

Занятие 11

Приобретенный (специфический) иммунитет. Иммунная система организма. Иммунокомпетентные клетки. Антигены. Антигены организма человека. Антигенное строение микроорганизмов. Формы иммунного ответа. Антитела. Серологические реакции, их диагностическое значение.

План занятия:

1. Специфический иммунитет и его виды.
2. Иммунная система организма, ее центральные и периферические органы.
3. Иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты, их субпопуляции).
4. Антигены, их характеристика: чужеродность (гетеро-, изо-, ауто-, алло-антигены), антигенность (эпитопы), иммуногенность (полноценные и неполноценные антигены) специфичность (аффинность).
5. Иммуногены (Т-зависимые и Т-независимые антигены, суперантигены), аллергены, толерогены.
6. Антигены организма человека: антигены групп крови, антигены главного комплекса гистосовместимости, CD-антигены, их биологическая роль.
7. Антигены бактерий: соматический (О-), жгутиковый (Н-), капсульный (К-, Vi-), токсины, ферменты. Протективные антигены,
8. Антигены вирусов: сердцевинные и поверхностные.
9. Формы иммунного ответа: синтез антител, иммунный фагоцитоз, клеточный киллинг, иммунологическая память, иммунологическая толерантность, реакции гиперчувствительности.
10. Антитела, виды (полные и неполные), природа, строение, классы, типы и функции иммуноглобулинов.
11. Серологические реакции, их применение в диагностике.

Иммунитет подразделяется на две ветви, или формы: врожденный (естественный) и адаптивный (приобретенный). Он направлен на разрушение и удаление из организма микробов, а также измененных и поврежденных собственных клеток и тканей (в том числе опухолевых).

Онтогенез каждого макроорганизма проходит в непосредственном контакте с чужеродными для него клетками, доклеточными формами жизни, а также отдельными молекулами биологического происхождения. Все эти объекты потенциально таят в себе опасность: контакт с ними может нарушить гомеостаз, повлиять на течение биологических процессов и даже повлечь гибель макроорганизма. Поэтому биологические объекты, чужеродные по отношению к макроорганизму, объединены понятием антиген.

Антиген — высокомолекулярное соединение, несущее признаки генетически чужеродной информации, которое при попадании в организм распознается его иммунной системой и способно вызывать иммунный ответ, направленный на его удаление (элиминацию).

Антигеном может быть молекула любой природы: белки, полисахариды и др. В частности, антигенами являются компоненты и продукты жизнедеятельности бактерий, грибов, простейших, вирусов, организмов животных и растений. Антигены могут образовываться в собственном организме при структурных изменениях уже синтезированных молекул при биодegradации, нарушении их нормального биосинтеза, в

результате генетической мутации и др. В любом случае молекулу антигена будет отличать генетическая чужеродность по отношению к макроорганизму. Антигены могут проникать в макроорганизм через кожные покровы или слизистые, непосредственно во внутреннюю среду организма, минуя покровы, или образовываясь внутри него. Антигены вызывают каскад иммунных реакций, направленных на их элиминацию из организма.

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

Под *антигенностью* понимают потенциальную способность антигена активировать компоненты иммунной системы. Иными словами, антиген должен выступать специфическим «раздражителем» по отношению к иммунокомпетентным клеткам.

Способность антигена быть распознанным иммунокомпетентными клетками организма в качестве генетически чужеродного — *чужеродность*. В норме иммунная система невосприимчива к собственным антигенам — аутоантигенам. При нарушении механизмов иммунной системы возможно развитие реакций на аутоантиген, что может привести к аутоиммунным патологиям (аутоиммунный тиреоидит, инсулинзависимый сахарный диабет, ревматоидный артрит и др.). Чужеродность находится в прямой зависимости от «эволюционного расстояния» между организмом-реципиентом и донором антигенов. Чем дальше в филогенетическом развитии организмы отстоят друг от друга, тем большей чужеродностью обладают их антигены по отношению друг к другу.

Вместе с тем антигены даже генетически неродственных животных (или структурно различных биополимеров) могут специфически взаимодействовать с одними и теми же факторами иммунитета. Такие антигены получили название *перекрестно реагирующих*. Существует также понятие антигенная мимикрия — когда один микроб маскируется антигенами другого микроба или макроорганизма для «защиты» от факторов иммунитета. К примеру: некоторые антигены *Treponema pallidum* сходны с липидным антигеном (кардиолипиновым) миокарда крупного рогатого скота.

Свойство антигена вызывать по отношению к себе в макроорганизме специфическую защитную реакцию называется *иммуногенностью*. Иммуногенность зависит от ряда факторов: от молекулярных особенностей антигена (размера молекулы, ее конформации, разнообразия эпитопов), клиренса антигена в организме, а также от реактивности макроорганизма (генотипических особенностей и др.).

Первая группа факторов, определяющих иммуногенность, включает природу, химический состав, молекулярный вес, структуру и некоторые другие характеристики антигена. Другая группа факторов связана с динамикой поступления антигена в организм и его выведения. Хорошо известна зависимость иммуногенности антигена от способа его введения. Третья группа факторов определяет зависимость иммуногенности от состояния макроорганизма. Особенно следует выделить наследственные факторы. Существуют генетически опосредованные чувствительные и нечувствительные к определенным антигенам роды и виды животных, которых используют в лабораторной работе. Например, кролики и крысы практически не реагируют на некоторые бактериальные антигены, которые могут вызывать у морской свинки или мыши сильный иммунный ответ.

Специфичность антигена определяется его характерными участками — эпитопами (антигенными детерминантами). Один антиген может иметь несколько эпитопов. Эпитоп комплементарен активному центру антител или Т-клеточному рецептору Т-лимфоцитов. Эпитопы могут быть линейными или конформационными. В-лимфоциты и антитела могут

распознавать конформационные особенности эпитопов, Т-лимфоциты распознают линейные эпитопы. Размер линейных эпитопов невелик, но может варьировать от 6 до 12 аминокислотных остатков и до 12–25 аминокислотных остатков (в комплексе с молекулой МНС II класса при распознавании «свой-чужой» Т-хелпером).

По расположению эпитопы делятся на концевые и центральные. Замена хотя бы одного структурного элемента молекулы приводит к образованию принципиально новой антигенной детерминанты с иными свойствами. Нужно также отметить, что денатурация приводит к полной или частичной потере антигенных детерминант или появлению новых, при этом теряется специфичность антигена.

Классификация антигенов. Все многообразие антигенов может быть подразделено на несколько классификационных групп по: происхождению, природе, молекулярной структуре, степени иммуногенности, степени чужеродности, направленности активации и обеспеченности иммунного реагирования и др. Например, различают органо- и тканеспецифические антигены (раковоэмбриональные антигены — α -фетопротеин и др.).

Антигены микробов

Антигены бактерий. Бактерии имеют разнообразные антигены: капсульные, жгутиковые, антигены пилей, антигены экзотоксинов, антигены клеточных стенок (О-антиген, порины, липопротеин, пептидогликан и др.).

Чаще у бактерий исследуют следующие антигены.

1. О-антиген (соматический), который является липополисахаридом наружной мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Он термостабилен, так как выдерживает кипячение в течение часа.
2. Н-антиген, представляющий собой белок жгутика — флагеллин, который разрушается при температуре 56–80°C.
3. Пилин — белок пилей (фимбрий, ворсинок), обладающий антигенной активностью.
4. Капсульные К-антигены представлены полисахаридами. У сибире-язвенной палочки капсула состоит из полипептида. У некоторых бактерий имеются особые полисахаридные антигены — Vi-антигены, наличие которых ассоциировано с уровнем вирулентности.

Антигены также могут продуцироваться бактериальной клеткой. Так, можно выделить белковые токсины, ферменты (экзоферменты), протективные антигены. Экзотоксины бактерий — секретлируемые белки; обладают специфичностью действия на организм, против них формируется антитоксический иммунитет (антитоксические антитела). Из экзотоксина получают анатоксин (токсоид, или молекулярная вакцина) — обезвреженный экзотоксин, сохранивший иммуногенные свойства.

Антигенная мимикрия. У бактерий и человека существуют общие, сходные по строению антигены (так называемая антигенная мимикрия). Так, гемолитические стрептококки содержат М-протеин, общий с антигенами миокарда и клубочков почки человека, что способствует образованию антител против данных тканей и аутореактивных лимфоцитов. В результате инициируются иммунопатологические реакции и такие заболевания, как ревматизм и постстрептококковый гломерулонефрит.

Антигены вирусов. Вирусные антигены представлены разнообразными белками, в том числе липопротеинами оболочки, гликопротеинами и нуклеопротеинами (сердцевинные антигены).

Антигены микробов при инфекционных процессах могут играть роль суперантигенов, которые блокируют возможный специфичный иммунный ответ.

Антигены человека

Антигены системы групп крови. На мембране эритроцитов человека располагается более 200 антигенов, но важное клиническое значение имеют некоторые из них — А, В и Rh (резус-фактор). Антигены А и В относятся к системе АВ0 и синтезируются предшественниками эритроцитов. В зависимости от того, какие антигены располагаются на поверхности эритроцитов, выделяют четыре группы крови: I (нет антигенов А и В), II (имеется только антиген А), III (имеется только антиген В) и IV (присутствуют оба антигена на поверхности эритроцита). Систему АВ0 крайне важно учитывать при переливании крови, поскольку в ответ на введение чужеродных антигенов (А или В) возможно образование антител. При переливании несовместимой по системе АВ0 крови велика вероятность развития внутрисосудистого гемолиза, гемолитического шока, что может привести к гибели.

Другой антиген, который продуцируется предшественниками эритроцитов, — резус-фактор (Rh), по которому людей разделяют на резус-положительных и резус-отрицательных. При несовместимости по резус-фактору может развиваться резус-конфликт. К примеру, резус-конфликт можно наблюдать в случае, когда плод Rh+, а мать — Rh-. В таком случае ребенок рождается с синдромом желтухи, так как происходит частичное разрушение эритроцитов плода.

Антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС — Major histocompatibility complex). МНС у человека называются HLA (англ. Human leucocyte antigens). Антигены МНС I класса, обозначаемые как HLA-A, HLA-B и HLA-C, имеют все клетки человека (кроме эритроцитов, нейронов и клеток ворсинчатого трофобласта).

Антигены МНС II класса — HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ — образуют только определенные антигенпредставляющие клетки — макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты; они могут появляться на активированных Т-лимфоцитах, а также на эндотелиальных и эпителиальных клетках, активированных γ -интерфероном. Гены HLA, кодирующие гликопротеины, находятся на 6-й хромосоме. HLA-регион содержит более 200 генов. Аллели HLA сильно отличаются, обуславливая высокую степень варибельности (полиморфизм) молекул HLA I класса и HLA II класса. В связи с этим каждый человек уникален по набору антигенов гистосовместимости, исключение составляют только однояйцовые близнецы, которые абсолютно похожи по набору генов. Антигены гистосовместимости участвуют в специфическом распознавании «свой-чужой», в индукции приобретенного иммунного ответа.

Гены МНС I класса и МНС II класса кодируют молекулы, участвующие в презентации антигена Т-лимфоцитам, то гены МНС III класса кодируют цитокины (ФНО), белки системы комплемента и др.

МНС I класса состоит из двух нековалентно связанных полипептидных цепей: α -цепи ($\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\alpha 3$ -домены) и $\beta 2$ -микроглобина. На α -цепи между $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -доменами находится участок, обладающий высокой степенью сродства к антигенам (щель Бьоркмана — гиперварибельный участок).

МНС II класса имеет более сложное строение. Молекула МНС II образована двумя полипептидными цепями: α и β . Каждая из цепей имеет по два домена. Антигенсвязывающий участок (щель Бьоркмана) образован как α -, так и β -цепью. Размер пептида, который может вместить антигенсвязывающий участок составляет 12–25 аминокислотных остатков.

Презентация антигена CD4+ Т-лимфоцитам (Т-хелперам) в комплексе с МНС II класса происходит следующим образом. Патоген с помощью фагоцитоза или другого способа поглощения попадает в везикулу антигенпредставляющей клетки, в которой происходит разрушение патогена (в результате слияния фагосомы и лизосомы). В дальнейшем происходит образование комплекса молекулы МНС II класса с антигеном, который транспортируется на поверхность клетки, где и происходит презентация антигена CD4+ Т-лимфоцитам.

CD-антигены. На плазмалемме лейкоцитов экспрессируются особые молекулы — CD-антигены (cluster of differentiation — кластеры дифференцировки), которые имеют различное функциональное значение; их используют для идентификации в качестве маркеров клеток. Некоторые CD-молекулы локализованы внутри клеток. Каждая клетка иммунной системы на своей поверхности имеет спектр молекул, которые свойственны только ей и по которым можно дифференцировать данный лейкоцит от остальных. Таким образом, CD-антигены — это маркеры субпопуляций лейкоцитов. CD-антигены могут быть рецепторами или их лигандами, которые участвуют в межклеточном взаимодействии, молекулами адгезии и др.

CD — в основном белковые молекулы, относятся к различным суперсемействам: суперсемейство иммуноглобулинов (CD3, CD4, CD8 и др.), суперсемейство рецепторов для фактора некроза опухолей и др. CD-молекулы представлены практически на всех клетках иммунной системы: на поверхности В- и Т-лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов и других клетках.

Существует CD-номенклатура ВОЗ по которой всем CD-молекулам присвоен порядковый номер. Список CD-антигенов весьма широк и исчисляется сотнями (более трехсот). Ниже приведен пример свойств некоторых CD-антигенов. CD3 — общий маркер Т-лимфоцитов. Входит в состав Т-клеточного рецептора (TCR). Участвует в передаче активирующего сигнала в Т-лимфоците (после его связывания с антигеном).

CD4 — маркер и костимулирующая молекула Т-хелперов (ТН). Распознает МНС II на АПК. CD4 также имеется на поверхности моноцитарно-макрофагальных, дендритных клеток и некоторых клеток опухолей.

CD8 — маркер и костимулирующая молекула цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ). Распознает МНС I класса на клетках-мишенях и АПК.

CD16 — маркер естественных киллеров, участвующий в антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Низкоаффинный рецептор IgG.

CD19, CD20, CD21 — маркеры В-лимфоцитов, участвуют в их активации и пролиферации.

CD25 — маркер активации Т- и В-лимфоцитов.

CD40 — костимулирующая молекула антигенпредставляющих клеток и В-лимфоцитов.

CD95 (Fas/APO) — рецептор для Fas-лиганда. Является рецептором смерти — DR (Death Receptor), который содержит домен смерти DD (Death Domen).

Для защиты от чужеродных веществ (антигенов) и поддержания гомеостаза в организме существует сложная система защиты, получившая название **иммунной системы**, — совокупность органов (тимус, костный мозг, селезенка, лимфатические узлы и др.), лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками и кожей, а также отдельных клеток (Т-, В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги и др.).

Наиболее важная функция иммунной системы — **иммунитет**: защита организма от генетически чужеродных веществ (антигенов) экзогенного и эндогенного происхождения.

К свойствам иммунной системы можно отнести специфичность (распознавание на уровне отдельных антигенов), чувствительность (антигеном может служить отдельная молекула), толерантность (невосприимчивость к отдельным антигенам) и др.

Иммунная система состоит из центральных (первичных) и периферических (вторичных) органов. **Центральные органы иммунной системы** включают костный мозг и тимус, в которых происходят процессы антигеннезависимой дифференцировки и созревания клеток иммунной системы (иммунопоз). В них лимфоциты дифференцируются в зрелые неиммунные лимфоциты, так называемые наивные лимфоциты. **Периферические органы** иммунной системы представлены лимфатическими узлами, селезенкой, пейеровыми бляшками и другими лимфоидными образованиями. В эту периферическую группу входят: лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей (SALT); лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT) желудочно-кишечного, респираторного и мочеполового трактов. В них происходит окончательная (антигензависимая) дифференцировка лимфоцитов, презентация антигена и эффекторная активность (иммуногенез Т- и В-лимфоцитов). Циркуляция клеток между органами иммунной системы осуществляется посредством кровотока и лимфотока.

Костный мозг состоит из стромы и собственно кроветворной ткани. Он является центральным органом иммунной системы, который участвует в кроветворении (гемопоэзе) — процессе создания новых клеток крови. Выделяют две ветви гемопоэза: миелопоэз и лимфопоэз. В результате миелопоэза кроветворная стволовая клетка костного мозга дифференцируется в моноциты, макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, дендритные клетки и др. Лимфопоэз обеспечивает образование субпопуляций Т-лимфоцитов (CD8+, CD4+ и др.), В-лимфоцитов (B1, B2) и NK (естественных киллеров). В-лимфоциты из костного мозга попадают в лимфоидные органы, где под влиянием антигена превращаются в плазматические клетки.

Тимус (вилочковая железа) отвечает за созревание, селекцию и дифференцировку тимоцитов (Т-лимфоцитов). В нем происходят основные процессы антигеннезависимой дифференцировки Т-лимфоцитов.

Тимус расположен за рукояткой грудины, имеющий двудольчатое строение у человека. Орган покрыт капсулой. После 30 лет происходит инволюция тимуса и в старческом возрасте ткань тимуса полностью замещается жировой и соединительной тканью.

Лимфатические узлы локализуются в различных участках тела (в области шеи, средостения, брыжейки, в подмышечной, в паховой области и др.) по ходу лимфатических сосудов в местах их разветвления, по ходу кровеносных сосудов. Они представляют собой овальные или бобовидные образования размером от 0,2 до 5 мм. Увеличение размера лимфатических узлов свидетельствует об патологических процессах.

Поверхность лимфатического узла покрыта капсулой, внутрь узла отходят трабекулы (образованные соединительной тканью), которые делят орган на дольки. Структурная основа лимфатического узла представлена стромой (ретиккулярная соединительная ткань). Лимфатический узел включает корковое вещество (ближе к поверхности), паракортикальную зону и мозговое вещество (ближе к центру органа). Появление антигена в лимфатическом узле способствует формированию герминативного центра (центра размножения, зародышевого центра), содержащего пролиферирующие В-лимфоциты.

Пейеровы бляшки имеют овальную или округлую форму и располагаются в слизистой оболочке кишечника. Они имеют три основных составляющих: эпителиальный купол, состоящий из эпителия, лишенного кишечных микроворсинок и многочисленных М-клеток; лимфоидный фолликул с центром размножения (герминативным центром), заполненным В-лимфоцитами; межфолликулярная зона клеток, содержащая в основном Т-лимфоциты и дендритные клетки.

Пейеровы бляшки кишечника имеют огромное значение для формирования иммунного ответа (для созревания Т- и В-лимфоцитов). Неадекватная стимуляция пейеровых бляшек кишечника приводит к нарушению созревания Т-лимфоцитов, что, в свою очередь, может стать причиной аллергических заболеваний.

Селезенка — лимфоидный орган овальной формы (10–15 см), покрытый капсулой, состоящий из красной и белой пульпы. Выделяют иммунные и неиммунные функции селезенки. До рождения у плода в селезенке происходит гемопоэз. После рождения селезенка в основном обеспечивает развитие адаптивного иммунного ответа, в частности гуморального иммунного ответа (антителообразование). Селезенка может также депонировать тромбоциты, эритроциты и гранулоциты.

К основным субпопуляциям лимфоцитов (клеточным компонентам адаптивного иммунитета) относят Т- и В-лимфоциты.

Т-лимфоциты в зависимости от корцепторных (вспомогательных) молекул разделяют на две группы: Т-хелперы обозначаются как ТН, или CD4+ Т-лимфоциты (содержат на своей поверхности молекулу CD4), а цитотоксические Т-лимфоциты как ЦТЛ, или CD8+ Т-лимфоциты (содержат молекулу CD8). Среди основных функций Т-хелперов можно выделить продукцию цитокинов, которые регулируют иммунные процессы. Также за счет Т-хелперов происходит координация клеточного и гуморального адаптивного иммунитета.

Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) активируются антигеном и могут приводить к уничтожению вирусинфицированной или опухолевой клетки и др. Соотношение Т-хелперов (CD4+ Т-лимфоциты) и ЦТЛ (CD8+ Т-лимфоциты) в крови составляет 2:1. Основная отличительная черта Т-лимфоцитов — наличие на цитоплазматической мембране TCR, который состоит из двух форм антигенсвязывающих полипептидных цепей (ге- теродимеров) молекулы CD3, и ζ-цепи, с которых передается сигнал внутрь клетки. Различают αβ-Т-лимфоциты (95% Т-лимфоцитов) и γδ-Т-лимфоциты (5% Т-лимфоцитов).

Т-лимфоциты дифференцируются из общего лимфоидного предшественника и мигрируют из костного мозга в тимус, где они называются тимоцитами. Дифференцировку Т-лимфоцитов подразделяют на антигеннезависимую и антигензависимую. В тимусе происходят основные процессы антигеннезависимой дифференцировки Т-лимфоцитов. Антигензависимая дифференцировка Т-лимфоцитов происходит в периферических органах иммунной системы.

Субпопуляции Т-лимфоцитов. Т-хелперы имеют Т-клеточный рецептор (TCR) и корцептор CD4, которые участвуют в распознавании комплекса антигенный пептид + МНС II класса антигенпредставляющих клеток. Функция Т-хелперов — продукция цитокинов в результате взаимодействия с антигенпредставляющей клеткой. Выброс цитокинов приводит к активации всех окружающих клеток.

Наивные Т-хелперы, или нулевые (ТН0), под действием различных факторов дифференцируются на ТН1, ТН2, фолликулярные Т-хелперы (ТFH), ТН17 и TReg.

ТН1-лимфоциты отвечают за стимуляцию клеточного иммунитета; участвуют в иммунном воспалении по типу ГЗТ, продуцируя IFN- γ и активируя макрофаги. ТН1-ответ стимулируется внутриклеточными возбудителями (вирусами, микобактериями, некоторыми грибами и простейшими).

ТН2-лимфоциты отвечают за развитие гуморального иммунитета, стимулируя антителообразование В-лимфоцитами. ТН2-ответ стимулируется внеклеточными бактериями и паразитами. Он усиливается под влиянием ИЛ-4.

ТН17-лимфоциты продуцируют в основном ИЛ-17, поэтому они известны как ТН17-лимфоциты. Эти мощные воспалительные клетки продуцируют ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-21, ИЛ-22, участвуя в защите против внеклеточных бактерий, активируя, привлекая нейтрофилы. Они также активно участвуют в аутоиммунных нарушениях, например при псориазе, способствуя гиперпролиферации кератиноцитов.

Регуляторные Т-лимфоциты (TReg) играют важную роль в негативной регуляции иммунного ответа. TReg-лимфоциты модулируют функции АПК, ингибируя их созревание и блокируя экспрессию на поверхности клеток молекул МНС и костимулирующих молекул (CD80 и CD86), ослабляя таким образом взаимодействия между АПК и Т-лимфоцитами.

TReg-лимфоциты участвуют в толерантности к пищевым антигенам и к антигенам нормальной микрофлоры. Основной функцией TReg является поддержание ауто толерантности. Они предотвращают развитие чрезмерно интенсивного иммунного воспаления, развитие аутоиммунных заболеваний, участвуют в сохранении нормального течения беременности.

Различают естественные регуляторные Т-лимфоциты и индуцируемые (адаптивные) регуляторные Т-лимфоциты.

Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) имеют Т-клеточный рецептор (TCR) и корецептор CD8, которые участвуют в распознавании комплекса антигенный пептид+МНС I класса на клетке-мишени.

Распознавание антигена-пептида усиливается дополнительным сигналом в виде ИЛ-2, что вызывает пролиферацию ЦТЛ с образованием антигенспецифического клона цитотоксических Т-лимфоцитов. Далее ЦТЛ выбрасывают из гранул цитотоксические белки перфорины и гранзимы (сериновые протеазы). Перфорины, встраиваясь в мембрану клетки-мишени, образуют поры, которые способствуют проникновению гранзимов. Гранзимы запускают процесс апоптоза клетки-мишени.

$\gamma\delta$ -Т-лимфоциты имеют TCR. Они являются полноправными участниками реакций врожденного иммунитета. Субпопуляция преобладает преимущественно в коже и слизистых оболочках. $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты распознают антигены (липиды, гликолипиды), представляемые CD1 и другими «неклассическими» молекулами (не МНС) клеток, или свободные антигены, без участия антигенпредставляющих клеток.

Гуморальный иммунный ответ (В-лимфоциты)

Основой гуморального адаптивного иммунного ответа служит активация В-лимфоцитов и их дифференцировка в антителообразующие плазматические клетки — плазмоциты. В-лимфоцит играет роль антигенпредставляющей и антителообразующей клетки.

Основной функцией В-лимфоцитов (плазматических клеток) является выработка иммуноглобулиновых молекул — антител. На поверхности В-лимфоцитов присутствует В-клеточный рецептор (BCR), представленный комплексом мономера иммуноглобулина

M (IgM) и молекул CD79a и CD79b, с которых происходит передача сигнала внутрь клетки. BCR может распознавать антигены в нативном (неизменном) состоянии.

Дифференцировка В-лимфоцитов, так же как и Т-лимфоцитов, проходит в две стадии: антигеннезависимая стадия, которая проходит в костном мозге, и антигензависимая — в периферических лимфоидных органах. Встречая антиген, В-лимфоциты исполняют роль антигенпредставляющей клетки, взаимодействующей с Т-хелпером. В-лимфоциты получают антиген при его рецептор-опосредованном поглощении или от фолликулярных дендритных клеток, несущих иммунные комплексы антиген–антитело–комплемент.

В-лимфоцит играет роль антигенпредставляющей и антителообразующей клетки: BCR распознает антиген, а клетка поглощает его.

В-лимфоциты могут активироваться и без Т-хелперов (Т-независимая активация); секретлируемые иммуноглобулины относятся в основном к IgM. Т-независимые антигены имеют множественные повторяющиеся эпитопы.

Другая популяция В-лимфоцитов, обозначаемая В1, продуцирует нормальные, или естественные, антитела (в основном IgM) и располагается в перитонеальной и плевральной полостях (небольшое количество их находится в селезенке и лимфатических узлах). Она представлена двумя разновидностями: В1а (CD5+) и В1b (CD5–).

В-лимфоциты маргинальных зон периартериальных муфт селезенки получили название ВМЗ-лимфоцитов. Они продуцируют антитела как против продуктов распада клеток организма, так и против микробных антигенов. ВМЗ-лимфоциты быстро (через сутки) запускают синтез перекрестно реагирующих противомикробных IgM. Пусковым моментом их активации является взаимодействие антигенов (в том числе микробов-комменсалов кишечника) с сигнальными рецепторами (TLR), но не с BCR.

Межклеточные и межсистемные взаимодействия осуществляются цитокинами, к которым относятся интерфероны, интерлейкины, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, факторы роста, нейрпоэтины, хемокины и др. Функции цитокинов: регуляция запрограммированной гибели, роста и дифференцировки клеток; активация или ингибирование клеток врожденного и адаптивного иммунитета и др. Будучи регуляторными молекулами, цитокины играют важную роль во врожденном и адаптивном иммунитете: обеспечивают их взаимосвязь, контролируют гемопоз, воспаление, заживление ран, образование новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и многие другие процессы. Цитокины взаимодействуют с клеткой через специальные рецепторы.

Механизм действия цитокинов может быть аутокринным, паракринным, эндокринным. При *аутокринном* механизме цитокины воздействуют на клетку, которая их же продуцировала, при *паракринном* — на окружающие клетки, при *эндокринном* — цитокины попадают в кровь и транспортируются к отдаленным клеткам-мишеням. В большинстве случаев цитокины продуцируются и действуют на клетки-мишени, находящиеся в непосредственной близости (аутокринно, паракринно).

Один и тот же цитокин может продуцироваться различными клетками (ФНО- α продуцируется макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами и др.). Кроме этого, одну и ту же функцию могут осуществлять различные цитокины.

Иммуноглобулины — антитела, продуцируемые В-лимфоцитами (плазматическими клетками) и состоящие из пяти классов молекул: IgG, IgM, IgE, IgA, IgD.

Классификация иммуноглобулинов основана на химическом и структурном отличии. Они состоят из мономеров, димеров, тримеров или пентамеров.

Мономеры иммуноглобулинов состоят из двух пар полипептидных цепей: двух идентичных тяжелых Н-цепей (от heavy chains) с высокой молекулярной массой и двух идентичных легких L-цепей (от light chains) с низкой молекулярной массой, связанных дисульфидной связью. Эти цепи образуют Y-подобную структуру и имеют константные (С) и переменные (V) участки, или домены — компактные вторичные структуры, скрепленные дисульфидной связью. V-домены входят в антигенраспознающий центр антитела.

Легкие L-цепи одинаковые у всех классов иммуноглобулинов; содержат около 200 аминокислотных остатков, а тяжелые Н-цепи — разные, содержат около 550 аминокислотных остатков. По типу тяжелой цепи различают пять классов (изотипов) иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Мономеры, образующие IgM и IgA, связаны друг с другом J-цепью (англ. joint — связь). Все иммуноглобулины имеют углеводные (олигосахаридные) цепочки, т.е. они являются гликопротеинами.

Папаин расщепляет молекулу иммуноглобулина на два одинаковых антигенсвязывающих фрагмента: Fab-фрагмент (антигенсвязывающий фрагмент, Fragment antigen binding) и Fc-фрагмент, способный к кристаллизации (Fragment cristallizable):

- Fab-фрагмент имеет очень изменчивый антигенсвязывающий участок (активный центр антител в переменном V-домене), образованный гиперпеременными участками Н- и L-цепей, которые связывают эпитопы антигена.
- Fc-фрагмент связывает комплемент, взаимодействует с Fc-рецепторами мембран клеток, с компонентами комплемента, а также участвует в переносе IgG через плаценту (плацентарный иммунитет).

Между CH1- и CH2-доменами IgG расположен шарнирный участок антитела, включающий остаток пролина, что позволяет менять угол наклона Fab-фрагментов; антитело может приобретать Y- или Т-образную форму. Шарнирный участок делает молекулу IgG гибкой; Fab- и Fc-фрагменты могут вращаться относительно друг друга, что важно для функционирования IgG.

Классы иммуноглобулинов. По структурным и антигенным различиям Н-цепей выделяют пять классов иммуноглобулинов, определяемых в сыворотке крови человека: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Количественное содержание иммуноглобулинов — важный показатель оценки гуморального иммунитета. IgG составляет около 75% антител сыворотки крови и представлен четырьмя подклассами (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). IgG — мономер, молекулярная масса 146–170 кДа. Е IgG может связать две одинаковые молекулы антигена, участвуя таким образом в нейтрализации антигена и в реакции агглютинации. IgG — единственное антитело, которое передается через плаценту, участвуя в плацентарном иммунитете и защищая новорожденного в первые 3–4 нед. после рождения. Он преобладает при вторичном иммунном ответе. IgG участвует в активации фагоцитоза,

в классическом пути активации комплемента. Переносится через плаценту

IgM состоит из пяти мономеров, объединенных J-цепью (пентамер). Молекулярная масса 970 кДа. Первым вырабатывается при инфицировании. Участвует в классическом пути активации комплемента. Мономеры IgM имеются на поверхности В-лимфоцита в виде мембранного Ig

IgA — сывороточный и sIgA — секреторный. Существует в виде мономера или димера (мономеры объединены J-цепью). Димер (sIgA) имеет секреторный компонент, защищающий его от разрушения ферментами. sIgA участвует в местном (мукозальном)

иммунитете; находится на слизистой оболочке, в слюне, слезах, молозиве и грудном молоке, блокируя микробы. Сывороточный IgA составляет около 15% антител сыворотки крови; представлен двумя подклассами — IgA1 и IgA2

IgD — мономер, существует только в виде рецептора на поверхности В-клеток. Молекулярная масса 184 кДа. IgD составляет менее 0,1% антител сыворотки крови; мономер, имеет два эпитопсвязывающих участка. Находится на поверхности В-лимфоцита (наряду с мономером IgM) в виде mIg, контролируя его активацию и супрессию.

IgE — мономер, участвует в аллергических реакциях. Молекулярная масса 188 кДа. IgE составляет менее 0,01% антител сыворотки крови, имеет два эпитопсвязывающих участка. Участвует в противопаразитарном иммунитете. В ответ на аллергены Fc-фрагмент IgE связывается с тучными клетками и базофилами; последующее взаимодействие с аллергеном запускает аллергическую реакцию (ГНТ).

Нормальные антитела. Нормальные антитела образуются вне зависимости от введения в организм антигена. К ним относятся аллоантитела (это IgM) против А- и В-аллоантигенов эритроцитов. Нормальные антитела имеют различную специфичность и направлены как против продуктов распада клеток организма, так и против разнообразных микробов, вызывая неспецифическую нейтрализацию их антигенов.

Свойства антител. Антитела нейтрализуют антигены, усиливают фагоцитоз, участвуют в активации комплемента (IgM, IgG) и в реакциях антиген–антитело, входят в состав рецепторов В-лимфоцитов (IgM, IgD). Они отличаются по аффинности, авидности, каталитическим и антигенным свойствам.

Аффинность (аффинитет) антител — сродство антител к антигенам, основанное на силе связи антигенсвязывающего центра Fab-фрагмента антитела с эпитопом антигена.

Авидность антител (от лат. avidity — жадный) — прочность связи антитела с антигеном и количество связанных антителами антигена. Данные свойства зависят от валентности антигенсвязывающего центра, т.е. количества активных центров (IgG — два, IgM — десять, IgE — два, IgA — четыре или два): минимум двухвалентные антитела могут вызывать внешне видимый эффект типа реакции агглютинации и называются полными антителами в отличие от неполных антител, одновалентных (блокирующих), у которых функционально «работает» только один антигенсвязывающий центр.

Абзимы (от англ. adzymes — от antibody (ab) + enzymes) представляют собой своеобразные антитела-ферменты, которые специфически связываются с антигеном, вызывая его деструкцию. Абзимы являются биокатализаторами ферментативных реакций. Известны абзимы протеазы, ДНКазы, РНКазы.

Антигенные свойства антител. Различают изотипические, идиотипические и аллотипические детерминанты антител.

- **Изотип** антител определяется С-доменами тяжелых цепей, по антигенным свойствам которых различают классы и подклассы иммуноглобулинов (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, IgE).

- **Идиотип** антител детерминируется антигенсвязывающими центрами Fab-фрагментов антител, т.е. антигенными свойствами переменных участков (V-доменов). Идиотип состоит из набора идиотопов — антигенных детерминант V-доменов антитела.

- **Аллотип** антител определяется индивидуальными отличиями антител каждого класса иммуноглобулина, т.е. отличиями между одними и теми же антителами у разных людей

Иммунологическая память основана на наличии Т- и В-лимфоцитов памяти, образующихся при первичном введении антигена параллельно (с небольшой задержкой) с эффекторными Т-лимфоцитами и плазматическими клетками.

При первичном введении антигена (первичном иммунном ответе) выделяют четыре периода антителообразования:

- 1) латентный, при котором происходит индукция антител с предварительным представлением антигена и накоплением клона антителообразующих клеток;
- 2) логарифмического возрастания антител;
- 3) максимального антителообразования;
- 4) снижения антителообразования.

При первичном иммунном ответе первыми образуются IgM, а затем — IgG, формируются Т-лимфоциты памяти, которые имеют CD45R0-изоформу тирозинкиназы, ассоциированную с TCR.

Повторное введение антигена, через недели или месяцы после первичного поступления, сопровождается вторичным иммунным ответом, при котором благодаря ранее образовавшимся лимфоцитам памяти практически отсутствует латентный период антителообразования. Лимфоциты памяти быстро пролиферируют под влиянием специфического антигена: появляется большая популяция эффекторных клеток, увеличивается синтез антител и цитокинов. При вторичном иммунном ответе за счет лимфоцитов памяти значительно возрастает скорость образования, количество и сродство к антигену (аффинность) IgG-антител. Повторно введенные антигены удаляются более эффективно. Иммунологическая память при некоторых инфекциях (оспа, корь и др.) может сохраняться годами и пожизненно. При вакцинации повторное введение вакцины значительно усиливает иммунный ответ.

Иммунологическая толерантность — отсутствие иммунного ответа (ареактивность) при наличии в организме антигенов (толерогенов), доступных лимфоцитам. Наиболее толерогенными являются растворимые антигены, так как не вызывают у антигенпредставляющих клеток экспрессию соответствующих костимулирующих молекул для иммунного ответа.

Естественная иммунологическая толерантность (ауто толерантность) — толерантность к антигенам (аутоантигенам) собственных тканей и клеток. Толерантность к собственным антигенам организма развивается в процессе онтогенеза за счет уничтожения аутореактивных клонов лимфоцитов. Т-лимфоциты подвергаются отрицательной селекции в тимусе, а большинство В-лимфоцитов — в костном мозге. Основную роль в обеспечении толерантности выполняют регуляторные Т-лимфоциты. Антигены так называемых забарьерных органов в норме не вызывают аутоиммунного ответа, потому что не контактируют с клетками иммунной системы; при травме, длительной инфекции эти антигены попадают в кровь и вызывают иммунный ответ против тканей «забарьерного органа». Кроме этого, экспрессия Fas-лиганда (FasL) на клетках «забарьерных» органов может вызвать при контакте апоптоз Т-лимфоцитов, имеющих Fas-рецептор (CD95).

Искусственная иммунологическая толерантность возможна при введении чужеродных антигенов плоду или сразу после рождения (т.е. в период «иммунологической незрелости»). В 1960 г. Ф. Бернет (Австралия) и П. Медавар (Великобритания) получили Нобелевскую премию за открытие приобретенной иммунологической толерантности. Оказалось, что при введении антигена плоду или новорожденным животным в последующем ими приобреталась невосприимчивость к повторно вводимому антигену.

Иммунологическая толерантность развивается по следующим направлениям.

- Делеция клона лимфоцитов, связавших антиген своими рецепторами и (вместо активации) погибающих в результате сигнала на апоптоз. Делеция аутореактивных клонов лимфоцитов развивается в тимусе и костном мозгу (центральная толерантность).
- Анергия клона лимфоцитов из-за отсутствия активации лимфоцитов, связавших антиген своими Т- или В-клеточными рецепторами (ингибирующее действие TReg-лимфоцитов, отсутствие презентации антигенов, отсутствие костимулирующих сигналов, цитокинов и др.). Например, Т-лимфоцит не отвечает на антиген, если при его представлении у АПК не экспрессируются костимулирующие молекулы В7 (CD80/CD86).