сращена с другими биологическими системами резистентности и со всем организмом в целом. Безусловно, в целостной интеграции участвуют и нервная и эндокринная системы;

● в подавляющем большинстве случаев *цитокины – это близкодействующие медиаторы локальных взаимодействий* клеток в тканях или даже отдельной пары клеток, т.е. *типичное место действия цитокина – межклеточный синапс*. В зависимости от эффекторных параметров цитокинов выделяют *аутокринные эффекты* – действие на саму клетку, секретирующую цитокин, и *паракринные эффекты* – действие на рядом расположенные клетки. Редкими, но имеющими место, являются *эндокринные эффекты* – действие дистантное, или системное, т.к. цитокин достигает клетки-мишени, выходя в системный кровоток. У здоровых людей только два цитокина, из всего их разнообразия, удастся обнаружить в крови. И даже в отношении них нет однозначного ответа, имеет ли это нормальное физиологическое значение и если да, то какое;

● цитокины *не депонируются* в клетках, а синтезируются только по запросу;
● *матричная РНК цитокинов короткоживущая*, что объясняет транзиторный характер их продукции клеткой – вырабатываются вскоре после сигнала и недолго;

● для цитокинов характерна *каскадность действия* или "*сеть*" – воздействие одного цитокина на клетку вызывает выработку этой клеткой других или того же цитокина. При этом в клетке-продуценте работают некие биологические часы – в начальный период процесса клетка самостимулируется на продукцию активационных цитокинов, через несколько часов или суток та же клетка переключается на синтез супрессорных цитокинов и экспрессирует либо тормозные рецепторы, либо рецепторы для апоптозных сигналов;

● для действия цитокинов характерно *свойство избыточности* или "*многословия*". Данное понятие характеризует *плейотропность* влияния каждого единичного цитокина и взаимозаменяемость действия разных цитокинов. Это означает, что внешне одинаковые биологические эффекты могут вызывать разные цитокины, а каждый отдельный цитокин может индуцировать в одной клетке, и, тем более, в разных, различные биологические эффекты. Один и тот же цитокин может вызывать самые разные, вплоть до противоположных, эффекты в разных клетках. Такая природная закономерность вынуждает клиницистов избавиться от иллюзий о простоте фармакологического применения современных генно-инженерных препаратов цитокинов в частности, и прочих иммуномодуляторов вообще.

В случае с цитокинами требует уточнения и четкого понимания само понятие "биологический эффект", поскольку оно относится не к цитокину, как таковому. *Цитокин для клетки-мишени – это только, и всего лишь, внешний лиганд для ее рецептора*. Биологическим эффектом будет являться то, что произойдет с клеткой после связывания этого лиганда с рецептором, и который зависит от внутренней программы дифференцировки клетки-мишени.

По функциональному предназначению с известной долей относительности выделяют *пять групп цитокинов*:

1. *Гематопоэтические цитокины* – регуляторы пролиферации и дифференцировки всех клеток кроветворной системы.

2. *Цитокины доиммунного воспаления*, включающие две подгруппы:

а) *первичные противовоспалительные цитокины*. Чрезвычайно плейотропны и активируют ткани вокруг себя. Продуцируются главным образом макрофагами и лимфоидными ДС покровных тканей в очаге внедрения патогена;

б) *вторичные воспалительные цитокины – хемокины*, вызывающие и обеспечивающие локомоторное передвижение лейкоцитов и лимфоцитов в тканях. Кроме того, поддерживают ангиогенез и продукцию коллагенов клетками соединительной ткани. Считается, что при соответствующих условиях любая клетка организма продуцирует те или иные хемокины.

3. *Цитокины – организаторы лимфоцитарного иммунного ответа*, регулирующие пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и НК в

периферических лимфоидных органах и тканях. Продуцируются в первую очередь профессиональными антигенпредставляющими клетками, а затем самими лимфоцитами.

4. *Цитокины – медиаторы иммунного воспаления*, продуцируемые иммунными Т-лимфоцитами и направленные на активацию лейкоцитов общевоспалительного назначения.

5. *Противовоспалительные (иммуносупрессорные) цитокины*, ингибирующие макрофаги (продуцируются макрофагами) и дальнейшую пролиферацию лимфоцитов (продуцируются CD4⁺ Т-лимфоцитами).

Рецепторы для цитокинов по структуре делят на *4 семейства*:

1. *Семейство рецепторов для цитокинов I класса* – рецепторы для гемопоэтинов;
2. *Семейство рецепторов для цитокинов II класса* – рецепторы для интерферонов и интерфероноподобных цитокинов;
3. *Семейство рецепторов типа TNFR* – рецепторы для связывания лигандов типа фактора некроза опухолей;
4. *Семейство рецепторов для хемокинов* – 7-членная трансмембранная гармошка.

Хемокины.

Хемокина называют цитокины специального назначения, привлекающие в очаг воспаления лимфоциты и лейкоциты из циркулирующей крови. Они обладают свойством связываться с молекулами межклеточного матрикса, с одной стороны, и обратимо связывать свои молекулы-лиганды на мембране клетки-мишени – с другой. Хемокин диффундирует от клетки-продуцента по межклеточному матриксу, при этом создается градиент его концентрации, нарастающий по мере приближения к месту продукции хемокина. Нужный лейкоцит или лимфоцит перемещается по молекулам хемокина, фиксированным на матриксе.

При всем разнообразии конкретных форм все рецепторы для хемокинов имеют похожую характерную структуру – "гармошку" из 7 трансмембранных слоев специфических протеинов.

В последние годы рецепторы для хемокинов привлекают к себе особое внимание в связи с появившимися фактами, свидетельствующими о том, что вирус иммунодефицита человека, по крайней мере, некоторые его квази-виды, пользуются некоторыми указанными рецепторами для проникновения в клетки человека.

Интерфероны - IFN.

Интерфероны были открыты как продукты инфицированных вирусами клеток млекопитающих, обладающие противовирусным действием. Известно *2 типа интерферонов: I тип – INF-α и INF-β; II тип – INF-γ*. Хотя они имеют одно родовое название, между ними есть существенные различия по ряду признаков.

INF-γ – единственный, который еще называют *иммунным интерфероном*, т.к. именно, и только, его продуцируют иммунные Т-лимфоциты субпопуляций Th1, CD8⁺, NK и ЦТЛ. INF-γ – продукт единственного структурного гена.

Главные *биологические эффекты INF-γ* следующие:

- *INF-γ является самым сильным активатором макрофагов*. Именно посредством цитокина INF-γ Th1, NK и ЦТЛ нанимают макрофаги для выполнения деструктивных функций в отношении тканей, поврежденных патогеном в очаге воспаления. В деструкцию вовлекаются и прилегающие клетки окружающих тканей. Активированные макрофаги выделяют кислородные радикалы, радикал окиси азота, гидролитические ферменты, которые, пытаясь разрушить патоген, травмируют и собственные клетки. Очаги "Th1+макрофаг"-опосредованного воспаления в коже и есть

то, что называют оставшимся в употреблении термином "гиперчувствительность замедленного типа";

- *активирует NK* к осуществлению ими убийства клеток-мишеней;
- *индуцирует экспрессию на клетках белков МНС-I и МНС-II*, чем способствует представлению антигенов для Т-лимфоцитов, а следовательно, прогрессивному развитию противовирусного иммунного ответа;
- $\text{INF-}\gamma$, продуцируемый CD8^+ -лимфоцитами, *вносит свой вклад в противовирусное действие ЦТЛ*;
- *является локальным кофактором* в направлении дифференцировки CD4^+ Th0-клеток в Th1;
- *участвует в переключении биосинтеза изотипов иммуноглобулинов*.

INF- α продуцируют активированные патогеном лимфоидные дендритные клетки. Поскольку раньше считалось, что $\text{INF-}\alpha$ продуцируют какие-то лейкоциты, его еще называют *лейкоцитарным интерфероном*.

INF- β тоже продуцируют активированные лимфоидные дендритные клетки, но раньше полагали, что это продукт фибробластов. Поэтому еще сохранилось название – *фибробластный интерферон*.

По современным представлениям биологические свойства $\text{INF-}\alpha$ и $\text{INF-}\beta$ одинаковы. Это доиммунные интерфероны. По совокупности эти интерфероны проявляют противовирусное действие и усиливают экспрессию молекул МНС-I.

Естественным индуктором биосинтеза $\text{INF-}\alpha$ и $\text{INF-}\beta$ являются двуспиральные РНК, которых в норме нет у эукариотических клеток, но которые являются характерным продуктом в жизненном цикле многих вирусов.

$\text{INF-}\alpha$ и $\text{INF-}\beta$ индуцируют экспрессию молекул МНС-I, протеинов-транспортеров антигенов-пептидов, способствуют распознаванию вирусинфицированных клеток CD8^+ Т-лимфоцитами, активируют NK к лизису вирусинфицированных клеток.

■ Антигенпредставляющие клетки – АПК.

Дендритные клетки.

Существенное различие между антигенраспознающими молекулами-иммуноглобулинами и антигенраспознающими молекулами-рецепторами Т-лимфоцитов состоит в том, что иммуноглобулины связывают нативные молекулы антигенов, тогда как $\text{TCR}\alpha\beta$ не способны связывать нативные антигены. Однако эти $\text{TCR}\alpha\beta$ способны распознать и связать только определенные структуры на поверхности клеток своего организма, а именно комплексы молекул МНС с пептидами, т.е. *до Т-лимфоцита и для Т-лимфоцита антиген поглощают, перерабатывают и экспрессируют на своей поверхности другие клетки*. Этим объясняется *облигатная зависимость развития иммунного ответа от доиммунного воспаления*. Доиммунное воспаление заключается в непосредственном связывании патогена и поглощении его некими клетками в месте внедрения патогена.

Существует понятие *профессиональных антигенпредставляющих клеток – АПК*. Таких клеток у человека и млекопитающих *3 типа*:

- *дендритные клетки костномозгового происхождения*;
- *В-лимфоциты*;
- *макрофаги*.

Если лимфоцит свяжет рецептором специфический антиген, но не получит от той же АПК костимуляторный сигнал "B-7 – CD28 ", то не просто не начнется активация лимфоцита, а произойдет такое изменение состояния лимфоцита, которое называют *анергией*. Лимфоцит в состоянии анергии рефрактерен к возможной стимуляции.

Если у В-лимфоцитов и макрофагов есть иные, причем главные для этих клеток, функции, – продукция иммуноглобулинов у В-лимфоцитов, фагоцитоз и экспансивное переваривание у макрофагов, – то у дендритных клеток (DC), насколько это известно в настоящее время, нет иных функций в организме, кроме представления антигенов и костимулирующих сигналов лимфоцитам. Первичный иммунный ответ возможен только с участием DC, какой именно конкретный характер примет иммунное воспаление, разовьется ли иммунологическая толерантность, определяется именно на уровне DC.

Термин "*дендритные*" отражает внешний облик клеток под микроскопом – клетки с отростками. В развитии иммунных процессов участвует три разных типа клеток, в названии которых присутствует определение "дендритные". Два типа из них костномозгового происхождения: *лимфоидные дендритные клетки – DC₂* и *миелоидные дендритные клетки – DC₁*. Именно эти клетки являются профессиональными АПК. Происходят они из общей лимфоидной клетки-предшественницы, из которой развиваются Т-лимфоциты, В-лимфоциты и НК. Третий тип – *фолликулярные дендритные клетки FDC* – уникальные клетки стромы лимфоидных фолликулов. Они не костномозгового происхождения, они не являются профессиональными АПК и выполняют особые функции – обеспечение возрастания аффинности иммуноглобулинов со временем по мере развития иммунного ответа.

Дендритные клетки широко распространены в организме, особенно много их в покровных тканях и лимфоидных органах.

Первая особенность DC состоит в том, что в покое они активно и непрерывно поглощают вещества из окружающей среды эндоцитозом и макропиноцитозом. Если в организм не проникают патогены, то DC поглощают вещества собственных тканей и представляют этот материал Т-лимфоцитам, но без корецепторного стимула. В результате иммунное воспаление в отношении собственных тканей не развивается и поддерживается активное состояние иммунологической толерантности.

Вторая особенность DC заключается в том, что на них есть рецепторы "*эволюционной памяти*" для продуктов микроорганизмов-патогенов. Эти рецепторы называли "*рецепторами, распознающими рисунок*" – *PRR*. На макрофагах и миелоидных DC₁ это рецепторы для маннозы, рецептор для ЛПС и TOLL-подобные рецепторы, способные обеспечить реакцию активации этих клеток на продукты грамотрицательных и грамположительных бактерий. На лимфоидных DC₂ экспрессируются рецепторы PRR для вирусов и бактериальной ДНК.

Третья особенность DC состоит в том, что в отличие от макрофагов эти клетки не оседлые. Если в покровных тканях они распознают патоген, то активируются и начинают мигрировать по путям лимфодренажа в регионарные лимфоидные органы. Попав в лимфатический узел по афферентным лимфатическим сосудам, DC пройдут к периваскулярному пространству венул с высоким эндотелием в паракортикальной зоне. Именно здесь они встретят Т- и В-лимфоциты и представят антиген Т-лимфоцитам. *Периваскулярное пространство венул с высоким эндотелием в паракортикальной зоне в лимфатическом узле является местом исключительным – именно и только здесь может произойти инициация иммунного ответа.* Активированные патогеном DC, кроме комплексов пептидов-антигенов с молекулами МНС, экспрессируют все необходимые корецепторные молекулы для взаимодействия с Т-лимфоцитом. Выстраивание такого межклеточного синапса является обязательным условием начала развития иммунного ответа.

Следует подчеркнуть, что контакт между DC и Т-лимфоцитом не однонаправлен, а взаимоактивирующий. Через специфический сигнал от Т-лимфоцита DC получает команду к продукции своих особенных цитокинов. В частности, в настоящее время считают, что именно лимфоидные DC₂ клетки, кроме всех прочих, являются главным, если не единственным, типом клеток, продуцирующих интерфероны I типа.

После того, как Т-лимфоцит пройдет несколько циклов пролиферации, на его мембране происходит экспрессия еще одного корецепторного взаимодействия с молекулой В-7 дендритной клетки, которое посылает в клетку негативный сигнал и, тем самым, останавливает пролиферацию антигенспецифического клона.

Таким образом, дендритные клетки в качестве антигенпредставляющих клеток не только обеспечивают саму возможность начала развития лимфоцитарного иммунного ответа (или толерантности), но и программируют направление эффекторной дифференцировки будущих иммунных Т-лимфоцитов.

■ Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов.

В-лимфоциты – профессиональные антигенпредставляющие клетки для Т-лимфоцитов. В-лимфоциты своим иммуноглобулиновым рецептором связывают растворимый антиген, поглощают его эндоцитозом, подвергают внутри себя процессингу и экспонируют на поверхность пептидные фрагменты в составе комплексов с молекулами МНС-I и МНС-II. Чтобы вступить в контакт с Т-лимфоцитом, В-лимфоцит, нагруженный антигеном, должен мигрировать в Т-зависимые зоны периферических лимфоидных органов. Именно в Т-зависимых зонах происходит Т – В-взаимодействие в начале развития иммунного ответа.

Возможны *два варианта взаимодействия Т- и В-лимфоцитов* в одном микроокружении.

При первом варианте TCR Т-лимфоцита свяжет антиген на поверхности В-лимфоцита, как антигенпредставляющей клетки, и, кроме того, установятся все необходимые и достаточные корецепторные взаимосвязи между Т- и В-лимфоцитами.

При втором варианте В-лимфоцит распознает свой антиген, но близлежащий Т-лимфоцит распознает антиген и будет активирован другой АПК. В таком случае Т – В-взаимодействие ограничится взаимодействием цитокинов, а взаимодействие корецепторных мембранных молекул может не наступить.

Но при вторичном иммунном ответе обязательно происходит взаимодействие мембранных молекул Т- и В-лимфоцитов, т.к. без такого взаимодействия не возможно переключение иммуноглобулинов М на другие, а вторичный иммунный ответ характеризуется обязательным переключением класса иммуноглобулинов с М на G, А и Е. Эти Т – В-взаимодействия происходят уже на территории В-клеточных зон лимфоидных органов.

На каком точно этапе развития, какие именно молекулы и типы взаимодействия определяют формирование популяции лимфоцитов памяти, неизвестно.

■ Тимуснезависимые антигены.

В организме людей и животных с большим дефицитом Т-лимфоцитов, тем не менее, продуцируются антитела ко многим бактериям. Объясняется это тем, что ряд бактериальных продуктов, а именно полисахариды, полимерные белки, ЛПС способны стимулировать неиммунные В-лимфоциты к пролиферации и продукции антител без участия Т-лимфоцитов. Более того, вещества подобной химической природы вообще не могут быть процессированы до комплексов с молекулами МНС из-за своих химических свойств и, следовательно, не могут быть представлены для распознавания и быть распознанными Т-лимфоцитами. Такие вещества называют *тимуснезависимыми антигенами*.

Есть и *тимуснезависимые Т-лимфоциты – $T\gamma\delta$* , открытые относительно недавно. Они как раз и специализируются на небелковых антигенах, которые распознают без процессинга и представления классическими молекулами МНС.

Кроме того, на какую-то часть тимуснезависимых антигенов В-лимфоциты вырабатывают антитела во взаимодействии с $T\gamma\delta$ -лимфоцитами.

Однако некоторые вещества, которые называют *тимуснезависимыми антигенами 1-го класса* или *типа ТН-1*, индуцируют поликлональную активацию В-лимфоцитов и продукцию поликлональных иммуноглобулинов. Эти вещества называют *В-клеточными митогенами*.

Тимуснезависимые антигены 2-го класса или *типа ТН-2* – это полисахариды клеточных стенок бактерий, содержащие много повторяющихся структур. В отличие от ТН-1 они способны активировать только зрелые В-лимфоциты. В незрелых В-лимфоцитах повторяющиеся антигенные эпитопы индуцируют анергию и апоптоз. Специализирующимися по ТН-2 являются В-1($CD5^+$)-лимфоциты. По данным педиатрической практики организм детей до 5 лет слабо отвечает на полисахаридные антигены. Несмотря на то, что В-1-лимфоциты первыми появляются в эмбриогенезе, в постнатальном периоде становление их как дееспособной эффекторной популяции завершается только к 5-летнему возрасту.

Применительно к ТН-2 антигенам имеет место взаимодействие В-1-лимфоцитов с $T\gamma\delta$ -лимфоцитами или дважды негативными $T\alpha\beta$ -лимфоцитами $CD4^-/CD8^-$. Этот, найденный природой иммунный механизм "В-1/ $T\gamma\delta$ /Т- $CD4^-/CD8^-$ " жизненно важен для защиты от инкапсулированных бактерий, полисахаридная капсула которых противостоит фагоцитозу макрофагами и нейтрофилами, и не распознается специализирующимися по пептидам $T\alpha\beta$ -лимфоцитами $CD4^+/CD8^+$.

Иммунный ответ В-лимфоцитов без участия Т-лимфоцитов *характеризуется рядом свойств*:

- *антитела только класса М и нет переключения классов*;
- *нет иммунологической памяти*;
- *нет созревания аффинности*.

Но у подобного ответа есть и существенные преимущества. Он быстрый и значительно развивается уже в первые двое суток после проникновения антигена, т.е. начинает защищать организм в ранние сроки инфекции, когда тимусзависимого ответа в эффекторной форме еще нет в силу естественной динамики.

■ Субпопуляции иммунных $T\alpha\beta$ -лимфоцитов.

В тимусе созревают две основные популяции Т-лимфоцитов – $CD4^+$ и $CD8^+$, которые в соотношении 2:1 выходят в периферические лимфоидные органы и между которыми рециркулируют, пока не встретят свой антиген. После распознавания своего антигена, пролиферации и додифференцировки в режиме развития иммунного ответа образуется уже более чем две субпопуляции иммунных Т-лимфоцитов по функциональному профилю.

Неиммунные $CD8^+$ Т-лимфоциты дифференцируются в *иммунные цитотоксические Т-лимфоциты – ЦТЛ-перфорингранзимовые киллеры*. Из цитокинов $CD8^+$ ЦТЛ в наиболее значимых количествах продуцируют $IFN-\gamma$. Основное функциональное предназначение $CD8^+$ ЦТЛ – распознавание и ликвидация вирусинфицированных клеток путем индукции апоптоза, т.е., как представляется в настоящее время, у $CD8^+$ Т-лимфоцитов при развитии иммунного ответа происходит *функциональная моноспециализация – перфорингранзимовые киллеры и продуценты $IFN-\gamma$* .

Функциональная специализация CD4⁺ Т-лимфоцитов более разнообразна. Из них могут развиваться *перфорингранзимовые цитотоксические Т-лимфоциты – CD4⁺ ЦТЛ*, но существенно бо'льшая часть CD4⁺ Т-лимфоцитов в результате развития конкретных иммунных ответов *дифференцируется в профессиональных продуцентов цитокинов*, т.е., условно говоря, *превращается в "лимфоциты-менеджеры"*, нанимающие на разрушение поврежденных патогеном тканей другие, специализированные клетки.

Исследование многочисленных клонов позволило установить существование определенной упорядоченности в продукции секретируемых цитокинов, по крайней мере, некоторых. Были выделены клоны Т₄-лимфоцитов, продуцирующих IL-2, IFN-γ, TNF и ряд других цитокинов, а так же клоны Т₄-лимфоцитов, которые продуцировали IL-4, IL-3, другие цитокины, но не IL-2 и IFN-γ. Подобные работы явились основой сформулированной концепции, вошедшей в профессиональную литературу под названием *парадигмы двух видов Т-хелперов – Th1/Th2*. Появились понятия и номенклатура *Т-хелперов 1-го типа – Th1* и *Т-хелперов 2-го типа – Th2*. Под этим следовало понимать, что *Th1 – это продуценты IL-2, IFN-γ и TNF, а Th2 – продуценты IL-4, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 и TGF-β (трансформирующий фактор роста)*.

В настоящее время эти определения в первоначальном виде неприменимы. Первое, и главное, обновление понятий в том, что зрелые иммунные Т₄-лимфоциты в эффекторной фазе иммунного ответа не продуцируют наборы цитокинов. *Каждый зрелый иммунный Т₄-лимфоцит продуцирует какой-то один цитокин*. Возможно, имеет место смена продуцируемого цитокина в зависимости от стадии индивидуального развития вовлеченного в иммунный ответ Т₄-лимфоцита, но *в каждый данный момент времени в одном лимфоците превалирует биосинтез и секреция какого-либо одного цитокина*.

Поскольку терминология "Th1/Th2" чрезвычайно быстро и массово прижилась среди иммунологов и врачей, в обновленном виде она пока остается, но в преобразованном варианте. *Сегодня, говоря о субпопуляции Т₄-лимфоцитов, следует понимать следующее:*

1. *Th0 – Т₄-лимфоциты на ранних стадиях развития иммунного ответа, продуцирующие только IL-2 – митоген для всех лимфоцитов;*
2. *Th1 – дифференцированная субпопуляция иммунных Т₄-лимфоцитов, продуцирующая IFN-γ – менеджер иммунного воспаления по типу ГЗТ, осуществляемого активированными макрофагами;*
3. *Th2 – дифференцированная субпопуляция иммунных Т₄-лимфоцитов, специализирующаяся на продукции IL-4 и его дублера IL-13 – менеджер иммунного ответа с преобладанием продукции IgE и зависящих от него вариантов иммунного воспаления;*
4. *Th3 – иммунные Т₄-лимфоциты на более поздних стадиях развития иммунного ответа, переключающиеся на продукцию TGF-β – ингибитора пролиферации лимфоцитов;*
5. *T_r – Т₄-регуляторы – современное понятие лимфоцитов-супрессоров, продуцентов иммуносупрессорных цитокинов – IL-10 (ингибитора активности макрофагов и Th1) и TGF-β.*

Однако, и выше приведенный, хотя и более современный, перечень субпопуляций Т₄-лимфоцитов не иллюстрирует всего конкретного разнообразия субпопуляций в полной мере.

Большое историческое значение концепции *парадигмы Т₄-лимфоцитов* заключается в том, что она привлекла внимание к конкретным механизмам формирования того или иного варианта эффекторной фазы иммунного ответа. Из сказанного следует, – *какой цитокин локально преобладает, таков и конкретный механизм иммунного воспаления в данной ткани и на данной стадии развития иммунного воспаления*.

Ни в коем случае не следует пренебрегать очевидным, суть которого в том, что взаимоотношения и взаимодействия клеток *in vivo* намного сложнее и соответственно

труднее для понимания, чем разнообразие клонов лимфоцитов *in vitro*. Не следует забывать об этом и при планировании терапевтического вмешательства в иммунный ответ *in vivo* с помощью препаратов цитокинов или их индукторов.

Природа

навсегда останется сложнее любых парадигм.

Уже хорошо, что нам дано понемногу ее узнавать, и хорошо бы еще при этом использовать наши знания для сохранения того, что осталось от природы как она есть, а не переделывать ее неведомо во что.

■ Супрессия иммунного ответа.

Супрессия иммунного ответа в норме развивается как процесс по мере элиминации причинного антигена из организма. Конкретные *механизмы супрессии включают несколько компонентов:*

- *элиминация антигена, что означает устранение исходного причинного фактора активации лимфоцитов через TCR и BCR. Новые неиммунные лимфоциты более нечем активировать;*
- *терминально дифференцированные лимфоциты имеют ограниченное время жизни и погибают по механизму апоптоза, отработав свою программу. Плазматические клетки из В-лимфоцитов живут от 3 дней до нескольких недель;*
- *одновременно активированные лимфоциты антигеннеспецифических клонов быстро погибают по механизму апоптоза. Это феномен ACID – феномен клеточной смерти, индуцированной ее же активацией;*
- *известно несколько конкретных механизмов торможения активности лимфоцитов и активированных лимфоцитами лейкоцитов через определенное время от начала иммунного ответа. В первую очередь это T_r – T₄-регуляторы, продуцирующие значительные количества иммуносупрессорных цитокинов IL-10 и TGF-β;*
- *ингибирующие дифференцировку Th1 из Th0 цитокины IL-4 и его дублер IL-13, продуцируемые тучными клетками, дифференцированными Th2 и дважды негативными T-лимфоцитами CD4⁺/CD8⁺;*
- *ингибирующий дифференцировку Th2 из Th0 цитокин IFN-γ – продукт дифференцированных Th1;*
- *антитела класса G, достигнув определенных концентраций в жидких средах организма, через специальный ингибирующий рецептор, экспрессированный на В-лимфоците, подавляют биосинтез иммуноглобулинов в данном лимфоците и его прогрессию в плазмоцит;*
- *ингибирующий рецептор CD22, экспрессирующийся только на зрелых В-лимфоцитах с неизвестным естественным лигандом;*
- *в нужное время созревают и в определенных местах в организме функционируют особые Т-лимфоциты-киллеры с признаками NK, на которых экспрессировано много Fas-лиганда. Связывая свой Fas-рецептор на активированных Т-лимфоцитах, эти аутокиллеры индуцируют апоптоз активированных Т-лимфоцитов. Таких аутокиллеров много в печени. Вероятно, их природная роль – ликвидировать приносимые с кровью воротной вены лимфоциты, активированные в тканях кишечника пищевыми антигенами. Это подтверждается экспериментальным анастомозом между v.porta и v.cava inferior, при котором у животных невозможно индуцировать т.н. оральную толерантность, которая в норме – закономерное явление. У пациентов с портокавальным шунтом в крови появляются антитела к кишечным бактериям-симбионтам, которых в норме не бывает.*

Печень вообще в определенной степени иммуносупрессорный орган. В печени локализована бо'льшая часть всех NK организма, причем преобладает одна из двух

больших субпопуляций NK, а именно $CD56^{\text{много}}/CD16^{-}$, тогда как в крови и красной пульпе селезенки преобладают NK с фенотипом $CD56^{\text{мало}}/CD16^{+}$. На NK печени экспрессировано много Fas-лиганда. Кроме того, на клетках эндотелия синусоидов печени экспрессировано много особого лектина, который также является индуктором апоптоза активированных лимфоцитов. Возможно, этим объясняется тот факт, что чужеродные трансплантаты печени не отторгаются.

Иммуносупрессорные эффекты, производимые Т-лимфоцитами-киллерами и модельно проявляющиеся в экспериментальных системах, послужили предпосылкой для введения понятия "*Т-супрессоры*" для обозначения функционально обособленной субпопуляции Т-лимфоцитов. Их характеристикой считалась мембранная молекула $CD8^{+}$. В настоящее время это понятие претерпело изменение. $CD8^{+}$ Т-лимфоциты по функции относят к ЦТЛ. *Но свойства любого лимфоцита – не статичное понятие. Любой лимфоцит непрерывно развивается в соответствии с окружающими условиями. Так вот, по крайней мере, два типа лимфоцитов, если не все, в условиях внешней стимуляции системы начинают в какой-то момент времени в больших количествах продуцировать цитокины, ингибирующие пролиферацию и функциональную активность других клеток, участвующих в иммунном ответе. В таком состоянии их можно назвать Т-супрессорами.* К примеру, Th1-лимфоциты могут убивать В-лимфоциты, активированные на тот же антиген, через взаимодействие FasL – FasR, и тогда такие $CD4^{+}$ Th1-лимфоциты можно называть Т-супрессорами.

Супрессия активности лейкоцитов – исполнителей деструктивной фазы иммунного ответа достигается теми же двумя путями, что и в случае лимфоцитов – апоптозом по мере изношенности и ингибацией активности сигналом взаимодействия определенных рецепторов с определенными лигандами.

Самые короткоживущие лейкоциты – это *нейтрофилы*. Они погибают физиологическим апоптозом через 4 – 12 часов после выхода из костного мозга в системную циркуляцию. В очагах воспаления нейтрофилы погибают еще быстрее.

Другие лейкоциты живут дольше, особенно тканевые макрофаги. Поэтому есть биологические механизмы ингибции активности, по крайней мере, *макрофагов* и *тучных клеток*. Но после активной деструктивной работы погибают и они, а их места занимают свежие одноименные клетки, пришедшие из костного мозга через кровь: в случае макрофагов – это моноциты, в случае тучных клеток – это предшественники тучных клеток.

Эозинофилы и *базофилы* развиваются из общей клетки предшественницы. В норме в крови их мало: *эозинофилов – около 3 % от общего числа лейкоцитов (около 200 на 1 мкл с разбросом от 0 до 500), базофилов – около 0,5 % (около 40 на 1 мкл с разбросом от 0 до 150).* Специфическим фактором дифференцировки клеток-предшественников в сторону эозинофилов является IL-5. Дифференцировка клеток-предшественников в сторону базофилов поддерживается цитокином TGF- β в присутствии IL-3. После активации эозинофилов и базофилов адекватными для них стимулами наступает их дегрануляция, при которой их специальные биологически активные вещества выбрасываются из клетки в окружающую среду, а сами лейкоциты погибают.

В настоящее время описано не менее 15 мембранных молекул, которые выполняют функцию негативных корецепторов. Их объединили в семейство молекул SIRP – сигнал регулирующие протеины.

■ Иммунологическая толерантность.

Молекулярные механизмы толерантности, как феномена, открытого в 50-е годы, оставались загадкой в течение всего этого времени, и остаются до сих пор.

Как мы сейчас понимаем, *явление иммунологической толерантности представляет собой отсутствие активации лимфоцитов и, соответственно, продукции ими эффекторных молекул при наличии в доступном им пространстве специфического антигена.*

Существует, по крайней мере, *два уровня*, применительно к которым используют один и тот же термин – *"иммунологическая толерантность"*. Один уровень *организменный*, второй – *клеточный*. Данное уже определение относится к клеточному уровню.

Под иммунологической толерантностью организма в литературе часто понимают отсутствие иммунного ответа организма на определенные антигены. Однако отсутствие иммунного ответа не всегда есть иммунологическая толерантность. Иммунологическую толерантность все же правильнее определять на уровне состояния лимфоцита, от которого уже проще перейти на уровень организма.

В природе толерантность лимфоцитов, как отсутствие ответа на доступный антиген, нужна только по отношению к веществам, или антигенам, собственных поврежденных тканей организма. Отсутствие ответа лимфоцита на антиген достигается одним из *двух механизмов*:

- *делецией клона* – апоптозом лимфоцитов, связавших антиген TCR/BCR;
- *анергией клона* – отсутствием полноразмерной активации лимфоцитов, связавших антиген TCR/BCR. Анергия, в свою очередь, имеет разные механизмы реализации.

Делеция клона представляется следующим образом. TCR/BCR связал антиген, но от этого связывания в клетку пошел сигнал апоптоза, а не сигнал индукции продуктивного синтеза эффекторных молекул. В результате антигенспецифический лимфоцит погиб. По такому механизму элиминируются аутореактивные В-лимфоциты на ранних стадиях лимфопоэза, поскольку не получают всех необходимых костимуляторных сигналов. По такому же механизму элиминируются некоторые аутореактивные клоны тимоцитов, что называют негативной селекцией. Делецию аутореактивных клонов на стадии лимфопоэза принято называть *установлением центральной толерантности*.

В настоящее время иммунологи склоняются к представлению, что во время Т-лимфопоэза как раз и осуществляется строгий отбор на выживание только тех лимфоцитов, рецепторы которых правильно связывают комплексы "своих молекул МНС со своими пептидами". Ранее об этом уже говорилось. Более того, в течение всей жизни в периферических тканях "тем же распознаванием того же своего" поддерживается жизнеспособность и необходимый уровень пролиферации клонов Т-лимфоцитов.

Но не всякая пролиферация лимфоцита обязательно сопряжена с активацией в нем синтеза эффекторных молекул. Долгосрочное выживание лимфоцитов в периферических тканях обеспечивается частичной активацией и "тихой" пролиферацией без продукции эффекторных молекул.

Следует вернуться к разъяснению того факта, что связывания TCR/BCR с антигеном недостаточно для продуктивной активации лимфоцита. Для такой активации необходима костимуляция от корецепторных молекул. Но костимулирующие молекулы экспрессируются не на всех клетках, а только на профессиональных АПК. Сверхпороговый уровень экспрессии костимулирующих молекул достигается только при условии их внешней стимуляции. Наиболее очевидным фактором такой стимуляции антигенпредставляющих клеток является доиммунное воспаление покровных тканей, поврежденных внедрившимся внешним патогеном. Таким образом, *если организм чист изнутри, ни травма, ни инфекция не инициируют доиммунного воспаления, то иммунологическая толерантность лимфоцитов к своим тканям – единственно возможное состояние лимфоцитов.*

Есть еще одно явление, от которого следует дифференцировать иммунологическую толерантность. Это иммуносупрессия как супрессия уже состоявшегося иммунного

ответа. *При толерантности продуктивная активация антигенспецифического клона лимфоцитов и не начинается. При супрессии продуктивная активация клона начинается, реализуется, затем подавляется.* Механизмы супрессии те же, что и механизмы толерантности – делеция клона апоптозом или ингибция внутриклеточного метаболизма сигналами с тормозных рецепторов, но происходят эти два процесса – толерантность и супрессия – совсем на разных этапах лимфопоэза и иммуногенеза лимфоцитов, следовательно, они нетождественны.

■ Отторжение трансплантата.

Трансплантацией называют пересадку тканей или органов, хирургически изъятых из одного организма – донора, во внутреннюю среду другого организма – реципиента. Если трансплантацию производят между организмами одного вида, то ее называют *аллотрансплантацией*, антигены тканей – *аллоантигенами*, а реакцию иммунной системы – *ответом на аллоантигены*.

Трансплантация тканей – ятрогенное действие, не имеющее естественных аналогов в природе. Но в медицинских целях ее производят не так уж редко. Достижения в области трансплантологии не следует воспринимать, как большой успех в победе над природой. *Трансплантации производят только по витальным показаниям, когда нет другого способа продлить жизнь человеку.* Основываясь на известных сегодня механизмах отторжения, трансплантологами и иммунологами признано, что приживление трансплантированных органов в большей степени зависит от эффективности медикаментозной иммунодепрессии, со всеми побочными эффектами.

Отторжение трансплантата с клинической точки зрения бывает:

- *сверхострое* – на операционном столе;
- *острое* – в течение первых месяцев после пересадки;
- *отсроченное* – через несколько лет после пересадки.

Сверхострое отторжение происходит во время или вскоре после операции. При этом развивается окклюзия кровеносных сосудов, связывающих трансплантат с телом. Это случается, если организм реципиента уже был иммунизирован антигенами донора или антигенами, перекрестно реагирующими с антигенами донора. В таком случае у реципиента в крови есть достаточное количество антител к тканевым антигенам стенок сосудов или клеток крови донора. Эти антитела немедленно садятся на стенки сосудов трансплантата, активируют комплемент и систему коагуляции крови, что влечет за собой быстрый тромбоз сосудов и отключение органа.

Острое отторжение – это нормальный первичный иммунный ответ на трансплантат при отсутствии медикаментозной иммуносупрессии. В деструкцию трансплантата могут быть вовлечены все известные эффекторные механизмы иммунного воспаления.

Отсроченное отторжение – по механизмам аналогично острому, но только в результате эффективной иммуносупрессии индукция иммунного ответа откладывается на несколько лет.

Интерес представляет само определение "*нормальный ответ*" в неестественной системе. *Описание феноменологии отторжения трансплантатов лет на 100, а может и не одну тысячу, опередило хоть какое-то теоретическое понимание механизмов.*

Антитела играют роль в отторжении трансплантата, если ответ на трансплантат уже не первичный. Главными в отторжении трансплантата являются реакции Т_Hβ-лимфоцитов. Это подтверждается тем, что у бестимусных мышей аллогенные трансплантаты не отторгаются. Но как объяснить этот факт, если позитивной селекцией в тимусе Т_Hβ-лимфоциты отобраны для распознавания любого антигена только в

комплексе со своими молекулами МНС, а на трансплантате экспрессированы чужие МНС. Естественно было бы при этом, что Т $\alpha\beta$ -лимфоциты реципиента не замечают присутствия трансплантата. Так и происходит: 90 – 99 % Т-лимфоцитов реципиента не замечают присутствие трансплантата. Но 1 – 10 % Т-лимфоцитов ошибаются и принимают чужие молекулы МНС за свои (то, что называют перекрестной реакцией) и активируются на продуктивный иммунный ответ. Именно поэтому, после их открытия, эти молекулы были определены как *главные молекулы клеточных мембран*, из-за которых происходит отторжение трансплантата. Если применительно к другим иммунным ответам собственно антигеном является пептид (ибо их неограниченно много), а МНС – хоть и облигатным объектом распознавания, но всего лишь "рамкой" (ибо их максимум 12 вариантов у каждого организма), то при отторжении трансплантата активация лимфоцита инициируется именно связыванием с "рамкой" и уж заодно с пептидом. Молекулы МНС потому главные при отторжении, что на них Т-лимфоциты реагируют, как на суперантигены – *поликлонально*: 1 – 10 % от общего числа – это много, по сравнению с нормальной частотой антигенспецифических Т $\alpha\beta$ -лимфоцитов – 10^{-6} .

Либо методы подбора доноров и реципиентов по схожести их МНС серотипированием несовершенны, либо более совершенные методы генотипирования показывают крайне низкую вероятность совпадения по МНС между неродственниками.

Но даже если в моделях на мышах используют в качестве донора и реципиента особей из линий несингенных, но тождественных по МНС, то трансплантат все равно отторгается. Потому, что есть еще и так называемые *минорные антигены гистосовместимости*.

Исследования показали, что на минорные антигены реагируют CD8⁺ Т-лимфоциты, следовательно, минорные антигены – это пептиды, связанные с молекулами МНС. Это означает, что реакции CD8⁺ Т-лимфоцитов на минорные антигены вполне аналогичны реакциям на вирусные инфекции. Следует вспомнить, что пептиды, попадающие в комплексы с молекулами МНС-I, берутся из цитозоля клетки, как продукт катаболизма самых разных клеточных белков. Следовательно, *минорные антигены гистосовместимости – это практически любые белки организма*. Типирование по всем белкам организмы донора и реципиента произвести невозможно. Это значит, что в конкретных ситуациях при самом тщательном подборе донора и реципиента по МНС может встретиться такой минорный антиген, на который разовьется сильный иммунный ответ. В клинической практике оно так и происходит. Поэтому *клинический результат трансплантации реально определяется степенью медикаментозной иммунодепрессии, и уж потом подбором донора и реципиента по генам/антигенам гистосовместимости*.

Особым случаем является пересадка костного мозга или органов и тканей, содержащих много профессиональных антигенпредставляющих клеток. Ранее говорилось, что для того, чтобы произошла продуктивная активация Т-лимфоцита, он должен, кроме антигена – лиганда для TCR, связать все необходимые и достаточные костимуляторные молекулы, которые есть только на профессиональных АПК. В случаях пересадок кроветворных тканей отторжение МНС-совместимого трансплантата может произойти быстрее, чем МНС-несовместимого, потому что Т-лимфоциты реципиента будут эффективнее работать с антигенпредставляющими клетками донорского происхождения, как с "родными" по МНС. Объяснить этот феномен можно следующим образом. Если трансплантат совпадает с реципиентом по МНС, но не совпадает по минорным антигенам гистосовместимости и из такого трансплантата удалить антигенпредставляющие клетки, то такой трансплантат отторгнется гораздо быстрее, чем в аналогичных условиях другой трансплантат, который не совпадает с реципиентом по МНС, но совпадает по минорным антигенам. Это говорит о том, что в организме реципиента вокруг трансплантата идут такие процессы, при которых антигенпредставляющие клетки реципиента подхватывают белки из трансплантата и запускают на них иммунный ответ реципиента. Когда же

антигенпредставляющие клетки донорские, то большинство Т-лимфоцитов реципиента "не видят" несовпадения антигенов донора и реципиента по МНС.

Если донорский трансплантат экспериментально вживляется в место, лишенное лимфатического дренажа – *иммунологически привилегированные места* – то иммунного ответа на трансплантат нет. У человека такими местами являются мозг, передняя камера глаза, матка (плод), тестикулы. Первоначальное предположение о том, что антигены этих тканей не покидают своих мест и недоступны для распознавания Т-лимфоцитами, не подтвердилось. Антигены тканей из привилегированных мест покидают их, но действительно не совсем так, как из всех остальных мест в организме. Во-первых, минуя классический лимфатический дренаж. Во-вторых, есть особенность барьеров (со стороны функциональной паренхимы, отграничивающих иммунологически привилегированные места), состоящая в том, что их клетки продуцируют иммуносупрессорные цитокины TGF-β, или экспрессируют много Fas-лиганда, убивающего приближающийся лимфоцит.

С клинической точки зрения существенно, что именно ткани из иммунологически привилегированных мест статистически чаще прочих становятся объектом аутоиммунного повреждения.

Наиболее защищенным от иммунной атаки является плод в матке беременной женщины. Хотя по иммунологии беременности выполнено много работ, цельного представления об этом нет. Особого интеллектуального беспокойства эта проблема не вызывает потому, что *в отличие от антропогенных трансплантаций беременность – природное явление и, следовательно, тут заведомо все устроено правильно*. Беременность не в коей мере не аналогична искусственным пересадкам органов. Органы помещают непосредственно во внутреннюю среду, а плод отделен от матери *плацентой, обладающей уникальными свойствами*:

- *на синцитиотрофобласте не экспрессированы классические молекулы МНС;*
- *экспрессированы неполиморфные неклассические молекулы МНС, которые, возможно, необходимы для удержания в правильном режиме работы большого числа НК матери;*
- *клетки плаценты продуцируют несколько высокоактивных иммуносупрессорных цитокинов.*

Кроме того, в организме беременной женщины наступают существенные физиологические сдвиги. Так, например, *в опытах на мышах наблюдалось, что во время беременности самка не отторгает кожный лоскут отца своих эмбрионов, но после родов отторгает его обязательно*.

■ Эффекторный механизм иммунитета.

Эффекторные механизмы иммунитета состоят в том, что распознавшие антиген рецепторы на поверхности Т-лимфоцита (TCR) или иммуноглобулины в растворе подводят связанный антиген к таким клеткам или ферментам, которые специально предназначены для расщепления и окисления антигена до мелких метаболитов, которые организм способен вывести через свои системы выделения (почки, ЖКТ).

Деструкцию тканей, поврежденных патогеном, т.е. собственно то, что и называют эффекторной фазой иммунного ответа, надо осуществлять в тех местах в организме, где они находятся – в пораженных тканях. Зрелые неиммунные лимфоциты тропны к периферическим лимфоидным органам и тканям, и именно, и только, туда они мигрируют по завершении лимфопоза. Но иммунные лимфоциты имеют уже совсем иные свойства миграции. Они нужны в разных тканях организма, а именно там, куда проник патоген. Поэтому на мембране иммунных лимфоцитов есть специальные рецепторы, узнающие эндотелий в очагах поражения/воспаления. Такие иммунные Т-лимфоциты останавливаются, претерпевают экстравазию и достигают мест локализации

поврежденных патогеном клеток и межклеточного матрикса. Сюда же цитокины иммунных Т-лимфоцитов привлекают из кровотока лейкоциты, которые и будут исполнителями деструкции патогена.

В соответствии с двумя типами антигенсвязывающих рецепторов есть и *два типа эффекторных механизмов*:

- *антителозависимые*;
- *Т-лимфоцитзависимые /антителонезависимые*.

Выработка антител В-лимфоцитами тоже зависит от В-Т-взаимодействия, и в этом смысле почти все иммунные реакции можно рассматривать, как Т-лимфоцитзависимые. Исключение составляет биосинтез антител В-лимфоцитами в ответ на тимуснезависимые антигены 1-го типа.

По устаревшим соображениям и сегодня антителозависимые иммунные реакции называют *гуморальным иммунитетом*, а Т-лимфоцитзависимые – *клеточным иммунитетом*.

Антителозависимые механизмы защиты.

Таких механизмов на сегодня *описано 6*:

- *нейтрализация антителами патогенных свойств антигена самим фактором связывания в комплекс*;
- *элиминация и деструкция комплексов антиген-антитело фагоцитами – нейтрофилами и макрофагами*;
- *деструкция комплексов антиген-антитело активированной системой комплемента*;
- *антителозависимая клеточная цитотоксичность НК и эозинофилов*;
- *сосудистые и гладкомышечные контракильные реакции, инициируемые комплексом антиген-антитело с "найма" тучных клеток и базофилов*;
- *реликтовые свойства антител – собственная протеазная или нуклеазная активность*.

Сам по себе факт связывания патогена антителом является защитным, по крайней мере, *в двух случаях*:

- *если патоген – сильный яд, антитело при связывании нейтрализует токсичность*;
- *если патоген инфекционен – прион, вирус, бактерия – антитело, связав его, препятствует проникновению патогена в клетки организма*.

Но и в этих случаях, а тем более во всех остальных, *образование макромолекулярного комплекса антиген-антитело – еще не конец защитной реакции*, т.к. организм не умеет свободно выводить во внешнюю среду макромолекулярные комплексы. Их необходимо расщепить до мелких метаболитов. Для этого антитела в составе комплексов антиген-антитело способны фиксировать компоненты комплемента и активировать его при этом. Комплексы антиген-антитело-комплемент в свою очередь фиксируются на эритроцитах рецепторами для компонентов комплемента, и эритроциты уносят такие комплексы в синусоиды селезенки и печени. Там они фагоцитируются и расщепляются макрофагами. Кроме того, комплексы с антителами изотипов IgG1 и IgG3 прямо через соответствующий Fc γ -рецептор на макрофагах и на нейтрофилах будут связаны, фагоцитированы и внутри фагоцитов расщеплены до мелких метаболитов.

Fc-рецепторы.

Fc-рецепторы или **FcR** – это мембранные молекулы, специфически связывающие иммуноглобулины за их Fc-фрагменты. Это третий тип иммунорецепторов – плюс к TCR и BCR. FcR – иммунорецептор потому, что пусть через посредство антитела, но клетка-носитель FcR способна связать антиген и прореагировать на антиген. FcR есть как на лимфоцитах, так и на всех известных лейкоцитах. FcR – та молекулярная структура, посредством которой факторы лимфоцитарного иммунитета (антитела) нанимают лейкоциты на деструкцию и элиминацию распознанного антителами антигена. "Fc" означает, что лиганд для связывания – константный фрагмент молекулы иммуноглобулина.

Каждый FcR специализирован по какому-то одному изотипу тяжелой цепи молекулы иммуноглобулина, что в аббревиатуре обозначается соответствующей греческой буквой – γ , α , ϵ , μ . Так же типы FcR различаются по аффинности связи с лигандом: "I" обозначает высокоаффинные рецепторы, способные связывать свободные антитела, без образования ими комплексов антиген-антитело, "II" и "III" обозначают низкоаффинные рецепторы, не способные связывать свободные антитела, а только комплексы антиген-антитело за Fc-фрагмент молекулы иммуноглобулина.

Антителозависимая клеточная цитотоксичность – АЗКЦТ.

Если антиген, как единое целое, как мишень, – это клетка, то антитела, и только класса G, привлекут своим Fc-хвостом NK, имеющих для этого соответствующий рецептор Fc γ III. Возникает **комплекс "клетка-мишень – антитело – NK"**, в котором NK реализуют свою киллерную функцию в отношении клетки-мишени. Это и называется **АЗКЦТ – антителозависимая клеточная цитотоксичность**. Механизм собственно киллерного действия NK на клетку-мишень такой же, как и киллерный механизм ЦТЛ – перфорингранзимовый – перфорин образует поры, гранзим индуцирует апоптоз.

Если патоген – гельминт, уже проникший во внутреннюю среду, то единственный известный на сегодня механизм санации от гельминтов – это АЗКЦТ, в которой антитела класса E и A, а клетки-эффекторы – эозинофилы. На эозинофилах есть специальные низкоаффинные рецепторы для IgE, способные связывать комплексы IgE с антигенами. Связывание такого комплекса в сочетании с сигналом от цитокина IL-5 активирует эозинофил к синтезу и секреции высокотоксичных протеинов, способных убить гельминта. Поскольку на эозинофилах есть рецептор для IgA – Fc α RIII, то привлечь эозинофилы в очаг воспаления могут и комплексы антигенов с антителами класса A. **Активированный эозинофил секретирует ряд биологически активных продуктов**, свойства которых объясняют симптоматику так называемых эозинофильных воспалительных процессов:

- **ферменты** –
 - **эозинофильная пероксидаза** – вызывает выброс гистамина из тучных клеток, токсична за счет катализа галогенизации субстратов;
 - **эозинофильная коллагеназа** – вызывает "ремоделлинг" межклеточного вещества соединительной ткани;
- **токсичные протеины** –
 - **большой осно'вный протеин** – токсичен для гельминтов и собственных клеток, вызывает выброс гистамина из тучных клеток;
 - **эозинофильный катионный протеин** – токсичен для гельминтов и нейронов;
 - **эозинофильный нейротоксин** – токсичен для нейронов;
- **цитокины** –
 - **IL-3, IL-5, GM-CSF** – стимулируют эозинофилопоэз в костном мозге, активируют эозинофилы на периферии;
- **хемокины** –

- *IL-8* – обеспечивает инфлюкс лейкоцитов в очаг;
- **липидные медиаторы** –
- *лейкотриены C4 и D4* – сокращают гладкие мышцы, повышают проницаемость сосудов, усиливают секрецию слизи;
- *PAF – тромбоцитарный активирующий фактор* – усиливает продукцию липидных медиаторов, активирует нейтрофилы, эозинофилы и тромбоциты, является хемоаттрактантом для лейкоцитов.

Сосудистые и миоконстрикторные реакции, опосредованные медиаторами тучных клеток и базофилов. Гиперчувствительность немедленного типа.

Антитела привлекают к работе и базофилы, и тучные клетки. Определяется это наличием на их поверхности нескольких типов рецепторов для Fc-хвостов молекул иммуноглобулинов.

Активирующим тучные клетки является иммунорецептор FcεRI – высокоаффинный рецептор для IgE, способный связывать свободные антитела класса E, до того как они свяжут свой антиген в комплекс. Это значит, что тучные клетки с комплексом IgE-FcεRI на поверхности и с депонированными внутри гранулами биологически активных веществ находятся в состоянии готовности в считанные секунды-минуты выбросить содержимое гранул в ответ на поступивший на этот рецептор свой антиген. Точно такой же FcεRI рецептор экспрессирован на базофилах. Гранулы базофилов содержат такие же биологически активные вещества (по крайней мере, основные из известных). Тучные клетки локализованы в соединительной ткани *lamina propria* слизистых оболочек, в подкожной соединительной ткани и соединительной ткани по ходу всех кровеносных сосудов, т.е. подстилают барьерные ткани. Благодаря активным комплексам IgE-FcεRI они готовы немедленно выбросить биологически активные вещества из своих гранул и тем самым обеспечить немедленные сосудистые реакции защитного назначения.

Медиаторы тучных клеток – биологически активные вещества – делят на 3 группы, которые различаются по срокам выброса из активированной тучной клетки, по предназначению и биохимическому классу молекул.

Первая группа – медиаторы, депонируемые в гранулах тучных клеток, которые первыми выбрасываются из клетки по сигналу на дегрануляцию.

Вторая группа – липидные медиаторы, вступающие в процесс через несколько часов от начала реакции.

Третья группа – цитокины различного назначения.

Активированные тучные клетки и базофилы секретируют:

- **ферменты** –
- *триптаза, химаза, катепсин G, карбоксипептидаза* – осуществляют ремоделинг матриксного вещества соединительной ткани;
- **вазоактивные амины** –
- *гистамин* – вызывают расширение сосудов и повышение их проницаемости, сокращение гладких мышц, токсичны для гельминтов;
- **протеогликаны** –
- *гепарин, хондроитинсульфат* – связывают и удерживают ионными силами положительно заряженные молекулы биогенных аминов;
- **ЦИТОКИНЫ** –

- *TNF- α* – оказывает противовоспалительное действие путем активации эндотелия и коагуляции крови, стимулирует выработку цитокинов другими клетками в очаге воспаления;

- *IL-3, IL-5, GM-CSF* – стимулируют дифференцировку и активацию эозинофилов;

- *IL-4, IL-13* – стимулируют дифференцировку субпопуляции Th2-лимфоцитов;

• **липидные медиаторы** –

- *лейкотриены, простагландины* – обеспечивают пролонгированное сокращение гладких мышц, повышают проницаемость сосудов, стимулируют секрецию слизи;

- *PAF – фактор активации тромбоцитов* – усиливает продукцию липидных медиаторов, хемоаттрактант и активатор тромбоцитов, нейтрофилов и эозинофилов.

Рецептор же Fc γ RIIB, связывающий иммунные комплексы антигенов с антителами класса G, является негативным корецептором, сигнал которого ингибирует биосинтез активных продуктов и дегрануляцию тучных клеток.

Тучные клетки – неоднородная популяция. Выделяют, по крайней мере, две их тканевые разновидности.

Одна из них локализована в слизистой оболочке ЖКТ. Эту разновидность называют *тучными клетками слизистой оболочки*.

Вторая разновидность тканевых тучных клеток – те, что локализованы в серозных оболочках полостей тела и легких. Их называют *тучными клетками соединительной ткани*.

Как соотносятся в плане дифференцировочного родства тучные клетки и базофилы на сегодня ответить затруднительно. У них одинаковые существенные функциональные признаки, такие как наличие на мембране высокоаффинного рецептора Fc ϵ RI, и одинаковый список биологически активных медиаторов. Но *базофилы циркулируют в крови и мигрируют в ткани только в очаг воспаления. Тучные клетки – исключительно тканевая форма*, их не обнаруживали циркулирующими в крови.

Вероятно, что тучные клетки дифференцируются из своей собственной клетки-предшественницы, коммитируемой к данной дифференцировке еще на уровне стволовой кроветворной клетки. Про базофилы известно, что они имеют общую с эозинофилами клетку-предшественницу, следовательно, дифференцировка эозинофилов и базофилов альтернативна.

■ Т-лимфоцитзависимые (антителонезависимые) эфektorные механизмы иммунитета.

Таких механизмов известно, как минимум, *три*:

• *убийство клеток-мишеней* цитотоксическими CD8⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитами – ЦТЛ;

• иммунное воспаление тканей, называемое *гиперчувствительностью замедленного типа (ГЗТ)*, которое организуют CD4⁺ Т-лимфоциты субпопуляции Th1 – продуценты INF- γ , а клетками исполнителями являются активированные макрофаги;

• иммунное воспаление тканей, вызываемое *токсичными продуктами эозинофилов*, активированных иммунными Т₄-лимфоцитами – продуцентами IL-5. Такого рода иммунное воспаление характерно для аллергических заболеваний, васкулитов, и встречается при отторжении трансплантатов чужеродных тканей.

Цитотоксические Т-лимфоциты (перфорингранзимовые киллеры).

Для осуществления функции антигенспецифичной цитотоксичности дифференцированы $CD8^+$ $T\alpha\beta$ -лимфоциты и субпопуляция $CD4^+$ перфорингранзимовых ЦТЛ. TCR этих лимфоцитов распознают свои антигены в комплексе с молекулами МНС-I (или МНС-II, если T_4 являются ЦТЛ) на мембране клеток собственного организма, которые в данном случае называют клетками-мишенями для киллерной атаки со стороны ЦТЛ. Т-киллеры есть и среди $T\gamma\delta$ -лимфоцитов. Тот же молекулярный механизм убийства клеток-мишеней реализуют и НК.

ЦТЛ являются киллерами-специалистами. Специализированный биохимический механизм ЦТЛ-киллинга локализован в гранулах. Неиммунные зрелые $CD8^+$ ЦТЛ после выхода из тимуса (или иных мест дифференцировки) имеют только программу для биосинтеза эффекторных молекул, но не сами молекулы. После вовлечения их в иммунный ответ и распознавания ими своего антигена эта программа начинает действовать. Происходит синтез *de novo* определенных веществ, которые называют **цитотоксинами**. В виде функционально неактивных молекул-предшественников эти цитотоксины накапливаются в гранулах. Специализированные гранулы не в коей мере не разбросаны по клетке, а сориентированы локально в связи с TCR так, что обеспечивается возможность строго направленного киллерного удара Т-лимфоцита по клетке-мишени. Эта направленность ориентирована через TCR цитотоксического Т-лимфоцита на клетку-мишень. Сами цитотоксины неспецифичны по антигену, они одинаковы для всех антигенов. Однако при действии цитотоксинов не повреждаются ни сами ЦТЛ, ни здоровые клетки тканей организма, а только больные клетки, на которых экспрессированы антигены вирусов или других внутриклеточных патогенов. Такая векторная цитотоксичность особенно существенна при защите от внутриклеточных инфекций тканей, которым не свойственна физиологическая регенерация путем деления клеток (нейронов, желез внутренней секреции и др.).

Главное защитное биологическое предназначение ЦТЛ – санация организма от внутриклеточных инфекций.

Собственно механизм работы иммунного ЦТЛ состоит в том, что ЦТЛ связывает своим TCR антиген на поверхности клетки-мишени и в области связи быстро формируется межклеточный синапс – зона контакта. Локально в области этого контакта ЦТЛ выбрасывает содержимое гранул. Этот процесс облигатно зависит от Ca^{2+} .

Цитотоксины гранул ЦТЛ – это два типа белков:

- **перфорин**;
- **гранзимы – сериновые протеазы**.

Описан еще **цитоллизин**, но еще недостаточно охарактеризован.

Перфорин в гранулах в виде предшественника представляет собой растворимый белок. Но, будучи высвобожденным из гранул и в присутствии Ca^{2+} , он в течение секунд полимеризуется в мембране клетки-мишени. В результате образуется пора диаметром около 16 нм. Через нее внутрь ЦТЛ инъецирует гранзимы.

Описано три гранзима ЦТЛ – А, В и С. Это специализированные сериновые протеазы, внутриклеточными субстратами которых являются специальные ферменты, предназначенные для инициации программы апоптоза.

Таким образом, **наилучшим способом удалить из организма инфицированную вирусом клетку является именно индукция в ней апоптоза**, поскольку ферменты деградации нуклеиновых кислот и белков, активируемые при апоптозе, разрушают ДНК и белки не только клетки, но и вируса. Так в норме и происходит. Но **если в клетке-мишени есть какие-то дефекты в механизмах апоптоза или эта программа вовсе отсутствует, то ЦТЛ все равно разрушит клетку некрозом – осмотическим лизисом через поры, сформированные перфорином**. Однако в этом случае поврежденные вирусные частицы и нуклеиновые кислоты высвобождаются в окружающие ткани и заражают другие клетки. Это и происходит в случаях наиболее коварных инфекций.

На организацию сигнала на апоптоз для ЦТЛ требуется не более 5 мин., после чего он физически переходит к другой клетке-мишени, т.е. *ЦТЛ является еще и серийным киллером*.

Гиперчувствительность замедленного типа.

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) – это второй вариант Т-лимфоцитзависимого (антителонезависимого) эффекторного механизма иммунитета.

Здесь, однако, следует вспомнить, что всякий иммунный ответ, по сути – это распознавание антигена и затем его деструкция, следовательно, альтерация тканей, а значит *rubor, tumor, calor, dolor et function laesae*. Ощущаем мы это нашими органами чувств или нет, зависит от дозы антигена, величины очага повреждения и продолжительности процесса. В конечном счете, это означает, что "чистая" норма – это отсутствие патогенов и иммунного ответа на них, а всякий иммунный ответ – это преодоление патологии, успешное или усугубляющее патологию.

Программирование дифференцировки иммунных $CD4^+$ Т-лимфоцитов в направлении Th1 представляется следующим образом. Если TCR связал антиген с высокой авидностью, то на таком лимфоците устойчиво экспрессируется рецептор для IL-12, содержащий субъединицу β_2 , экспрессия которой специфична именно для Th1.

Источником IL-12 служат дендритные клетки, активированные IFN- γ и отчасти – IFN α . Источником IFN- γ в данном случае являются активированные $CD8^+$ Т-лимфоциты, т.е. лимфоциты $CD8^+$ вносят свой вклад в дифференцировку $CD4^+$ Т-лимфоцитов в Th1.

И в случае отклонения дифференцировки в сторону Th1, и в сторону Th2 дендритные клетки выполняют функцию клеток, интегрирующих сигналы из внешней среды, и сигналы межклеточных взаимодействий в очаге. Но в целом, именно взаимодействие нескольких типов клеток определяют конечный результат – Th1 или Th2.

Дифференцировку Th1 поддерживает IL-12, для которого IFN- γ и IFN α являются кофакторами. IL-12 продуцируют дендритные клетки, макрофаги и нейтрофилы на стадии доиммунного воспаления, а IFN- γ – $CD8^+$ Т-лимфоциты и NK. Ингибируется дифференцировка и подавляется активность Th1 цитокином IL-10.

Макрофаг без поддержки лимфоцитарного иммунитета оказывается недостаточно эффективной клеткой-санитаром в отношении многих инфекционных патогенов, которые он способен фагоцитировать. Микобактерии, грибы и многие типы бактерий, будучи фагоцитированными внутрь макрофага, способны не только в нем выжить, но и эффективно размножаться. Но если макрофаг в очаге инфекции активирован взаимодействием с иммунным $CD4^+$ Т-лимфоцитом, то микробицидные возможности макрофага существенно повышаются и он с большей вероятностью разрушает патогены. К сожалению, и при участии лимфоцитов в макрофаге погибают не все патогены, особенно жизнеспособны вирусы.

Для иммунной активации макрофага необходимы два воздействия на него со стороны лимфоцитов:

- *контактное* – молекула CD40L в качестве лиганда на Th1-лимфоците вступает в связь с молекулой CD40 в качестве рецептора на макрофаге;
- *цитокиновое* – IFN- γ , продуцируемый Th1, $CD8^+$ ЦТЛ или NK, связывает специфический рецептор на макрофаге.

Соответствующим образом *активированный макрофаг приобретает следующие признаки и функциональные способности:*

- *на макрофаге увеличивается число иммунорецепторов Fc γ R, которыми он связывает комплексы антиген-антитело и фагоцитирует их;*
- *IFN- γ в макрофагах индуцирует биосинтез ферментов, генерирующих радикалы активных форм кислорода, которые окисляют фагоцитированный антиген;*

- в макрофагах под воздействием $INF-\gamma$, $TNF-\alpha$ и, возможно, $IL-1$ индуцируется экспрессия NO -синтазы, продуцирующей радикалы NO , которые так же окисляют фагоцитированный материал;
- в макрофагах индуцируется синтез липидных медиаторов воспаления – фактора активации тромбоцитов, простагландинов и лейкотриенов;
- макрофаг синтезирует тканевой фактор коагуляции. В начавшемся процессе коагуляции активируется сывороточный тромбин – протеаза, которая в свою очередь стимулирует клетки эндотелия сосудов, а также нейтрофилы к синтезу фактора активации тромбоцитов, что еще больше способствует прогрессированию воспалительного процесса;
- $INF-\gamma$ является самым сильным из известных индукторов синтеза и экспрессии молекул МНС-II. Кроме того, на активированных макрофагах индуцируется экспрессия костимуляторной молекулы B7, что делает активированные макрофаги более эффективными антигенпредставляющими клетками. На активированных макрофагах возрастает экспрессия молекул адгезии;
- активированные макрофаги интенсивно продуцируют свои цитокины и среди них факторы роста, что может значительно изменить состояние прилегающих к очагу тканей. В защитном режиме возникает очаг воспаления по типу ГЗТ, а в запредельном патологическом режиме именно цитокины из активированных макрофагов вызывают фиброзное перерождение тканей в результате пролиферации фибробластов и повышенной продукции ими коллагенов. Пролиферацию фибробластов стимулирует вырабатываемый макрофагами тромбоцитарный фактор роста, а синтез коллагена стимулирует трансформирующий фактор роста ($TGF-\beta$), вырабатываемый Т4-лимфоцитами и макрофагами. Кроме того, факторы роста из макрофагов вызывают миграцию и пролиферацию клеток эндотелия, что приводит к образованию дополнительных кровеносных сосудов – к ангиогенезу. Если такого рода воспалительный процесс затягивается во времени и распространяется по территории, то наступает замещение функциональной паренхимы органа на фиброзную ткань – фиброз.

Свежий очаг ГЗТ в коже представляет собой следующее. Цитокины активированных макрофагов – $TNF-\alpha$, $IL-1$ и хемокины – создают очаг воспаления в виде плотных на ощупь узелков разного размера – симптом индурации. Плотность очага обусловлена выпотом из сосудов фибриногена и полимеризацией его в фибрин. Среди клеток, присутствующих в очаге, в первые 6 – 8 часов преобладают нейтрофилы, затем макрофаги и $Th1$. Плотность клеток в свежем очаге ГЗТ невелика. Существенно, что среди Т-лимфоцитов в очаге доля антигенспецифичных клеток составляет лишь 1 : 500 – 1 : 5000. Подобные соотношения характерны для иммунного ответа, как это не покажется странным. Большинство лимфоцитов на месте любого иммунного воспаления – это антигеннеспецифичная толпа клеток, сбегавшаяся в очаг по сигналу хемокинов и молекул адгезии и по инициативе антигенспецифичных лимфоцитов.

ГЗТ названа замедленной потому, что между моментом попадания антигена в ткань и развитием характерного плотного очага воспаления проходит не менее 24 – 48 часов. После связывания антигена TCR-рецептором на $Th1$ примерно 1 час требуется для индукции биосинтеза первых цитокинов, а также синтеза и экспрессии на мембране молекулы CD40L. Инфицированный макрофаг имеет больше шансов вступить во взаимодействие с иммунным $Th1$, т.к. последний своим рецептором TCR свяжет антиген именно на поверхности макрофага и на него же направит свой интерферон и CD40L.

Если по каким-то причинам макрофаги не в состоянии фагоцитировать и расщепить внедрившийся в ткани антиген и процесс иммунного воспаления по типу ГЗТ затягивается, то в тканях формируются так называемые **гранулемы**. Образование гранул характерно для определенных инфекций. Например, **при легочной форме туберкулеза гранулемы** образуются в легких. В центре гранулемы – фиброзная ткань, по периферии – макрофагальный инфильтрат, еще периферийнее – лимфоцитарный инфильтрат. При

трофической недостаточности центральные массы гранул претерпевают некроз и размягчение, что патологи называют *казеозным некрозом*. Образование множественных гранул на разных участках тела характеризуется *хроническая гранулематозная болезнь*. Развивается в результате генетических дефектов литических биохимических механизмов в макрофагах, когда макрофаги фагоцитируют, но не могут расщепить то, что фагоцитировано. Со временем, по мере накопления в макрофагах нерасщепленного груза (главным образом инфекционного происхождения – бактериального, грибкового, паразитарного), тяжелое заболевание становится летальным.

Ингибитором активации макрофагов является цитокин IL-10.

Реликтовые свойства антител.

Белки-иммуноглобулины, очевидно, произошли от каких-то белков, которые раньше иммуноглобулинами не являлись. Конечно, распознавание антигенов – настолько сильное свойство иммуноглобулинов, что разглядеть под ним остатки реликтовых свойств непросто. Но, тем не менее, разглядели, когда заметили, что в некоторых случаях антитела сами расщепляют свой антиген, функционируя как протеазы. Видимо, на основе этих ферментов развились в эволюции иммуноглобулины как антитела. Постепенно у молекул иммуноглобулинов обнаружили свойства, параллельные свойствам связывать антитела, комплемент и Fc-рецептор.

Эти *параллельные свойства* следующие:

- *пептидазная активность*;
- *способность связывать нуклеотиды и расщеплять полинуклеотиды*;
- *способность связывать металлы*;
- *способность связывать суперантигены*.

Ферментативная пептидазная активность в некоторых случаях может иметь патогенное значение.

Способность связывать нуклеотиды может не мешать связыванию с антигеном в антигенсвязывающем центре. Некоторые из антител, связывающие нуклеиновые кислоты, обладают способностью расщеплять полинуклеотиды – ДНКазная активность.

Выявлена способность некоторых антител эффективно связывать металлы, например, ртуть и свинец. Это свойство – тоже древнее наследие происхождения от ферментов, для которых ионы металлов – необходимые коферменты. В некоторых случаях это свойство может иметь отношение к патогенезу заболевания.

Способность связывать суперантигены следует понимать как взаимодействие с антигеном не по активному центру антитела, а в другом участке, но с вовлечением именно V-области. На сегодня описано три вещества со свойствами суперантигенов: протеин А стафилококка, кишечный сиалопротеин и gp 120 ВИЧ-1. Один такой суперантиген может связать более 80 % всех иммуноглобулинов крови, причем при этом иммуноглобулин теряет способность связывать свой специфический антиген. По сути – *это еще один компонент патогенеза иммунодефицита при ВИЧ-инфекции – иммуноглобулинов много, но для своих антигенов они недоступны*.

■ Взаимосвязи иммунной системы с нервной и эндокринной системами.

Взаимосвязи иммунной системы с такими интегрирующими системами, как нервная и эндокринная, с одной стороны очевидны, с другой – такого рода явления в принципе нельзя изучить с такой степенью молекулярно-генетической детализации, как, например, функционирование лимфоцитов. Лимфоциты можно изолировать из организма

и *in vitro* разложить на составляющие гены и белки. Взаимодействующие же системы – нервную, эндокринную и иммунную как целое можно изучать только *in vivo*. **Организм как целое содержит много компонентов, взаимно влияющих друг на друга, и желаемые выводы "после этого значит вследствие этого" делать непросто и всегда остается неопределенная вероятность того, что "после этого – не значит вследствие этого"**. Но не анализировать взаимосвязи нервной и эндокринной систем с иммунной – еще более рискованно. В западных странах есть официальная врачебная специальность – *психонейроиммунология*.

Не обязательно быть врачом, достаточно внимательно отнестись к общечеловеческому жизненному опыту, чтобы увидеть взаимосвязь защитных возможностей организма в отношении инфекций с психическим, неврологическим и эндокринным статусом. Во время войн, например, люди, которые в мирное время легко заболевали, могли гораздо дольше выдерживать непогоду, оставаясь в строю.

Если рассмотреть предмет на физиологическом уровне, то из одного того, что лимфоциты общаются со всеми остальными тканями не иначе, как, мигрируя сквозь стенки сосудов, следует, что функционирование системы лимфоцитарного иммунитета зависит от состояния кровеносных сосудов. Ну а нервная и эндокринная регуляция сосудов – классика общей физиологии, патологии, терапии, неврологии, хирургии и т.д.

Есть морфологические данные о прямых связях иммунной системы с нервной. На гистологических препаратах лимфоидных органов можно наблюдать окончания адренергических нервных волокон не только в стенках сосудов, но и в паренхиме органов – в межклеточных пространствах, а иногда и в прямой связи с мембраной лимфоцита. На Т- и В-лимфоцитах и макрофагах выявлены и подсчитаны холинергические рецепторы мускаринового типа (блокируемые атропином). На лимфоцитах таких рецепторов около 200, а на макрофагах – 400 на клетку. Это на порядок ниже, чем на нейронах. Но зато константа связывания с лигандом холинергического рецептора на лимфоците около 10^9 М/л, что на порядок выше, чем принято считать для нервной системы. На макрофагах нашли рецептор для гипоталамического кортикотропин-рилизинг-фактора, который без посредников индуцирует в макрофагах биосинтез IL-1. Иммунная система сопряжена с нервной еще и общим биосинтезом нейропептидов. Функциональное значение этой общности для организма в целом непонятно. Но факты таковы, что макрофагальный цитокин IL-1 индуцирует в В-лимфоцитах (и только в них) биосинтез такого нейропептида, как β -эндорфин.

Очевидны взаимоотношения иммунной системы с эндокринной. Ранее упоминалось, что во время беременности самка не отторгает тканевой трансплантат самца-отца, но как только беременность кончается, этот трансплантат тут же отторгается. Молекулярные механизмы этого феномена неизвестны, зато феномен природный, следовательно, достоверный. Роль гормонов, регулирующих обмен кальция, более чем существенна для иммунной системы, ибо практически все процессы активации лимфоцитов кальцийзависимы.

Более других изучены взаимоотношения лимфоцитов и кортикостероидных гормонов. Не один десяток лет глюкокортикоидные гормоны применяют в качестве противовоспалительных препаратов, причем при заболеваниях с очевидным вовлечением в патогенез иммунной системы. Кортикостероидные гормоны облигатно вовлечены в лимфопоез и иммуногенез. Источником этих гормонов, воздействующих на лимфоциты, являются не только надпочечники. Кортикостероиды синтезируют и эпителиальные клетки тимуса. Таким образом, в тимусе создается нужная локальная концентрация этих гормонов, и в тимусе они необходимы для индукции апоптоза тимоцитов, отсекаемых позитивной и негативной селекцией.

При нормальном иммунном ответе в ранние сроки от начала его развития происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), что можно зарегистрировать лабораторными методами выявления соответствующих

гормонов. Активация ГГНС при иммунном ответе происходит после, вторично и зависимо от распознавания антигена лимфоцитами. Именно CD4⁺ Т-лимфоциты, связавшие свой антиген и получившие все необходимые костимуляторные сигналы, начинают активно продуцировать TNF-α. Этот цитокин через системную циркуляцию достигает гипоталамуса, в котором есть специфические для него рецепторы. Сигнал с этих рецепторов активирует продукцию кортикотропин-рилизинг-фактора, что в свою очередь активирует продукцию АКТГ в гипофизе, и дальше по оси – кортикостероидов в надпочечниках. *Считают, что глюкокортикоиды регулируют экспрессию не менее 1 % всех генов человека – это очень много. На сегодня молекулярные генетики, "прочитавшие" геном человека, считают, что всего у нас 35 000 – 45 000 генов, т.е. 1 % – это 350 – 450 генов.*

Наиболее очевидные побочные эффекты терапевтических доз глюкокортикоидов состоят в задержке в организме натрия, а, следовательно, и воды, увеличении массы тела, симптомах диабета, потере минеральных веществ из костей, истончении кожи, следовательно, ухудшении ее барьерных свойств.

Глава III. Аллергия.

■ Определение терминов.

Термин "*аллергия*" ввел австрийский педиатр Клеменс Пирке в 1906 году для обозначения состояний необычно повышенной реактивности у детей, которые он наблюдал при инфекционных болезнях или при сывороточной болезни.

Синоним *аллергии* – *реакции гиперчувствительности*. Острое и сильно выраженное проявление гиперчувствительности называют *анафилаксией*.

Суть аллергических реакций, позволяющая отличать их от других реакций, заключается в том, что *они в принципе не защитные*, т.к. развиваются равно как на биологически безопасные воздействия, так и на опасные, т.е. факт опасности воздействия не имеет никакого значения. Поэтому *аллергия – всегда патология, защитного смысла в ней нет*.

Механизмы развития аллергических реакций – те же эффекторные иммунные и доиммунные механизмы резистентности млекопитающих к воздействию факторов внешней среды.

В 1930 году Р. Кук классифицировал реакции гиперчувствительности на *немедленные* – развиваются в течение 30 минут от момента воздействия, и *замедленные* – развиваются спустя 24 – 48 часов после воздействия.

Немедленные реакции – это гладкомышечные и сосудистые реакции, проявляющиеся спазмами мускулатуры бронхов и желудочно-кишечного тракта, расширением сосудов, падением кровяного давления, повышением проницаемости стенок кровеносных сосудов, выпотом сыворотки или плазмы в ткани, увеличением секреции слизи на слизистые оболочки. Эти процессы вызваны мощным выбросом в участок ткани или в кровоток биологически активных медиаторов из гранул тучных клеток и базофилов. Этот клеточный феномен назван *активацией* или *дегрануляцией тучных клеток и базофилов*.

На тучных клетках и базофилах есть несколько видов иммунорецепторов – рецепторов для Fc-фрагментов иммуноглобулинов. Специфическое связывание одних из них провоцирует активацию клетки, других – активацию подавляет. Активирующим

Таблица 4.

Реакции гиперчувствительности с разными механизмами повреждения тканей.

	Механизм повреждения тканей.				
	I тип	II тип	III тип	IV тип	
	IgE	IgG	IgG	Th1	CD8 ⁺ ЦТЛ
Типы аллергенов	Растворимые	Ассоциированные с мембранами клеток или веществом межклеточного матрикса	Растворимые	Растворимые	Клеточные
Типы реакций	Анафилактический	Цитотоксический	Иммунокомплексный	Клеточный	
Основные механизмы эффекторных реакций	Выработка IgE цитотропных антител, их фиксация на тучных клетках и базофилах; реакция антиген-антитело с высвобождение медиаторов типа гистамина	Выработка IgG и IgM против антигенов, входящих в состав клеточных мембран, цитолиз вследствие реакции антиген-антитело через активацию комплемента	Выработка преципитирующих антител, избыток антигена, патогенетические реакции, инициированные иммунными комплексами через активацию комплемента и лейкоцитов	Накопление сенсibilизированных Т-лимфоцитов, реакция между антигеном и сенсibilизированными Т-лимфоцитами с их активацией, выработка лимфокинов и цитотоксические реакции при участии макрофагов и ЦТЛ	
Исполнители эффекторных реакций	Тучные клетки и базофилы	Комплемент, FcγR + фагоциты, NK	Комплемент, нейтрофилы, макрофаги	Активированные макрофаги	ЦТЛ

иммунорецептором является высокоаффинный рецептор для IgE – *FcεRI* – связывающий свободные молекулы IgE. Связывание этого рецептора с антигеном через IgE, т.е. образование мембранного комплекса *FcεRI* – *IgE* – *антиген* вызывает дегрануляцию

тучных клеток и базофилов. Однако существуют и другие факторы, способные вызвать дегрануляцию без участия IgE и антигенов.

С точки зрения иммунологии, дегрануляция тучных клеток по любому из существующих механизмов удовлетворяет понятию аллергия, если порог раздражения у конкретного человека намного ниже, чем у большинства людей. Но в классической аллергологии антигензависимую дегрануляцию и патофизиологические последствия этого принято называть *истинной аллергией*, а антигеннезависимую дегрануляцию с теми же патофизиологическими последствиями – *псевдоаллергией*.

Существует еще один термин, который следует понимать без разночтений – *атопия* – это IgE-опосредованная аллергия.

Замедленные реакции – это иммунное воспаление по любому другому эффекторному механизму кроме "IgE → тучные клетки или базофилы".

Замедленность означает, что патологический процесс развивается в течение от суток до нескольких десятков суток после попадания аллергена в организм.

В некоторых контекстах термины "*аллерген*" и "*антиген*" – синонимы по сути, но следует иметь ввиду, что на практике *любой аллерген – это антиген, но не наоборот: не всякий антиген – аллерген*.

■ Аллергены.

Аллергены отличаются некими особыми физическими и химическими свойствами, а также особенностями поступления в организм. *Аллергены – это подмножество во множестве антигенов вообще*.

Если *аллергены* – *белки*, то чаще всего это ферменты протеазы. Они имеют относительно невысокую молекулярную массу, способны сорбироваться или агрегироваться в мелкие частицы и в таком виде диффундировать в слизистые секреты и покровные ткани, без видимого травмирования места проникновения. При этом аллергены хорошо растворимы и легко элюируются в жидкие среды организма. Аллергены отличаются химической стабильностью *in vivo*, т.е. не метаболизируются, по крайней мере, быстро.

Если *аллергены* – *не белки*, то их отличает способность вступать в химические соединения с собственными белками организма.

Аллергены проявляют свое действие в крайне малых дозах. Например, патогенно значимая суммарная доза аллергенов амброзии может составлять всего 1 мкг за год.

Аллергены классифицируют по разным принципам. В клинической практике удобно группировать их либо по происхождению (аллергены пыльцы растений, яды насекомых, эпидермис или выделения животных, пищевые продукты, лекарственные препараты и т.д.), либо по входным воротам поступления в организм (ингаляционные, контактные, пероральные), либо по встречаемости в тех или иных условиях (бытовые, профессиональные) и т.п.

Вещества, на которые у людей чаще, чем на другие развиваются аллергические реакции можно разделить на три основные химические группы:

● *Белки*:

- пищевые компоненты (яйца, молоко, орехи, бобовые, моллюски)
- яды пчел и ос
- компоненты вакцин
- гормоны
- сыворотки и препараты крови
- ферментные препараты
- латекс (хирургические перчатки, эндотрахеальные трубки и др.)
- белковые компоненты клещей домашней пыли, пыльцы растений,

● *Гаптены:*

антибиотики
миорелаксанты
витамины
цитостатики
опиаты

● *Полисахариды:*

декстран
декстран-железо
полигелин.

■ **Эпидемиология аллергических болезней.**

Медицинская статистика во всем мире показывает необыкновенно большое возрастание частоты встречаемости аллергических болезней во второй половине XX века по сравнению с первой половиной и предыдущими периодами. В западных странах количество больных аллергиями в настоящее время составляет в среднем 20 % всего населения, местами достигая 40 – 50 %.

Существенно меньше таких больных в сообществах, ведущих более "первобытный" образ жизни. Такая быстрая динамика прироста числа больных аллергиями определенно свидетельствует, что в этиологии аллергий имеет значение не генетическая предрасположенность как таковая, ибо геном человека за менее чем 100 лет не изменился, а быстро нарастающее несоответствие физиологической нормы реакции биологического вида *Homo sapiens* факторам внешней среды, очевидно антропогенным. Причем проблема не только в загрязнении окружающей среды неоантигенами. Для современных больных аллергией вполне аллергены пыльца березы или эпителий кошки, которые не отнесешь к экологически новым. Проблемы образа жизни современных людей, особенно в городах, глубоки и многофакторны. Достоверная научная эпидемиология аллергических болезней четко показывает, что

*людям, как обществу,
необходимо не столько создавать новые лекарства,
сколько познать законы своего существования
в согласии с природой
и следовать им, а не нарушать их
с безумным и массовым упорством.*

Недавние исследования по эпидемиологии аллергических болезней позволили получить неожиданные результаты о количественных закономерностях индукции иммунного ответа в виде синтеза IgE на гельминтные инвазии. Концентрация IgE в крови на пике ответа в среднем едва достигает 30 мкг/мл, что более чем на порядок меньше концентрации самого малочисленного из субклассов IgG – G4. Но относительно исходных фоновых концентраций прирост IgE составляет не менее двух, а то и трех, порядков, что значительно больше, чем для любого из субклассов G. Самое интересное, что природное место основной массы IgE не в крови, а в ЖКТ. В норме в крови остается менее 1 % синтезированного IgE, и более 99 % его организм секретирует через эпителий ЖКТ в просвет кишки. При этом просвет кишки – типичное место большинства известных гельминтных инвазий.

Зоологам известно, что у позвоночных животных гельминтные инвазии являются самым сильнодействующим внешним фактором, контролирующим численность и ареалы обитания популяций животных. Вероятно, гельминтозы – мощный фактор естественного отбора защитных структур и функций в иммунной системе позвоночных. Человек по

своей природе вряд ли имеет основания быть исключением. Эпидемиологические исследования показали, что у людей прослеживается сильная обратная корреляция между гельминтозами и аллергическими болезнями – чем меньше гельминтозов, тем больше аллергических болезней.

В одной стране, на одном экологическом фоне обследовали группу богатых и образованных людей, ведущих санированный образ жизни, и группу аборигенов, ведущих антисанитарный образ жизни. Среди антисанитарных аборигенов гельминтозы выявили у 88 % обследованных (у детей тотально), средний уровень общего IgE в сыворотке крови у них составил 13 088 МЕ/мл, но при этом аллергические болезни в этой группе выявлены менее чем у 2 % обследованных. Другая картина у богатых и образованных сограждан: гельминтозы обнаружены менее чем у 10 % обследованных, средний уровень общего IgE в сыворотке крови составил 370 МЕ/мл, а аллергические болезни выявлены у 43 % обследованных. Аналогичную картину выявили при обследовании цивилизованных жителей западной Австралии и живущих неподалеку аборигенов из Папуа Новая Гвинея. Среди западных австралийцев бронхиальная астма обнаружена у 28 % взрослого населения и у 7 % детей, среди аборигенов Папуа у взрослых – у 0,3 % населения, у детей астму не нашли.

Это не в коем случае не предполагает "рабочий" вывод, что для профилактики аллергий детей надо заражать гельминтозами. Но эти данные свидетельствуют об очень большом значении внешних факторов среды и образа жизни для онтогенеза иммунной системы в постнатальном периоде. Естественно приобретаемые гельминтозы в детстве обеспечивают такое развитие пропорций в субпопуляциях лимфоцитов, которое на всю оставшуюся жизнь предохраняет организм, например от аллергий.

Конечно, гельминтозы – не единственный фактор, программирующий постнатальное развитие иммунной системы, но это лишь пример, иллюстрирующий более общую "гигиеническую гипотезу". В эту же гипотезу укладывается, например, изменение характера питания цивилизованных людей в сторону использования очищенных, стерилизованных и консервированных продуктов, широкое использование антибиотиков, и как неизбежное следствие – изменение микробиоценоза кишечника.

Заключение.

Все основные структуры и функции живых организмов генетически запрограммированы. Не исключение и иммунная система, которая подобно центральной нервной системе, организована по принципу единой сети клеток, способна к обучению, запоминанию, возбуждению и торможению. С учетом этих и других особенностей следовало ожидать, что генетическая организация иммунной и нервной систем – двух выдающихся по уровню интеграции функциональных систем организма – должна быть весьма сложной и в высшей степени оригинальной. Сегодня можно констатировать, что в отношении иммунной системы это уже вполне оправдалось.

Исследование иммунной системы продолжается. Науке еще предстоит порадоваться многим открытиям. Опыт и время покажут, правы мы или нет, полагая, что цели современной науки изменились по сравнению с целями, которые преследовала наука на протяжении всего XX века. В XX веке переделывали природу и беспрецедентно интенсифицировали все антропогенные процессы, бесстрашно (точнее слепо) замахнулись на невозстановимые ресурсы планеты. Поскольку геном человека как саморазвивающееся целое тоже, скорее всего, невозстановимый ресурс, то настала пора узнать новое, чтобы понимать, как сохранить то, что осталось от природы. Только наука может открыть и аргументировать, чего нельзя делать (не на уровне исследований – там можно все, а на уровне внедрения), чтобы не ликвидировать своими руками нашу форму жизни на Земле.

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Авидность связи антигена с антителом — это сила связи цельной молекулы антигена, т.е. всех доступных для антитела эпитопов, со всеми доступными антигенсвязывающими центрами

цельной молекулы антитела. Авидность связи количественно оценивают чаще всего по такому измеряемому параметру, как константа диссоциации (k_d) цельной молекулы антигена с цельной молекулой антитела.

Адгезия клеток — взаимосвязи между клетками, как правило, несильные и обратимые, осуществляемые взаимно комплементарными молекулами клеточных мембран.

Аллергия (от греч. *alios* — иной, не такой, как большинство) — патологическая реакция организма в ответ на попадание во внутреннюю среду каких-либо веществ из внешней среды. Суть аллергических реакций, позволяющая отличить их от любых других физиологических или патофизиологических процессов в организме, состоит в том, что аллергическая реакция — это *интенсивная* воспалительная реакция того или иного типа в ответ на *безопасные* для организма вещества и в *безопасных дозах*, т. е. при аллергии организм испытывает боль и нарушение функций главным образом в результате альтерации собственных тканей при воспалительном процессе, а не в результате прямого повреждающего действия аллергена.

Аллогенный — генетически отличный организм в пределах одного биологического вида.

Антигены — любые вещества, которые *могут быть распознаны* рецепторами лимфоцитов (TCR) на Т-лимфоцитах или иммуноглобулинами (в составе BCR на В-лимфоцитах или в растворе). *Вне организма* антигенами называют вещества (в составе микроорганизмов или свободные вещества), которые при введении в организм животного потенциально способны вызвать на себя иммунный ответ, т.е. распознавание, наработку иммунных Т-лимфоцитов и антител, деструкцию и выведение их из организма. В таком *внешнем* аспекте для млекопитающих иммуногенны корпускулярные формы (микроорганизмы), макромолекулярные вещества (белки, полисахариды, гликопротеины, липополисахариды, липопротеины) и гаптены (низкомолекулярные вещества, конъюгированные с высокомолекулярным носителем). *Внутри организма* для В-лимфоцитов и свободных иммуноглобулинов антигенами являются любые нативные молекулы (растворимые либо в составе мембран клеток или межклеточного матрикса); для Т-лимфоцитов объектом распознавания является только поверхность клеток своего организма, а именно комплексы молекул МНС (I класса, II класса или неклассических) с пептидами. Тy5 способны распознавать небелковые антигены, например фосфолипиды. Может или не может какой-то цельный исходный белок стать "антигеном" для Т-лимфоцитов того или иного организма, зависит не только от наличия Т-лимфоцитов с соответствующим рецептором, но и от антиген-процессирующих свойств антигенпредставляющих клеток, а также от сродства конкретных пептидных фрагментов к имеющимся в организме немногочисленным молекулам МНС (максимум 12 вариантов).

Антигенпредставляющие клетки — специализированные клетки, которые поглощают и преобразуют аликвоту антигена до того, как он будет распознан лимфоцитами. Для Т-лимфоцитов антиген представляют *дендритные клетки, В-лимфоциты и макрофаги*. Эти клетки поглощают антиген, расщепляют его до пептидов размером 9—11 или 11—18 аминокислотных остатков (если антиген белок), внутриклеточно формируют комплексы этих пептидов с молекулами МНС-I или II и экспрессируют эти комплексы на клеточную мембрану. Одновременно антигенпредставляющие клетки экспрессируют специальные корецепторные молекулы и синтезируют активационные цитокины, что строго необходимо для индукции лимфоцита, распознавшего целевой антиген в направлении развития иммунного ответа. В-лимфоциты способны распознавать (связывать) свободные нативные антигены. Но для В-лимфоцитов есть специальные антигенпредставляющие клетки — фолликулярные дендритные, которые способны продолжительное время нести на своей поверхности антиген, связанный в комплекс с антителом, который в свою очередь связан с Fc-рецептором мембраны FDC.

Антитела — специальные белки, продуцируемые В-лимфоцитами, имеющие характерную общую структуру (в основе тетрамер — симметричный комплекс из двух легких и двух тяжелых полипептидных цепей) и физико-химические свойства, что отражает их второе групповое название — *иммуноглобулины*. Самым характерным общим свойством антител и их природным предназначением является огромное популяционное разнообразие (10^9 — 10^{16}) связывающих свойств в отношении возможных лигандов (антигенов). Fc-фрагменты молекул иммуноглобулинов, которых у человека 9 разных вариантов (изотипов), предназначены для взаимосвязи комплексов антиген—антитело с другими белками сыворотки крови и клетками организма.

Анафилаксия — термин, имеющий значение, противоположное профилактике (prophylaxis — защита), т.е. беззащитность. Его применяют для обозначения такой реакции организма на внешнее вещество, которая не столько защищает организм от внешнего вещества, сколько вызывает повреждение тканей собственного организма. Анафилаксия — вариант аллергии с выраженным проявлением системных или обширных острых патофизиологических процессов.

Апоптоз — биологический механизм гибели клетки по тому или иному сигналу извне, который активирует внутри клетки определенные системы ферментов, обеспечивающих повреждение митохондрий, фрагментацию ДНК на отрезки в 50—300 п.н. и затем фрагментацию ядра и цитоплазмы клетки. В результате клетка распадается на окруженные мембраной апоптозные тельца, которые могут быть фагоцитированы макрофагами или поглощены дендритными клетками. Содержимое погибающей клетки не попадает во внеклеточную среду. В ткани не развивается воспаление.

Аутоиммунные болезни — болезни, в патогенезе которых со временем ведущим компонентом становится иммунное воспаление, направленное на какой(ие)-либо *нативный(е)* антиген(ы) собственных клеток или межклеточного вещества. Полагают, что изначальная инициация данного иммунного воспаления вызвана каким-либо инфекционным патогеном, но в дальнейшем по тому или иному механизму иммунные лимфоциты "переключаются" на собственные ткани.

Аффинность связи антигена с антителом (или иного лиганда с акцептором) — это сила связи одного эпитопа на молекуле антигена с *одним* активным центром антитела. Количественно аффинность связи оценивают по величине константы диссоциации одного активного центра с одним эпитопом.

Белки острой фазы — это определенные сывороточные белки защитного антибактериального назначения. У человека это С-реактивный протеин (СРП) и маннансвязывающий лектин (МСЛ), у грызунов — еще и сывороточный амилоид. Эти белки синтезирует печень в ответ на соответствующие раздражители в первые часы после повреждения и секретирует их в кровь. Не имея ничего общего по составу и структуре с иммуноглобулинами (СРП — пентраксин, МСЛ — кальцийзависимый сахарсвязывающий белок семейства колектинов), белки острой фазы связывают бактерии, имеющие соответствующие молекулы-лиганды на клеточной стенке (антигены С-стафилококков, остатки маннозы), и опсонизируют их для фагоцитоза. МСЛ, кроме того, по функции (не по структуре) похож на C1q и активирует протеазы, расщепляющие C4 и C2, чем обеспечивают антибактериальную защиту внутренней среды в первые часы после инфицирования крови, пока антитела еще не успели выработаться.

Вакцины — специально разработанные формы иммуногенов, предназначенные для иммунизации человека или животных с целью индукции *протективного* в отношении определенной болезни иммунитета.

В-лимфоциты — одна из двух больших разновидностей лимфоцитов. В-лимфоциты — единственные продуценты иммуноглобулинов в организме. В-2-лимфоциты

дифференцируются в костном мозге из стволовой кроветворной клетки. В-1-лимфоциты дифференцируются в постнатальной жизни из автономной клетки-предшественницы в плевральной и брюшной полостях.

Гиперчувствительность — повышенная по сравнению со среднестатистической реактивность организма на тот или иной фактор внешней среды. Гиперчувствительность, тем не менее — не синоним аллергии, так как понятие "гиперчувствительность" включает в себя компонент нервной реактивности, который может быть "наряду с" или "отдельно от" реакций, инициируемых аллергеном.

Главный комплекс гистосовместимости — **МНС** (*major histocompatibility complex*) — это понятие, относящееся к двум видам "живого вещества" — к ДНК (генам) и белкам. Термин "МНС" используют для обозначения, как конкретного комплекса генов, так и для кодируемых этими генами определенных молекул клеточных мембран, "выносящих" на поверхность клетки в виде комплексов разнообразные пептиды размером от 9—11 до 13—30 аминокислотных остатков, образующиеся при протеолизе в клетке. Именно комплекс пептид — молекулы МНС является лигандом для распознавания рецептором Т-лимфоцита для антигена. Молекулы МНС-I — гетеродимер из α -цепи и β_2 -микроглобулина. Молекулы МНС-II — гетеродимеры из равновеликих α - и β -цепей. Есть еще и непалиморфные, так называемые неклассические молекулы МНС. Иногда их называют МНС-подобными (например, CD1). Гены, кодирующие белки главного комплекса гистосовместимости, локализованы у человека в хромосоме 6 в виде комплекса генов МНС. Размер этого комплекса около 2—3 сантиморганов, т.е. 4×10^6 пар нуклеотидов ДНК. Такое количество ДНК соответствует примерно 50 генам. Гены β_2 -микроглобулина и инвариантной цепи локализованы в других хромосомах.

Гуморальный иммунный ответ (от лат. *humor* — жидкость) — иммунный ответ, при котором происходит продукция антител к интересующему(им) антигену(ам). Антитела секретируются в кровь, где они способны связывать растворимые или корпускулярные антигены с образованием иммунных комплексов. Антитела могут проникать в ткани и там связывать свои антигены. Антитела классов А и Е экскретируются через слизистые оболочки на внешнюю сторону барьерных тканей и там способны связывать антигены до их проникновения во внутреннюю среду. Антителоопосредованных механизмов деструкции антигенов существует несколько (см. главу 8), они конкретно зависят от изотипа иммуноглобулина и свойств антигенов.

Дендритные клетки (DC) — отростчатые клетки. В организме существует несколько разновидностей этих клеток. К иммунологии имеют отношение три типа.

Первый тип DC₂ — клетки костномозгового происхождения, развивающиеся из общей клетки-предшественницы лимфоцитов. Эти DC₂ — главные антигенпредставляющие клетки. В коже и слизистых оболочках они известны морфологам как клетки Лангерганса. В покровных тканях эти клетки сорбируют антигены и поглощают их эндоцитозом. По путям лимфодренажа они несут процессированный антиген в регионарные лимфоидные органы, в тимусзависимые зоны и там представляют антиген лимфоцитам. DC того же происхождения в тимусе участвуют в процессах позитивной и негативной селекции тимоцитов.

Второй тип DC₁ — миелоидные дендритные клетки, т.е. тоже костномозгового происхождения, возможно, это разновидность отростчатых макрофагов.

Третий тип DC — клетки не костномозгового происхождения. Это *фолликулярные дендритные клетки* (FDC) — клетки стромы фолликулов лимфоидных органов, где пролиферируют и проходят иммуногенез В-лимфоциты. FDC облигатно необходимы для процессов созревания аффинности антител по мере развития иммунного ответа. FDC несут на

своей поверхности, не поглощая, в течение длительного времени комплексы антиген — антитело.

Идиотип антитела — уникальные детерминанты на поверхности молекулы иммуноглобулина, локализованные в области антигенсвязывающих частей молекулы иммуноглобулина или ассоциированных с этой областью. Идиотип антитела — отражение специфичности антитела по антигену.

Изотипы иммуноглобулинов — классы и подклассы иммуноглобулинов. У человека 9 изотипов иммуноглобулинов (IgM, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, IgA₂, IgE, IgD). Изотипы иммуноглобулинов методически определяют по их реактивности с антиизотипическими антисыворотками, т.е. антителами против детерминант, локализованных в Fc-фрагментах тяжелых цепей иммуноглобулинов. Каждый изотип кодируется отдельным С-геном тяжелой цепи.

Иммуноанализы — методы определения (количественного, полуколичественного) веществ, в основе которых лежит реакция "антигена с антителом", которую делают видимой или регистрируемой прибором с помощью той или иной метки. Метки заранее конъюгируют либо с антителами, либо с антигенами. Метки бывают радионуклидными, ферментными, флюорохромными, люминесцирующими, соединениями тяжелых металлов. Соответственно, наиболее известные варианты иммуноанализов называют радиоиммуноанализами (РИА), иммуноферментными анализами (ИФА), иммунофлюоресцентными анализами, иммунолюминесцентными анализами, иммунохроматографией.

Иммуноглобулины — γ -фракция глобулярных белков сыворотки крови млекопитающих. Все антитела относятся к этой фракции.

Иммуорецепторы — рецепторы на клетках, которые способны связать антиген и обеспечить реакцию клетки на этот антиген. К иммуорецепторам относят три типа мембранных молекул: TCR на Т-лимфоцитах, BCR на В-лимфоцитах и FcR — разные на разных типах лейкоцитов и тканевых клетках. TCR и BCR связывают антиген непосредственно сами. Для FcR антиген предварительно связывают иммуноглобулины (антитела).

Имунофилины — внутриклеточные белки, с которыми специфически связываются иммунодепрессивные препараты — циклоспорин А, рапамицин и такролимус. Комплексы названных иммунодепрессантов с иммунофилинами блокируют внутриклеточные пути проведения активационных сигналов в Т-лимфоцитах, в результате Т-лимфоциты не активируются, и не развивается иммунное воспаление. Иммуофилин, связывающий циклоспорин А, назван циклофилином, имеет молекулярную массу 17 kDa. Иммуофилин(ы), связывающий(ие) такролимус и рапамицин, назван FKBP. Оба иммуофилина являются пептидил-пролил *cis-trans* изомеразы, но их участие в иммунодепрессии, по-видимому, не связано с данной ферментативной активностью.

Иммунные комплексы — комплексы антиген — антитело. Как правило, этот термин применяют в отношении растворимых комплексов антиген — антитело, а не, например, к комплексам антител с антигенами клеточной поверхности.

Иммунный ответ — в норме защитная реакция организма в отношении проникающих из внешней среды патогенов, в первую очередь инфекционных. Эта реакция заключается в *распознавании* антигена лимфоцитами, синтезе лимфоцитами специальных эффекторных молекул и *деструкции* и *элиминации* поврежденных патогеном клеток с привлечением общевоспалительных механизмов, в первую очередь клеток крови и белков сыворотки крови.

Интегрины — одно из 4 известных семейств молекул межклеточной адгезии. Интегрины — гетеродимеры, состоящие из нескольких разновидностей α - и β -цепей, в связи с чем по составу этих цепей их подразделяют на подсемейства $\alpha\chi\beta\gamma$. Интегрины экспрессированы на лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, дендритных клетках. Лигандами для интегринов являются либо другие молекулы адгезии на мембранах других клеток, либо

молекулы межклеточного матрикса. Интегрины обеспечивают сильные взаимосвязи клеток. Примеры интегринов: LFA-1; CD11a,b,c/CD18; CR3; CR4; VLA-4; VLA-5 и др.

Комплемент — система растворимых сывороточных белков (21) и взаимодействующих с ними молекул мембран клеток (рецепторов для белков комплемента, их 6, а также мембранных ингибиторов — 3), общее функциональное назначение которых заключается в связывании микроорганизмов и комплексов антигенов с антителами и обеспечении либо лизиса микробных клеток, либо фагоцитоза иммунных комплексов с последующей деструкцией патогенов внутри фагоцитов.

Корецепторы — инвариантные молекулы клеточной мембраны антигенпредставляющих клеток или лимфоцитов, которые экспрессируются либо конститутивно (например, CD4 или CD8 на Т-лимфоцитах), либо только в состоянии активации клетки. Предназначены для связывания с комплементарными молекулами-лигандами на лимфоцитах или их партнерах или с гуморальными факторами (например, с компонентами комплемента). Сигналы с корецепторных молекул *обязательно* необходимы в дополнение к сигналам от антигенраспознающих рецепторов для того, чтобы индуцировать лимфоцит в направлении развития иммунного ответа. Связывание антигенраспознающего рецептора с антигеном при отсутствии связывания корецепторных молекул с высокой вероятностью приводит к анергии и апоптозу лимфоцита. *Корецепторный комплекс В-лимфоцита представлен молекулами CD19, CD21, TAPA-1.* Наиболее значимыми *корецепторными взаимодействиями Т-лимфоцита* с антигенпредставляющей клеткой являются CD28 – CD80, CD154 (CD40L) – CD40. Иногда термин "корецептор" используют в более широком смысле для обозначения того или иного (не обязательно облигатного) дополнительного рецептора по отношению к какому-то рассматриваемому рецептору.

Ксеногенный — организм другого биологического вида.

Лектины — белки, по своей биохимической природе способные связывать те или иные углеводы комплементарными связями (ионными, водородными, ван-дер-ваальсовыми и гидрофобными).

Лимфоциты — истинные иммуноциты — особые клетки, *специализированные* на распознавании антигенов в организме. Уникальность дифференцировки лимфоцитов состоит в физической перестройке ДНК генов рецепторов лимфоцитов для антигенов, в результате чего на каждом созревающем лимфоците формируется свой неповторимый рецептор. Поэтому при внешнем морфологическом единообразии малых лимфоцитов (круглое компактное ядро, малый объем цитоплазмы) разнообразие антигенраспознающих рецепторов на лимфоцитах достигает $10^9 - 10^{16} - 10^{18}$ вариантов. Разнообразие распознающих рецепторов лимфоцитов — эволюционный ответ консервативных многоклеточных организмов быстро эволюционирующим инфекционным микроорганизмам.

Маркер — та или иная биомолекула мембраны клеток, межклеточного матрикса или сыворотки крови, о распределении которых в тканях в норме и при патологии известно достаточно много. К ним получены высокоспецифичные антитела, которые используют в качестве реагентов для детекции данной биомолекулы в испытуемых биопробах.

Митогены — вещества, способные индуцировать митотическое деление лимфоцитов без участия антигенраспознающих рецепторов лимфоцитов. Митогенами для Т-лимфоцитов являются, например, фитогемагглютинин (ФГА), конканавалин А. Митогенами для В-лимфоцитов являются липополисахариды (ЛПС) и митоген из фитоллаки американской (PWM).

Нокаут гена (gene knock-out) — метод получения мышей, у которых поврежден определенный заданный ген. В основе метода получение искусственной генетической конструкции, содержащей запланированную ошибку, введение данной конструкции в особые перенимаемые эмбриональные стволовые клетки (ES) в расчете на гомологичную

рекомбинацию экзогена с одноименным эндогеном, имплантация модифицированных ES-клеток в бластулу эмбриона *in vitro*, имплантация бластулы в матку "подготовленной" к беременности самки, отбор искомым мышей с нокаутом заданного гена методом контролируемого размножения.

Нормальные киллеры (NK) — разновидность лимфоцитов, на которых нет антигенраспознающих рецепторов, т.е. ни иммуноглобулинов, ни TCR. По функции NK — киллеры, они способны убивать клетки-мишени. На одной из двух известных субпопуляций NK (преобладает в циркулирующей крови и селезенке) есть рецепторы для Fc-фрагментов IgG. Через эти рецепторы NK присоединяются к клеткам, покрытым антителами класса G, и осуществляют антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦТ). NK второй субпопуляции локализуются в синусоидах печени (Pit-клетки), слизистой оболочке матки и децидуальной оболочке. На NK экспрессированы особые рецепторы, способные связывать молекулы МНС-I класса клеток своего организма, причем это связывание ингибирует киллерный потенциал NK.

Некроз — гибель клеток под воздействием случайных травмирующих факторов (механических, химических, осмотических, температурных и т.д.). При некротической гибели клетки внутриклеточное содержимое попадает во внеклеточное пространство и индуцирует воспалительный процесс в окружающих тканях.

Опсонизация — явление усиления поглощения бактерий и других микроорганизмов фагоцитами в присутствии определенных растворимых белков сыворотки крови. Белки, способствующие усилению фагоцитоза, называют *опсонинами*. Опсонинами являются белки острой фазы — С-реактивный протеин и маннансвязывающий лектин; липополисахаридсвязывающий протеин; белки системы комплемента C3b, C4b; сурфактантные протеины легких SP-A, SP-D; антитела класса G. Механизм опсонизации состоит в том, что опсонины имеют химическое родство к тем или иным компонентам клеточной стенки микроорганизмов, связываются с ними, а с другой стороны на фагоцитах есть специальные рецепторы для молекул опсонов.

Первичные рецепторы для патогенов — PRR (pattern recognition receptors — рецепторы, распознающие рисунок) — недавно введенное понятие, обозначающее некие структуры на мембране дендритных клеток, В-лимфоцитов и макрофагов, которые способны комплементарно связываться с надлежащей авидностью с некими структурами на поверхности микробных клеток и вирусов или их продуктами. Подобных лигандов нет на клетках многоклеточных организмов. Поэтому PRR рассматривают как носителей *эволюционной памяти* о патогенах и как рецепторы, которые *первыми* распознают "чужое" при его попадании в многоклеточный организм. Существуют и растворимые первичные рецепторы для патогенов. Это такие белки сыворотки крови, как С-реактивный протеин, маннансвязывающий лектин, связывающий липополисахарид протеин, Clq-компонент комплемента, возможно, и др.

Плазма крови — жидкая составляющая крови, включающая фибриноген.

Полиморфизм генетический — наличие в популяции множества аллелей одноименного гена (у разных особей различные аллели).

РТПХ — реакция "трансплантат против хозяина" — процессы иммунного воспаления в тех или иных тканях реципиентов, получивших донорские трансплантаты кроветворных тканей, которые содержат несингенные лимфоциты, в первую очередь Т-лимфоциты. В клинике РТПХ можно наблюдать у реципиентов костного мозга. Для профилактики РТПХ перед введением реципиенту из суспензии клеток костного мозга стараются удалить Т-лимфоциты. Клинические симптомы РТПХ напоминают те, что бывают при попадании в организм суперантигенов: перемежающаяся лихорадка, разной степени выраженности васкулиты, органная патология.

Рецепторы — молекулы мембран клеток, предназначенные для восприятия клеткой тех или иных химических сигналов, т.е. для комплементарного связывания с внешними для клетки молекулами-лигандами, и проведения сигнала внутрь клетки. В результате в данной клетке иницируются те или иные жизненные процессы (активация или ингибция). На клеточных мембранах экспрессированы молекулы, предназначенные для комплементарного связывания, за которым не следует проведение сигнала внутрь клетки. Такие молекулы называют *несигнализирующими рецепторами*. Примером могут служить молекулы гликозаминогликанов на поверхности клеток эндотелия сосудов. Они связывают молекулы хемокинов, например RANTES. При этом в эндотелиальную клетку сигнал не проводится. RANTES в свою очередь связывает лимфоциты и лейкоциты из потока крови, чем обеспечивает возможность их экстравазации в очаг воспаления в ткани.

Селектины — одно из семейств молекул межклеточной адгезии. Известны 3 селектина — L, P, E. L-селектин (CD62L) экспрессирован на неиммунных лимфоцитах, некоторых иммунных лимфоцитах, нейтрофилах, моноцитах, эозинофилах. P-селектин (CD62P) экспрессирован на активированном эндотелии и тромбоцитах. E-селектин (CD62E) экспрессирован на активированном эндотелии. Лигандами для селектинов являются карбогидратные молекулы сиалил-Lewis^x, CD34, GlyCAM-1, MAdCAM-1 и др. Селектины *начинают* взаимодействие между мембраной лейкоцита и эндотелием кровеносного сосуда.

Сингенный — генетически тождественный организм. Сингенны однояйцовые близнецы и однополые мыши "внутри" одной инбредной линии.

Суперантигены — определенные вещества, как правило, продукты микробного происхождения, которые благодаря своей химической природе способны связывать антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов не в местах активных центров, а в других участках рецепторов. Поэтому суперантигены связывают Т-лимфоциты или иммуноглобулины *политонально*. Тем самым они блокируют возможный направленный специфичный иммунный ответ, но вызывают поликлональную, индуцированную активацией гибель Т-лимфоцитов или поликлональную функциональную блокаду иммуноглобулинов, что проявляется симптомами иммунодефицита. Суперантигены для Т-лимфоцитов (энтеротоксины стафилококков, токсин синдрома токсического шока — TSST-1, мембранный протеин вируса опухолей молочных желез мышей, суперантигены ВИЧ, вирусов Эпштейна-Барр, бешенства и др.) связываются с боковыми участками α -цепи TCR и одновременно с V-областью β -цепи того же TCR. В результате суперантиген блокирует возможное связывание с данным TCR специфических антигенов и вызывает бессмысленную активацию лимфоцита. Для иммуноглобулинов пока описаны 3 суперантигена — протеин А стафилококка (SpA), поверхностный gp120 ВИЧ и кишечный сиалопротеин. Один такой суперантиген может связать более 80 % всех иммуноглобулинов крови. При этом иммуноглобулины теряют способность связывать специфичные антигены.

Сыворотка крови — жидкая составляющая крови без фибриногена/фибрина.

Т-лимфоциты — исторически так названы лимфоциты, которые дифференцируются из стволовой кроветворной клетки на территории тимуса. В настоящее время мы знаем, что в тимусе дифференцируются лимфоциты $T\alpha\beta$. Вторая разновидность Т-лимфоцитов — $T\gamma\delta$, вероятно, дифференцируется преимущественно в слизистых оболочках, главным образом в слизистой оболочке ЖКТ. Идентификационным признаком Т-лимфоцитов является наличие TCR ($\alpha\beta$ или $\gamma\delta$) [с комплексом полипептидов CD3 (цепи γ , δ , ϵ) и ζ -цепей].

Тимоциты — лимфоциты тимуса.

Толерантность иммунологическая — отсутствие активации лимфоцитов к продуктивному иммунному ответу при наличии в доступном им пространстве специфических антигенов.

TOLL и TOLL-подобные рецепторы (TLR – TOLL-like receptors — рецепторы, "звонящие" на мембране клетки, "оповещающие о приходе чужого") у млекопитающих – это особые рецепторы на профессиональных антигенпредставляющих клетках, дендритных клетках, В-лимфоцитах и макрофагах, которые либо сами связывают продукты микробных патогенов, либо ассоциированы с какими-нибудь PRR и после связывания лиганда проводят активационные сигналы внутрь клеток доиммунного воспаления, чем индуцируют их превращение в зрелые АПК, способные инициировать Т-лимфоциты к началу развития иммунного ответа. TOLL-подобные рецепторы, так же как и PRR, консервативны и являются *носителями эволюционной памяти о микробных патогенах*. Впервые TOLL-рецепторы были открыты у насекомых (плодовых мух *Drosophila melanogaster*), затем аналогичные структуры были найдены у многих многоклеточных, включая растения. В геноме человека идентифицировано 10 генов TLR.

Фагоцитоз — явление поглощения эукариотической клеткой макромолекулярных соединений и корпускулярных объектов, расщепления их внутри клетки в специальных органеллах — лизосомах с целью выведения мелких метаболитов из организма. И.И.Мечников открыл *защитную, санитарную роль* фагоцитоза в интересах организма в целом.

Фагоциты — клетки, способные к фагоцитозу и содержащие *специальные органеллы* — лизосомы, в которых имеются специальные ферменты для расщепления и окисления органических макромолекул (протеазы, гидролазы, каталазы, NO-синтазы, ферменты генерации свободных радикалов и активных форм кислорода). У человека фагоцитами являются нейтрофилы и макрофаги. Они имеют общую промежуточную клетку-предшественницу при дифференцировке в костном мозге.

Фолдинг (от англ. folding — сворачивание) — принятие молекулой правильной конформации, единственно подходящей для выполнения белком его физиологических функций. Фолдинг белков в клетке обеспечивают специальные белки — *шапероны*. В настоящее время предполагают существование болезней конформации белков, или мисфолдинг. Вероятно, именно такой патологический процесс существен в патогенезе прионных инфекций (губчатый энцефалит, болезнь Альцгеймера и др.).

Хемоаттрактанты — вещества, которые способны заставить клетку физически передвигаться в тканях организма. Хемоаттрактанты объединяет то, что все они воздействуют на определенного типа рецепторы клеточной мембраны, а именно 7TMR — 7-складчатые трансмембранные структуры, ассоциированные в клетке с G-протеинами. К хемоаттрактантам относят хемокины (идентифицировано более 40), компоненты комплемента C5a и C3a, лейкотриен LT_{B4}, ряд малых пептидов типа fMLP.

Хемокины — разновидность цитокинов — лиганды для рецепторов типа 7TMR, оказывающие на клетки-мишени хемоаттрактантное действие.

Циклины — внутриклеточные белки, контролирующие клеточный цикл, т.е. деление клеток. Циклины — чрезвычайно консервативные белки, они идентичны у всех исследованных эукариот. Каждый циклин специфически связывает определенную киназу, поэтому соответствующие киназы названы CDK — cyclin dependent kinase. При этом киназы активируются и иницируют дальнейшие реакции, приводящие к делению клетки митозом. Повышенное содержание циклинов выявляют в опухолевых клетках. В 2001 г. за работы по характеристике генов и белков, участвующих в клеточном цикле, Лиланд Хартуэлл, Тимоти Хант и Пол Нерс получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине.

Цитокины — медиаторы локальных межклеточных взаимодействий, в большинстве случаев, вероятно, взаимодействия двух клеток. Цитокины — белки, разнообразные по размеру и

структуре. Цитокины растворимы и действуют на клетку-мишень через специальные рецепторы на клеточной мембране.

Цитотоксичность иммунологическая — убийство клетки-мишени с участием иммунных факторов — антител или лимфоцитов-киллеров. Известны, по крайней мере, 4 конкретных механизма иммунологической цитотоксичности:

- 1) клетка-мишень + антитела + комплемент (действует против бактериальных клеток);
- 2) клетка-мишень + антитела + NK (АЗКЦТ, действует главным образом против вирусинфицированных клеток);
- 3) клетка-мишень + ЦТЛ (действует против вирусинфицированных клеток);
- 4) клетка-мишень + антитела класса Е + эозинофил.

Шапероны — специальные белки, которые обеспечивают сворачивание других вновь синтезированных в клетке белков в правильную функциональную конформацию.

Экссудация — выход компонентов плазмы или сыворотки из сосудов в ткани.

Экстравазация — активные процессы выхода из кровеносных сосудов в ткани клеток крови.

Список литературы.

Основная литература:

1. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: Учебник. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2002.

2. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник. М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2005.
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник / Под ред. А.А. Воробьева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004.
4. Поздеев О.К. Медицинская микробиология: учебное пособие / Под ред. В.И. Покровского. – 4-е изд. испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.

Дополнительная литература:

1. Говалло В.И. Иммунология репродукции. М.: Медицина, 1987.
2. Иммунитет новорожденных детей / Михайлова З.М., Афонина Л.Д., Стратулат П.М., Андриеш Л.П. – Кишинев: Штиница, 1986.
3. Иммуногенетика инфекционных заболеваний / Авербах М.М., Мороз А.М., Апт А.С., Никоненко Б.В. – М.: Медицина, 1985.
4. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля, Пер. с нем. – М.: Медицина, 1987.
5. Иммунологические методы исследований / Под ред. И. Лефковитса, Б. Перниси. – М.: Мир, 1988.
6. Лимфоциты: Методы / Под ред. Дж. Клауса. – М.: Мир, 1990.
7. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Иммунная система и болезни органов пищеварения / АМН СССР. – М.: Медицина, 1986.
8. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник / Под ред. А.А. Воробьева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004.
9. Методы изучения *in vitro* клеточного иммунитета / Под ред. Б. Блума, Ф. Глэйда. – М.: Медицина, 1974.
10. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Искусственные антигены и вакцины / АМН СССР. – М.: Медицина, 1988.
11. Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ / Под ред. Р.В. Петрова, В.П. Лозового. – Новосибирск: Наука, 1988.
12. Функциональная морфология иммунной системы / Бородин Ю.И., Григорьев В.Н., Летягин А.Ю. и др. – Новосибирск: Наука, 1987.

Учебно-методическое издание

Качмазов Геннадий Созырович

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ:

Курс лекций

Книга издана в авторской редакции

Технический редактор — *Е.Н. Маслов*

Компьютерная верстка — *С.В. Булацева*

Дизайн обложки — *Е.Н. Макарова*

Подписано в печать 24.11.2016

Формат бумаги 60×84 ¹/₁₆. Печать цифровая. Бум. 65 гр.

Гарнитура шрифта «Times».

Усл.п.л. 3,0. Тираж 100 экз. Заказ №215.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова»

362025, г. Владикавказ, ул. Ватутина, 46

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре ИП Цопановой А.Ю.

362002, г. Владикавказ, пер. Павловский, 3