**Лекция 5**

Учение об инфекции. Иммунитет и его виды. Неспецифический (врожденный иммунитет), его особенности и факторы.

**Цель лекции*:*** ознакомить студентов с понятиями «инфекция» и «инфекционный процесс», «инфекционное заболевание». Дать информацию об условиях возникновения инфекционного процесса, о роли микроорганизма, макроорганизма и факторов окружающей среды в развитии инфекционного процесса, факторах патогенности и вирулентности. Разъяснить студентам меры вирулентности, генетические аспекты патогенности и вирулентности. Ознакомить студентов с понятием «иммунитет», историческими сведениями об иммунитете, основными механизмами защиты и видами иммунитета. Дать информацию о неспецифическом иммунитете и его факторах.

**План лекции*:***

1. Учение об инфекции;

- происхождение термина «инфекция». Объяснение терминов «инфекция», «инфекционный процесс», «инфекционное заболевание».

- условия возникновения инфекционного процесса.

- роль микроорганизмов в развитии инфекционного процесса. Понятия о патогенности и вирулентности.

- роль макроорганизма и факторов внешней среды на развитие инфекционного процесса.

- характерные особенности и периоды инфекционных заболеваний.

- формы и типы инфекционного процесс.

- формы распространения инфекционных заболеваний.

2. Учение об иммунитете;

- виды иммунитета (врожденный, приобретенный).

- понятие о неспецифических и специфических факторах защиты

1. Неспецифический (врожденный) иммунитет.
2. Факторы неспецифической резистентности: механические, физико-химические и иммунобиологические барьеры.
3. Клеточные факторы врожденного иммунитета: фагоциты, естественные киллеры и др.
* фагоцитоз. Типы фагоцитирующих клеток, стадии фагоцитоза.
* роль фагоцитов в защитных реакциях организма. Завершенный и незавершенный фагоцитоз.
1. Гуморальные факторы неспецифической резистентности – неспецифическая бактерицидная активность крови: лизоцим, комплемент и другие

**Оснащение лекции:** kомпьютер, проектор, электронная презентация

**Литература**: стр. 1

 Иммунитет (от лат. *immunitas* — освобождение, избавление от чего-ли-
бо) — это способ защиты организма от генетически чужеродных веществ
(антигенов экзогенного и эндогенного происхождения), направленный на
поддержание и сохранение гомеостаза, структурной и функциональной
целостности организма, биологической (антигенной) индивидуальности
каждого организма и вида.

Адаптивный (приобретенный) иммунитет — это невосприимчивость к ан-
тигену чувствительного к нему организма человека и животных, приобретаемая в процессе онтогенеза в результате взаимодействия организма с этим антиге-
ном, например при инфицировании или вакцинации.

К клеточным факторам адаптивного иммунитета (см. рис. 9.10) относятся различные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, которые специфически распоз-
нают любой антиген-пептид с помощью T- и B-клеточных рецепторов (TCR и BCR). Цитотоксические Т-лимфоциты обеспечивают клеточную компоненту приобретенного иммунитета, в то время как В-лимфоциты — гуморальную (че-
рез выработку антител). Клеткам адаптивного иммунитета для активации тре-
буется дополнительная дифференцировка.

Адаптивный иммунитет может быть *активным* (формируется в результате
перенесенной инфекции или вакцинации) и *пассивным*, который приобретает-
ся при введении препаратов иммунных сывороток или иммуноглобулинов, со-
держащих антитела (рис. 9.11). У новорожденных имеется *пассивный транс-*
*плацентарный* (плацентарный) *иммунитет*, сформированный в результате
передачи IgG-антител плоду через плаценту. Различают также *стерильный* (под-

держивается в отсутствии антигенов возбудителя) и *нестерильный иммуни-*
*тет* (сопровождается присутствием возбудителя, например при туберкулезе).
 По другой классификации иммунитет можно разделить на противоопу-
холевый, трансплантационный, противоинфекционный и др. Противоин-
фекционный иммунитет можно охарактеризовать как иммунные механизмы, развивающиеся в ответ на проникновение инфекционного патогена — вируса (противовирусный), гриба (противогрибковый), бактерии (противобактери-
альный) или простейшего (противопротозойный).

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

Антиген, который не вызывает иммунного ответа, но может взаимодей-
ствовать с антителами, называют гаптеном, или неполноценным антигеном.
Обычно это низкомолекулярное соединение. Гаптен вызывает иммунный ответ
только после соединения с белком (комплекс белок-гаптен) или с другим по-
лимером-носителем.

Теоретически антигеном может быть молекула любой природы: белки, по-
лисахариды и др. В частности, антигенами являются компоненты и продукты
жизнедеятельности бактерий, грибов, простейших, вирусов, организмов жи-
вотных и растений. В ряде случаев антигены могут образовываться в собствен-
ном организме при структурных изменениях уже синтезированных молекул
при биодеградации, нарушении их нормального биосинтеза, в результате ге-
нетической мутации и др. Кроме того, антигены могут быть получены искус-
ственно в результате научной или производственной деятельности человека,
в том числе путем направленного химического синтеза, — синтетические ан-
тигены. Однако в любом случае молекулу антигена будет отличать генетиче-
ская чужеродность по отношению к макроорганизму. Антигены могут прони-

кать 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 эли-
минацию из организма.

Учение об антигенах является ключевым для понимания основ молекуляр-
но-генетических механизмов иммунной защиты макроорганизма, а также прин-
ципов иммунотерапии и иммунопрофилактики. Антигены обладают рядом характерных свойств: антигенностью, чужеродностью, специфичностью, имму-
ногенностью и толерогенностью.

Под антигенностью понимают потенциальную способность антигена акти-
вировать компоненты иммунной системы. Иными словами, антиген должен вы-
ступать специфическим «раздражителем» по отношению к иммунокомпетент-
ным клеткам. Вместе с тем некоторые антигены, называемые толерогенами, не вызывают иммунного ответа (см. разд. 9.5).

Способность антигена быть распознанным иммунокомпетентными клетка-
ми 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, систем-
ная красная волчанка 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. Выделяют *сингенные антигены* — среди генетически однородных
линий животных, *аллогенные антигены* — среди представителей одного вида
и *ксеногенные антигены —* среди представителей разных видов.

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*. Описанное явление характерно, например, для
альбуминов, коллагенов, миоглобинов различных видов животных. Существует
также понятие антигенная мимикрия — когда один микроб маскируется анти-
генами другого микроба или макроорганизма для «защиты» от факторов имму-
нитета. К примеру: некоторые антигены *Treponema pallidum* сходны с липидным
антигеном (кардиолипиновым) миокарда крупного рогатого скота.

Свойство антигена вызывать по отношению к себе в макроорганизме специ-
фическую защитную реакцию называется иммуногенностью. Можно усилить
иммуногенность антигена за счет дополнительной активации иммунокомпе-
тентных клеток (используется для увеличения эффективности вакцин). Имму-
ногенность зависит от ряда факторов: от молекулярных особенностей антигена
(размера молекулы, ее конформации, разнообразия эпитопов), клиренса анти-
гена 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 характе-
ристики антигена (табл. 9.1). Другая группа факторов связана с динамикой по-
ступления антигена в организм и его выведения. Хорошо известна зависимость
иммуногенности антигена от способа его введения. Это свойство обусловлено
анатомо-топографическими особенностями строения и развития иммунной си-
стемы в местах введения антигена, а также биологической природой антигена
(учитывается при вакцинации или иммунизации). Например, вакцину против
полиомиелита вводят перорально, против сибирской язвы — накожно, против
столбняка — внутримышечно и т.д.

Третья группа факторов определяет зависимость иммуногенности от состо-
яния макроорганизма. Особенно следует выделить наследственные факторы.
Существуют генетически опосредованные чувствительные и нечувствительные
к определенным антигенам роды и виды животных, которых используют в ла-

бораторной работе. Например, кролики и крысы практически не реагируют на некоторые бактериальные антигены, которые могут вызывать у морской свинки или мыши сильный иммунный ответ

Существуют вещества, называемые адъювантами (см. разд. 13.3), которые способны неспецифически усиливать иммуногенность антигенов. Адъюванты широко используют при создании вакцин, в иммунотерапии, иммунопрофилактике и науч-
но-исследовательской работе.

Специфичность антигена определяется его характерными участками —
*эпитопами* (антигенными детерминантами). Один антиген может иметь не-
сколько эпитопов. Эпитоп комплементарен активному центру антител или

T-клеточному рецептору T-лимфоцитов. Эпитопы могут быть линейными
или конформационными. *Линейные*, или непрерывные, секвенциальные,
эпитопы (от англ. *sequence* — последовательность) состоят из первичных
линейных последовательностей аминокислот. *Конформационные* эпитопы
имеют пространственное расположение структур, образующееся при свер-
тывании молекулы. Если B-лимфоциты и антитела могут распознавать кон-
формационные особенности эпитопов, то T-лимфоциты распознают линей-
ные эпитопы. Размер линейных эпитопов невелик, но может варьировать
от 6 до 12 аминокислотных остатков и до 12-25 аминокислотных остатков
(в комплексе с молекулой MHC II класса при распознавании «свой-чужой»
Т-хелпером).

По расположению эпитопы делятся на *концевые* (расположенные на кон-
цевых участках молекулы антигена) и *центральные*. Замена хотя бы одного
структурного элемента молекулы приводит к образованию принципиально но-
вой 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 чуже-
родности, направленности активации и обеспеченности иммунного реагиро-
вания

 . Антигены микробов

Антигены бактерий. Бактерии имеют разнообразные антигены: капсульные, жгутиковые, антигены пилей, антигены экзотоксинов. антигены клеточных стенок (О-антиген, порины, липопротеин, пептидогликан и др.). Антигенные свойства бактерий учитывают при классификации бактерий, изучении патоге-
неза иммунопатологических состояний (инфекционных, аллергических, ауто-
иммунных заболеваний и др.), при постановке микробиологического диагноза инфекций, при получении и использовании вакцин.

Чаще у бактерий исследуют следующие антигены.

1. *О-антиген* (соматический), который является липополисахаридом на-
 ружной мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий (точ-

 нее, полисахаридной частью ЛПС). Он термостабилен, так как выдержи-
вает кипячение в течение часа.

2. *Н-антиген*, представляющий собой белок жгутика — флагеллин (от
 *flagellum* — жгутик), который разрушается при температуре 56-80 qС
 (термолабилен).

3. *Пилин* — белок пилей (фимбрий, ворсинок), обладающий антигенной ак-
 тивностью.

4. *Капсульные К-антигены* представлены полисахаридами. У сибире-
 язвенной палочки капсула состоит из полипептида. Капсульные бактерии,
 обработанные иммунной сывороткой, увеличиваются в размере (реакция
 набухания капсул) в результате отложения антител в веществе капсул.
 Антитела и другие компоненты сыворотки крови, проникая через капсулу,
 откладываются в ее основании — на поверхности клеточной стенки бакте-
 рии. У некоторых бактерий имеются особые полисахаридные антигены —
 Vi-антигены, наличие которых ассоциировано с уровнем вирулентности.
 Знание об антигенах бактерий применяется в практике для внутривидовой или внутриродовой идентификации микроорганизмов. Существует понятие об антигенной формуле бактерий, т.е. об антигенной структуре. К примеру, *E. coli* имеет все три варианта антигена и антигенная формула может быть следующей: О55:К5:Н21. Антигены также могут продуцироваться бактериальной клеткой. Так, можно выделить белковые токсины, ферменты (экзоферменты), протектив-
ные антигены. *Экзотоксины* бактерий — секретируемые белки; обладают специ-
фичностью действия на организм, против них формируется антитоксический иммунитет (антитоксические антитела). Из экзотоксина получают *анатоксин* (токсоид, или молекулярная вакцина) — обезвреженный экзотоксин, сохранив-
ший иммуногенные свойства (см. разд. 13.2).

Антигенная мимикрия. У бактерий и человека существуют общие, сход-
ные по строению антигены (так называемая антигенная мимикрия). Так, гемо-
литические 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 им-
мунопатологические реакции и такие заболевания, как ревматизм и постстреп-
тококковый гломерулонефрит.

Антигены вирусов. Вирусные антигены представлены разнообразными белками, в том числе липопротеинами оболочки, гликопротеинами и нукле-
опротеинами (сердцевинные антигены). Различают структурные белки и не-
структурные белки вируса, обеспечивающие его репродукцию. Вирусы могут включать в свой состав как некоторые гены, так и другие компоненты клетки хозяина, что обусловливает их антигенное сходство.

Антигены микробов при инфекционных процессах могут играть роль *супер-*
*антигенов,* которые блокируют возможный специфичный иммунный ответ
(см. рис. 9.8).

 Антигены человека

Антигены системы групп крови. На мембране эритроцитов человека распола-
гается 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 системе антигенов АВ0
выделяют три варианта антигенов: Н (базовая молекула), А и В. 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 поверхно-
сти эритроцита). Кроме того, антигены А и В имеют несколько вариантов (на-
пример, А1, А2 и др. или В1, В2 и др.). Систему АВ0 крайне важно учитывать
при переливании крови, поскольку в ответ на введение чужеродных антигенов
(А или В) возможно образование антител. Групповая принадлежность по си-
стеме АВ0 определяется с помощью реакции агглютинации со специфическими
групповыми антисыворотками. При переливании несовместимой по системе
АВ0 крови велика вероятность развития внутрисосудистого гемолиза, гемоли-
тического шока, что может привести к гибели.

Другой антиген, который продуцируется предшественниками эритроци-
тов, — резус-фактор (Rh), по которому людей разделяют на резус-положитель-
ных и резус-отрицательных. При несовместимости по резус-фактору может раз-
виться 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 (MHC — Major histocompatibility complex). Первоначально МНС были открыты как анти-
гены гистосовместимости (трансплантационные антигены). 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 клет-
кии В-лимфоциты; они могут появляются на активированных T-лимфоцитах,
а также на эндотелиальных и эпителиальных клетках, активированных J-интер-
фероном. Гены HLA, кодирующие гликопротеины, находятся на 6-й хромосоме
в локусе 6p21.31. HLA-регион содержит более 200 генов. Аллели HLA сильно
отличаются, обусловливая высокую степень вариабельности (полиморфизм)
молекул HLA I класса и HLA II класса. В связи с этим каждый человек уника-
лен 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.

Если гены MHC I класса и MHC II класса кодируют молекулы, участвую-
щие в презентации антигена Т-лимфоцитам, то гены MHC III класса кодируют цитокины (ФНО-D), белки системы комплемента и др. (рис. 9.6).

MHC I класса состоит из двух нековалентно связанных полипептидных цепей: D-цепи (D1-, D2-, D3-домены) и E2-микроглобина. На D-цепи между D1-
и D2-доменами находится участок, обладающий высокой степенью сродства к антигенам (щель Бьоркмана — гипервариабельный участок).

Презентация антигена цитотоксическим Т-лимфоцитам в комплексе с MHC
I класса происходит следующим образом. Внутриклеточный белок (вирусный,
опухолевый и др.) расщепляется в протеосоме клетки до отдельных пептидов,
которые транспортируются в эндоплазматический ретикулум. Затем образует-
ся комплекс пептида (антигена) с молекулой MHC I класса, транспортирую-
щийся на поверхность клетки для презентации цитотоксическим Т-лимфоци-
там (рис. 9.7).

MHC II класса в отличие от MHC I класса имеет более сложное строение. Молекула MHC II образована двумя полипептидными цепями: D и E. Каждая из цепей имеет по два домена. Антигенсвязывающий участок (щель Бьоркмана) образован как D-, так и E-цепью. Размер пептида, который может вместить анти-
генсвязывающий участок MHC II, больше, чем у молекул MHC I, и составляет 12-25 аминокислотных остатков.

Презентация антигена CD4+ Т-лимфоцитам (T-хелперам) в комплексе
с MHC II класса происходит следующим образом. Патоген с помощью фаго-
цитоза или другого способа поглощения попадает в везикулу антигенпредстав-
ляющей клетки, в которой происходит разрушение патогена (в результате сли-

яния фагосомы и лизосомы). Параллельно с этими процессами формируется
молекула MHC II класса в эндоплазматическом ретикулуме. В дальнейшем
происходит образование комплекса молекулы MHC II класса с антигеном, ко-
торый транспортируется на поверхность клетки, где и происходит презентация
антигена CD4+ Т-лимфоцитам (см. рис. 9.7). MHC также участвуют в распозна-
вании суперантигенов.

T-клеточные суперантигены — антигены микробов, взаимодействующие
с МНС II класса антигенпредставляющих клеток (АПК) и T-клеточным ре-
цептором (TCR) T-лимфоцитов вне антигенсвязывающей щели, т.е. не в актив-
ных центрах. Суперантигены присоединяются как бы сбоку молекул МНС II
и TCR (рис. 9.8), т.е. без предварительной обработки антигенов (процессинга)
в АПК. Суперантигены вызывают поликлональную активацию и антигенне-
специфическую пролиферацию лимфоцитов, гиперпродукцию цитокинов, спо-
собствующих развитию воспаления, деструкции тканей и гибели T-лимфоци-
тов с явлениями иммунодефицита. Суперантигенами (точнее, T-клеточными
суперантигенами) являются: энтеротоксины стафилококков, токсин синдрома
токсического шока; М-белок и эритрогенный токсин стрептококков, антигены
вируса Эпштейна-Барр и др.

*B-клеточные суперантигены* (суперантигены иммуноглобулинов) — им-
муноглобулинсвязывающие белки микробов или человека, неспецифически взаимодействующие с различными участками антител.

CD-антигены. На плазмалемме лейкоцитов экспрессируются особые моле-
кулы — CD-антигены (*cluster of differentiation —* кластеры дифференцировки),
которые имеют различное функциональное значение; их используют для иден-
тификации 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 диффе-
ренцировать 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, молекула-
ми адгезии и др.

CD — в основном белковые молекулы, относятся к различным суперсемей-
ствам: суперсемейство иммуноглобулинов (CD3, CD4, CD8 и др.), суперсемей-
ство рецепторов для фактора некроза опухолей и др. Спектр CD-молекул на
клеточной поверхности лимфоцитов зависит от множества факторов: стадии
дифференцировки, степени зрелости, клеточной субпопуляции. Они представле-
ны практически на всех клетках иммунной системы: на поверхности B- и T-лим-
фоцитов, макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов и других клетках. Таким
образом, различить клеточные субпопуляции, а также оценить степень диффе-
ренцировки возможно по наличию специфических CD-антигенов (маркеров)
с помощью моноклональных антител.

Существует CD-номенклатура Всемирной организации здравоохранения
(ВОЗ), за основу которой принята специфичность антител к лейкоцитарным ан-
тигенам человека, по которой всем CD-молекулам присвоен порядковый номер.
Список CD-антигенов весьма широк и исчисляется сотнями (более трехсот).
Данная классификация включает не только CD-антигены лейкоцитов, но и ан-
тигены других клеток. Ниже приведен пример свойств некоторых CD-антигенов.

CD3 — общий маркер Т-лимфоцитов. Входит в состав Т-клеточного рецеп-
тора (TCR). Участвует в передаче активирующего сигнала в Т-лимфоците (по-
сле его связывания с антигеном).

CD4 — маркер и костимулирующая молекула Т-хелперов (TH). Распозна-
ет MHC II на антигенпредставляющих клетках. CD4 также имеется на поверх-
ности моноцитарно-макрофагальных, дендритных клеток и некоторых клеток
опухолей.

CD8 — маркер и костимулирующая молекула цитотоксических Т-лимфо-
цитов (ЦТЛ). Распознает MHC I класса на клетках-мишенях и антигенпред-
ставляющих клетках.

CD16 — маркер естественных киллеров, участвующий в антителозависимой
клеточно-опосредованной цитотоксичности. Низкоаффинный рецептор IgG.
 CD19, CD20, CD21 — маркеры B-лимфоцитов, участвуют в их активации и пролиферации.

CD25 — маркер активации Т- и В-лимфоцитов.

CD28 — костимулирующая молекула Т-лимфоцитов.

 CD34 — основной маркер гемопоэтических стволовых клеток.

CD40 — костимулирующая молекула антигенпредставляющих клеток и B-лим-
фоцитов.

CD95 (Fas/APO) — рецептор для Fas-лиганда (см. рис. 9.24). Является ре-
цептором смерти — DR (Death Receptor), который содержит домен смерти DD (Death Domen).

 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 (иммунопоэз). В них

лимфоциты дифференцируются в зрелые неиммунные лимфоциты, так назы-
ваемые наивные (от англ. *naive*), или девственные (от англ. *virgine*), лимфоциты.
 Периферические органы иммунной системы представлены лимфатиче-
скими узлами, селезенкой, пейеровыми бляшками и другими лимфоидными образованиями. В эту периферическую группу входят: лимфоидная ткань, ас-
социированная с кожей(Skin-Associated Lymphoid Tissue — SALT); лимфоид-
ная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue — MALT) желудочно-кишечного, респираторного и мочеполо-
вого трактов. В них происходит окончательная (антигензависимая) дифферен-
цировка лимфоцитов, презентация антигена и эффекторная активность (имму-
ногенез Т- и В-лимфоцитов). Циркуляция клеток между органами иммунной системы осуществляется посредством кровотока и лимфотока (рис. 9.2). Следу-
ет отметить, что как в центральных, так и в периферических органах иммунной системы помимо лимфоцитов присутствуют вспомогательные клетки, к кото-
рым относятся эпителиальные клетки, антигенпредставляющие клетки (АПК), в том числе макрофаги, дендритные клетки и др.

Костный мозг состоит из стромы и собственно кроветворной ткани. Он яв-
ляется центральным органом иммунной системы, который участвует в кроветво-
рении (гемопоэзе) — процессе создания новых клеток крови. Выделяют две вет-
ви 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
(В1, В2) и NK (естественных киллеров). B-лимфоциты из костного мозга попа-
дают в лимфоидные органы, где под влиянием антигена превращаются в плаз-
матические клетки. Плазматические клетки возвращаются в красный костный
мозг, продуцируя антитела. Костный мозг в норме содержит большое количество
незрелых, недифференцированных клеток — стволовых клеток.

Тимус (вилочковая железа) отвечает за созревание, селекцию и дифферен-
цировку тимоцитов (Т-лимфоцитов). В нем происходят основные процессы ан-
тигеннезависимой дифференцировки Т-лимфоцитов (антигензависимая диф-
ференцировка этих клеток происходит в периферических органах иммунной
системы).

Тимус расположен за рукояткой грудины, имеющий двудольчатое строение
у человека. Орган покрыт капсулой, от которой в глубину отходят перемычки,
делящие его на дольки. У новорожденных масса тимуса составляет пример-
но 15 г, далее в детском и подростковом периодах продолжается рост тимуса
(масса может достигать 20-37 г). После 30 лет происходит инволюция тимуса
и в старческом возрасте ткань тимуса полностью замещается жировой и соеди-
нительной тканью. В ткани дольки тимуса различают кору (на периферии доль-
ки) и мозговое вещество. В коре расположены артериолы и кровеносные капил-
ляры, обеспечивающие гематотимусный барьер. Структурно кора разделена на
наружный, субкапсулярный слой, глубокую кору и кортикомедуллярную зону.

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 сосу-
дов. 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 (ре-
тикулярная соединительная ткань). Лимфатический узел включает корковое вещество (ближе к поверхности), паракортикальную зону и мозговое вещество (ближе к центру органа) (рис. 9.3).

В зависимости от функциональных свойств в каждой дольке выделяют три
зоны: В-клеточную, Т-клеточную и центральную медуллярную зону, состо-
ящую из клеточных тяжей, которые содержат макрофаги и многочисленные

плазматические клетки. В-лимфоциты располагаются в первичных фоллику-
лах (мелкие фолликулы, содержащие неиммунные B-лимфоциты) корковой
зоны. Появление антигена в лимфатическом узле способствует формированию
герминативного центра (центра размножения, зародышевого центра), содержа-
щего пролиферирующие B-лимфоциты. Таким образом, первичный фолликул
становится вторичным фолликулом. На рис. 9.4 представлены процессы, проте-
кающие в лимфатическом узле.

Пейеровы бляшки имеют овальную или округлую форму и располагают-
ся в слизистой оболочке кишечника. Они имеют три основных составляющих:
эпителиальный купол, состоящий из эпителия, лишенного кишечных микро-
ворсинок и многочисленных М-клеток; лимфоидный фолликул с центром раз-
множения (герминативным центром), заполненным В-лимфоцитами; межфол-
ликулярная зона клеток, содержащая в основном T-лимфоциты и дендритные
клетки.

Антиген проникает в лимфоидную ткань с поверхности слизистых оболо-
чек через особые эпителиальные М-клетки, которые захватывают бактерии из
просвета кишечника и передают антигены макрофагам, незрелым дендритным
клеткам и лимфоцитам. Кроме того, М-клетки продуцируют цитокины, кото-
рые участвуют в активации Т-, В-лимфоцитов, а также дендритных клеток.

Пейеровы бляшки кишечника имеют огромное значение для формирования
иммунного ответа (для созревания Т- и В-лимфоцитов). Неадекватная стимуля-
ция пейеровых бляшек кишечника приводит к нарушению созревания Т-лимфо-
цитов, 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 неим-
мунные функции селезенки (рис. 9.5). До рождения у плода в селезенке проис-
ходит 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.

**Клеточный иммунный ответ. Т-лимфоциты**

к основным субпопуляциям лимфоцитов (кле-
точным компонентам адаптивного иммунитета) относят Т- и В-лимфоциты.
T-лимфоциты, или T-клетки, получили свое название от слова «тимус» (вилоч-
ковая железа), где они созревают, по аналогии были названы и В-лимфоциты
(В-клетки), которые дифференцируются в бурсе Фабрициуса (*Bursa Fabricius*
у птиц). В разделе по клеточным компонентам адаптивного иммунитета речь
пойдет в основном о Т-лимфоцитах, поскольку некоторые субпопуляции
Т-клеток обеспечивают клеточный ответ организма. В-лимфоциты будут рас-
сматриваться в разделе о гуморальных компонентах адаптивного иммунитета,
поскольку производные В-лимфоцитов — плазматические клетки — являются
основными продуцентами антител.

Т-лимфоциты в зависимости от корецепторных (вспомогательных) молекул
разделяют на две группы: Т-хелперы обозначаются как TH, или CD4+ Т-лим-
фоциты (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 происхо-
дит 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. При патологии данное соотношение может сдвигаться, к примеру при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, пре-
обладают CD8+ Т-лимфоциты

Т-клеточный рецептор (TCR — Т-cell receptor). Основная отличительная
черта Т-лимфоцитов — наличие на цитоплазматической мембране TCR, ко-
торый состоит из двух форм антигенсвязывающих полипептидных цепей (ге-
теродимеров DE или JG), молекулы CD3 (состоит из HJ- и HG-цепей) и ]-цепи,
с которых передается сигнал внутрь клетки (рис. 9.20). Соответственно разли-
чают DE-T-лимфоциты (95% T-лимфоцитов) иJG-T-лимфоциты (5% T-лимфо-
цитов). Гетеродимеры DE и JG участвуют в связывании антигена. Они, так же
как молекулы иммуноглобулинов, имеют вариабельные (V) и константные (C) домены. TCR, подобно антителам, кодируется несколькими наборами генов (VDJ-рекомбинации) в процессе дифференциации T-лимфоцитов (см. ниже).
 При взаимодействии этого комплекса с молекулами MHC участвуют ко-
рецепторные молекулы: CD4 — при взаимодействии Т-хелпера (TH) с MHC II класса или CD8 — при взаимодействии ЦТЛ с MHC I класса.

Дифференцировка Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты дифференцируются из
общего лимфоидного предшественника и мигрируют из костного мозга в тимус,
где они называются тимоцитами. Здесь происходят их пролиферация и генети-
ческие перестройки из большого набора зародышевых генов путем их перегруп-
пировки. Сначала перегруппировываются E-, а потом D-цепи TCR.

Дифференцировку Т-лимфоцитов подразделяют на антигеннезависимую
и антигензависимую. В тимусе происходят основные процессы антигеннезави-
симой дифференцировки Т-лимфоцитов. Антигензависимая дифференцировка
Т-лимфоцитов происходит в периферических органах иммунной системы.

В ходе дифференцировки в тимусе Т-лимфоциты созревают и мигрируют из
кортикальной зоны в медуллярную, при этом маркерный состав меняется, снача-
ла появляются двойные негативные клетки (CD4-CD8-), у которых отсутствуют
молекулы CD4 и CD8, далее — двойные позитивные клетки (CD4+CD8+), а при
выходе из тимуса — одинарные позитивные Т-лимфоциты (CD4+CD8- или
CD4-CD8+). Один из важнейших процессов, происходящих в тимусе, — диф-
ференцировка Т-клеток и формирование CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, которые
при выходе на периферию способны распознавать антиген Субпопуляции T-лимфоцитов. T-хелперы (TH от *helper* — помощник) имеют T-клеточный рецептор (TCR) и корецептор CD4, которые участвуют в распознавании комплекса антигенный пептид + MHC II класса антигенпред-
ставляющих клеток (рис. 9.22). Функция Т-хелперов — продукция цитокинов в результате взаимодействия с антигенпредставляющей клеткой. Выброс цито-
кинов приводит к активации всех окружающих клеток.

*Наивные T-хелперы*, или нулевые (TH0), под действием различных факторов
дифференцируются на TH1, TH2, фолликулярные Т-хелперы (ТFH), TH17 и TReg.
 *TH1-лимфоциты* отвечают за стимуляцию клеточного иммунитета; участву-
ют в иммунном воспалении по типу ГЗТ, продуцируя IFN-J и активируя макро-
фаги. TH1-ответ стимулируется внутриклеточными возбудителями (вирусами, микобактериями, некоторыми грибами и простейшими). Он усиливается под влиянием IL-12, выделяемого макрофагами, и IFN-J, продуцируемого NK-клет-
ками. TH1-лимфоциты продуцируют так называемые TH1-цитокины, включая IL-2, IFN-J и ФНО-E.

*TH2-лимфоциты* отвечают за развитие гуморального иммунитета, стиму-
лируя антителообразование В-лимфоцитами. TH2-ответ стимулируется вне-
клеточными бактериями и паразитами. Он усиливается под влиянием IL-4.
TH2-лимфоциты продуцируют так называемые TH2-цитокины, включая IL-4,
IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13. TH1 и TH2 оказывают друг на друга супрессирующее
действие: TH1, продуцируя IFN-J, угнетает TH2, а последний, образуя IL-4, угне-
тает TH1 (рис. 9.23).

*TReg-лимфоциты* могут угнетать TH1 и TH2 и другие клетки, участвуя в нега-
тивной регуляции иммунного ответа (см. ниже — «Регуляторные T-лимфоциты»).
 *TH17-лимфоциты* продуцируют в основном IL-17 (см. рис. 9.23), поэтому они известны как TH17-лимфоциты. Эти мощные воспалительные клетки продуциру- ют IL-17, IL-6, IL-21, IL-22 и ФНО-D, участвуя в защите против внеклеточных бактерий, активируя, привлекая нейтрофилы. Они направляют TH1-лимфоциты к месту размножения внутриклеточных бактерий, что сопровождается воспале-
нием. Они также активно участвуют в аутоиммунных нарушениях, например при псориазе, способствуя гиперпролиферации кератиноцитов.

*Регуляторные T-лимфоциты* (*TReg*) играют важную роль в негативной ре-
гуляции иммунного ответа, используя несколько механизмов для подавления
активации и пролиферации T-лимфоцитов. TReg-лимфоциты модулируют функ-
ции АПК, ингибируя их созревание и блокируя экспрессию на поверхности кле-
ток молекул MHC и костимулирующих молекул (CD80 и CD86), ослабляя та-
ким образом взаимодействия между АПК и T-лимфоцитами. TReg-лимфоциты
могут оказывать цитотоксические эффекты на мишени (на T-лимфоциты и на
АПК) через секрецию гранзимов и перфоринов, а также подавляют активацию
и пролиферацию T-лимфоцитов через секрецию ингибирующих цитокинов, на-
пример ТФР-E, интерлейкинов (IL-10 и IL-35). Супрессорные функции регу-
ляторных T-лимфоцитов обеспечиваются также поверхностной супрессорной
молекулой CTLA-4 (cytotoxite T-lymphocyte-associated antigen 4) Различают естественные регуляторные T-лимфоциты и индуцируемые
(адаптивные) регуляторные T-лимфоциты — Tr1-лимфоциты и др.
 *Естественные регуляторные T-лимфоциты* — nTReg-клетки (Natural regu-
latory T-cells) экспрессируют на своей поверхности молекулы CD25, а вну-
три содержат большое количество белка FOXP3 (forkhead box P3 — репрес-
сор транскрипции), обеспечивающего основные супрессорные свойства. Эти клетки стали обозначать как Foxp3+ T-лимфоциты, или CD4+CD25+Foxp3+

TReg-лимфоциты, т.е. CD4+CD25+-лимфоциты с высоким уровнем экспрессии
CD25 (СD4+CD25hi-клетки). В норме эти клетки составляют до 10% лимфоци-

тов периферической крови. Они синтезируют супрессорные цитокины IL-10
и ТФР-E, а подавление ими T-клеточного ответа осуществляется при контакте
с клетками независимо от продукции цитокинов. Естественные TReg-лимфоци-
ты направлены против аутоспецифических Т-лимфоцитов для поддержания
иммунологической толерантности к собственным антигенам и предотвращения
аутоагрессии. Кроме того, они подавляют функции других клеток (ДК, моно-
цитов/макрофагов, NK, JG-Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов), что поддерживает
периферическую толерантность.

*Индуцируемые регуляторные T-лимфоциты* образуются при участии антиге-
на на периферии от наивных CD4+CD25- или CD8+CD25- T-лимфоцитов под
влиянием полузрелых дендритных клеток, IL-10, ТФР-E и, возможно, IFN-D.
Полузрелые дендритные клетки имеют промежуточный фенотип с низкими
уровнями экспрессии CD40 и продукции IL-12, но с высоким уровнем секре-
ции IL-10. Индуцибельная популяция регуляторных T-лимфоцитов включает
различные подтипы CD4+ T-лимфоцитов (индуцированные TReg — TR1 и TR2;
последние обозначались ранее как TH3).

*Цитотоксические T-лимфоциты* (ЦТЛ) имеют T-клеточный рецептор
(TCR) и корецептор CD8, которые участвуют в распознавании комплекса
антигенный пептид+MHC I класса (рис. 9.24) на клетке-мишени. Распоз-
навание антигена-пептида усиливается дополнительным сигналом в виде
IL-2 от TH1-лимфоцита, что вызывает пролиферацию ЦТЛ с образованием
антигенспецифического клонацитотоксических T-лимфоцитов. Далее ЦТЛ
выбрасывают из гранул цитотоксические белки перфорины и гранзимы (се-
риновые протеазы). Перфорины, встраиваясь в мембрану клетки-мишени,
образуют поры, которые способствуют проникновению гранзимов. Гранзи-
мы запускают процесс апоптоза клетки-мишени. Клетка-мишень, имеющая
Fas-рецептор (CD95, содержит домен смерти), направляется на апоптоз в ре-
зультате взаимодействия с Fas-лигандом (FasL) цитотоксического T-лимфо-
цита (см. рис. 9.24).

*NKT-лимфоциты*, *или NKT-клетки* (естественные киллерные T-клетки,
natural killer T-cells) рассматривают как высококонсервативную отдельную
субпопуляцию Т-лимфоцитов, которые экспрессируют особый Т-клеточный
рецептор. Одна из основных функций NKT-клеток — цитотоксичность, опосре-
дованная через рецепторы. В основном NKT-клетки локализуются в тимусе, се-
лезенке, печени, костном мозге. NKT-клетки могут мигрировать в зону воспале-
ния. Среди функций NKT-клеток можно выделить секрецию IFN-J (индукция
цитотоксичности), активацию неспецифической цитотоксичности NK-клеток
и макрофагов. Подобно естественным киллерам, NKT-клетки могут оказывать
неспецифическое цитотоксическое действие на опухолевые и инфицированные
вирусами клетки. Активация NKT-клеток происходит через такие же KIR-ре-
цепторы, что и у естественных киллеров. NKT-клетки являются регулятор-
ными клетками, стимулируя или подавляя отдельные звенья адаптивного им-
мунного ответа; с помощью IFN-J, IL-4 и IL-13 они влияют на баланс TH1/TH2.

 **. Гуморальный иммунный ответ (антителообразование)**

 Основой гуморального (от лат. *humor* — жидкость) адаптивного иммунного ответа служит активация B-лимфоцитов и их дифференцировка в антитело-
образующие плазматические клетки — плазмоциты. B-лимфоцит играет роль антигенпредставляющей и антителообразующей клетки.

*9.3.2.2.1. Субпопуляции В-лимфоцитов*

Основной функцией В-лимфоцитов (плазматических клеток) является выра-
ботка иммуноглобулиновых молекул — антител. На поверхности В-лимфоцитов
присутствует В-клеточный рецептор (В-cell receptor — BCR), представлен-
ный комплексом мономера иммуноглобулина M (IgM) и молекул CD79a
(IgD) и CD79b (IgE), с которых происходит передача сигнала внутрь клетки
(рис. 9.25). В отличие от TCR BCR может распознавать антигены в нативном
(неизмененном) 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. В костном моз-
ге происходит дифференцировка В-лимфоцитов по схеме: стволовая клетка o
про-В-клетка o пре-В-клетка o незрелая В-клетка o зрелый наивный В-лим-
фоцит, выходящий из костного мозга. Важные процессы, которые протекают
в костном мозге, — формирование В-клеточного рецептора, а также негативная
и позитивная селекция (элиминация аутореактивных клонов, т.е. удаляются
клоны В-лимфоцитов, связавшие белки собственных тканей). Созревшие наи-
вные В-лимфоциты покидают костный мозг (см. рис. 9.21) и рециркулируют
по периферическим лимфоидным органам. При антигензависимой дифферен-
цировке происходит пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов в плаз-
матические клетки (плазмоциты). Встречая антиген, В-лимфоциты исполня-
ют роль антигенпредставляющей клетки, взаимодействующей с T-хелпером.
В-лимфоциты получают антиген при его рецептор-опосредованном поглоще-

нии или от *фолликулярных дендритных клеток*, несущих иммунные ком-
плексы антиген-антитело-комплемент (C3d).

B-лимфоцит играет роль антигенпредставляющей и антителообразующей
клетки: BCR распознает антиген, а клетка поглощает его (рис. 9.26). После
встраивания поглощенного антигена в MHC II класса B-лимфоцит выставляет
образовавшийся комплекс на поверхность и представляет его наивному T-хел-
перу (TH0) — предшественнику TH2. TH2 взаимодействует своим рецептором
(TCR) и корецептором CD4 с комплексом антиген/MHC II класса B-лимфо-
цита. Кроме этого комплекса на поверхности T- и B-лимфоцитов взаимодей-
ствуют дополнительные пары молекул, необходимые для взаимной активации
(CD40+CD40L, CD80/86+CD28 и молекулы адгезии). Так, TH2-хелперы экс-
прессируют CD40-лиганд (CD40L). Последний связывается с CD40 на B-лим-
фоците, и клетки активируются образовавшимся комплексом CD40+CD40L.
Этот процесс важен для переключения синтеза иммуноглобулинов на другие
изотипы (классы). Происходит пролиферация B-лимфоцитов. Под влиянием
интерлейкинов (IL-4, 5, 6, 10 и др.), образуемых TH2, происходит переключе-
ние иммуноглобулиновых генов B-лимфоцитов, которые синтезируют иммуно-
глобулины различных классов. Ростовыми факторами для TH2 являются IL-2
и IL-4. В продукции IgG1 и IgG3 участвуют цитокины, продуцируемые TH1.

В-лимфоциты могут активироваться и без T-хелперов (Т-независимая акти-
вация); секретируемые иммуноглобулины относятся в основном к IgM. Т-не-
зависимые антигены имеют множественные повторяющиеся эпитопы. Они на прямую активируют В-лимфоциты в результате перекрестного связывания их рецепторов.

B1-лимфоциты и BMZ-лимфоциты. Указанная схема (см. рис. 9.26) харак-
терна для главной популяции B-лимфоцитов, обозначаемых как B2-лимфоциты.
Другая популяция B-лимфоцитов, обозначаемая B1, продуцирует нормальные,
или естественные, антитела (в основном IgM) и располагается в перитонеаль-
ной и плевральной полостях (небольшое количество их находится в селезенке
и лимфатических узлах). Она представлена двумя разновидностями: B1a (CD5+)
и B1b (CD5-).

B-лимфоциты маргинальных зон периартериальных муфт селезенки полу-
чили название BMZ-лимфоцитов. Они продуцируют антитела как против про-
дуктов распада клеток организма, так и против микробных антигенов. BMZ-лим-
фоциты быстро (через сутки) запускают синтез перекрестно реагирующих противомикробных IgM. Пусковым моментом их активации является взаимо-
действие антигенов (в том числе микробов-комменсалов кишечника) с сигналь-
ными рецепторами (TLR), но не с BCR

 Иммуноглобулины (Ig, Immunoglobulin) — антитела, продуцируемые B-лимфоцитами (плазматическими клетками) и состоящие из пяти клас-
сов 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 H-цепей (от heavy chains) с высокой молекулярной массой и двух идентичных легких L-цепей (от light chains) с низкой молеку-
лярной массой, связанных дисульфидной связью (рис. 9.27). Эти цепи образуют Y-подобную структуру и имеют константные (С) и вариабельные (V) участки, или домены — компактные вторичные структуры, скрепленные дисульфидной связью. V-домены входят в антигенраспознающий центр антитела.

 *Легкие L-цепи* (каппа — N или лямбда — O) одинаковые у всех классов им-
муноглобулинов; содержат около 200 аминокислотных остатков, а *тяжелые*
*H-цепи* — разные (J, μ, D, G, H); содержат около 550 аминокислотных остатков.
По типу тяжелой цепи различают пять классов (изотипов) иммуноглобулинов

(Ig): IgG, IgM, IgA, IgD, IgE (рис. 9.28). Мономеры, образующие IgM и IgA, свя-
заны 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 ан-
тигенсвязывающих фрагмента: Fab-фрагмент (антигенсвязывающий фраг-

мент, Fragment antigen binding) и Fc-фрагмент, способный к кристаллизации (Fragment cristallizable):

x Fab-фрагмент имееточень изменчивый *антигенсвязывающий участок*
 (активный центр антител в вариабельном V-домене), образованный гипер-
 вариабельными участками\* H- и L-цепей, которые связывают эпитопы ан-
 тигена. Это позволяет иммунной системе распознавать самые разнообраз-
 ные антигены;

x Fc-фрагмент связывает комплемент (при образовании комплекса анти-
 ген-антитело), взаимодействует с Fc-рецепторами мембран клеток, с ком-
 понентами комплемента, а также участвует в переносе IgG через плаценту
 (плацентарный иммунитет).

Компактные вторичные структуры, структуры антител, скрепленные ди-
сульфидной связью, называются доменами. Так, в IgG различают вариабель-
ные V-домены легких (VL) и тяжелых (VH) цепей, расположенные в N-кон-
цевой части Fab-фрагмента; C-домены константных (постоянных по составу)
участков легких цепей (CL) и C-домены константных участков тяжелых цепей
(CH1, CH2, CH3). В CH2-домене находится комплементсвязывающий участок,
участвующий в классическом пути активации комплемента (см. рис. 9.18).

Между CH1- и CH2-доменами IgG расположен шарнирный участок антитела, включающий остатки пролина, что позволяет менять угол наклона Fab-фрагмен-
тов; антитело может приобретать Y- или T-образную форму. Шарнирный уча-
сток делает молекулу IgG гибкой; Fab- и Fc-фрагменты могут вращаться отно-
сительно друг друга, что важно для функционирования IgG.

Классы иммуноглобулинов. По структурным и антигенным различиям
H-цепей (J, μ, D, G, H) выделяют пять классов иммуноглобулинов, определяемых
в сыворотке крови человека: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Количественное содержа-
ние иммуноглобулинов — важный показатель оценки гуморального иммунитета.

*IgG* составляет около 75% антител сыворотки крови и представлен четырь-
мя подклассами (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). IgG — мономер, молекулярная масса
146-170 кДа. Его Fab-фрагмент имеет два эпитопсвязывающих участка, поэто-
му IgG может связать две одинаковые молекулы антигена, участвуя таким об-
разом в нейтрализации антигена и в реакции агглютинации. Fc-фрагмент IgG1
и IgG3 участвует в классическом пути активации комплемента. Кроме этого,
Fc-фрагмент IgG может связываться с макрофагом, нейтрофилом и NK. IgG —
единственное антитело, которое передается через плаценту, участвуя в плацен-
тарном иммунитете и защищая новорожденного в первые 3-4 нед. после рожде-
ния. Он преобладает при вторичном иммунном ответе.

*IgM* составляет около 10% антител сыворотки крови; состоит из пяти мо-
номеров (пентамер, имеет 10 эпитопсвязывающих участков), объединенных соединительной J-цепью. Молекулярная масса 970 кДа. IgM первым выраба-
тывается при инфицировании (маркер острой инфекции), преобладает при первичном иммунном ответе; участвует в классическом пути активации ком-
племента и в реакции агглютинации. Мономеры IgM имеются на поверхности B-лимфоцита в виде мембранного Ig (BCR).

*IgA сывороточный* составляет около 15% антител сыворотки крови; пред-
ставлен двумя подклассами — IgA1 и IgA2. *Секреторный IgA* (sIgA) — ди-
мер с соединяющей J-цепью. При переносе IgA через эпителий на поверхность
слизистой оболочки к нему присоединяется внеклеточный участок рецептора
полимерных Ig (pIgR). Затем комплекс pIgR-IgA поглощается, и эндосомы,
содержащие комплекс, перемещаются к апикальной мембране эпителиоцита
для экзоцитоза. При экзоцитозе внеклеточная часть pIgR протеолитически от-
резается эндопептидазой и выпускается из клетки в виде секреторного компо-
нента, связанного с IgA. Секреторный компонент защищает sIgA от разруше-
ния ферментами слизистых оболочек. sIgA участвует в местном (мукозальном)
иммунитете; находится, кроме слизистой оболочки, в слюне, слезах, молозиве
и грудном молоке, блокируя микробы, препятствуя их подвижности и адгезии
к эпителиоцитам.

*IgD* составляет менее 0,1% антител сыворотки крови; мономер, имеет два
эпитопсвязывающих участка. Находится на поверхности B-лимфоцита (наряду
с мономером IgM) в виде mIg, контролируя его активацию и супрессию.

*IgE* составляет менее 0,01% антител сыворотки крови, имеет два эпитопсвя-
зывающих 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, точнее, реакцию I типа по Джеллу и Кумбсу).

Нормальные антитела. В отличие от главной популяции B-лимфоцитов,
продуцирующих вышеописанные специфические антитела и обозначаемых
как B2-лимфоциты, другая популяция B-лимфоцитов, обозначаемая как B1,
продуцирует нормальные, или естественные, антитела (в основном IgM).
Нормальные антитела образуются вне зависимости от введения в организм
антигена. К ним относятся D- и E-аллоантитела (это IgM) против A- и B-ал-
лоантигенов эритроцитов. Нормальные антитела имеют различную специ-
фичность и направлены как против продуктов распада клеток организма, так
и против разнообразных микробов, вызывая неспецифическую нейтрализа-
цию их антигенов.

Свойства антител. Антитела нейтрализуют антигены, усиливают фагоци-
тоз, участвуют в активации комплемента (IgM, IgG) и в реакциях антиген-ан-
титело, входят в состав рецепторов B-лимфоцитов (IgM, IgD). Они отличаются
по аффинности, авидности, каталитическим и антигенным свойствам.

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

*Авидность* антител (от лат. *avidity* — жадный) — прочность связи антитела с антигеном и количество связанного 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 реак-
ции агглютинации и называются *полными антителами* в отличие от *неполных антител*, одновалентных (блокирующих), у которых функционально «работа-
ет» только один антигенсвязывающий центр.

*Абзимы* (от англ. *adzymes* — от antibody (ab) + enzymes) представляют со-
бой своеобразные антитела-ферменты, которые специфически связываются
с антигеном, вызывая его деструкцию. Абзимы являются биокатализаторами
ферментативных реакций. Они катализируют многие эстеразные и оксидазные
реакции. Известны абзимы протеазы, ДНКазы, РНКазы. Кроме этого, абзимы
могут катализировать другие процессы, не имеющие ферментативных аналогов.

*Антигенные свойства антител.* Различают изотипические, идиотипиче-
ские и аллотипические детерминанты антител.

x *Изотип антител* определяется C-доменами тяжелых цепей, по антиген-
 ным свойствам которых различают классы и подклассы иммуноглобули-
 нов (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, IgE); выявляется с по-
 мощью антисыворотки против Fc-фрагментов тяжелых цепей в реакции
 радиальной иммунодиффузии или ИФА.

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

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

Моноклональные антитела являются однородными и высокоспецифичны-
ми. Их продуцирует гибридома — популяция гибридной клетки, полученной
слиянием антителообразующей клетки определенной специфичности с «бес-
смертной» опухолевой клеткой миеломы, не образующей антител. Например,
спленоциты мыши, иммунизированной антигеном, сливают (в среде полиэ-
тиленгликоля) с клетками мышиной миеломы, в результате чего появляется
гибридома. Затем отобранные селекцией и размноженные B-лимфоциты ги-
бридомного клона культивируют или прививают в брюшную полость мыши
с асцитной опухолью, где в экссудате брюшной полости появляются монокло-
нальные антитела одной специфичности. Моноклональные антитела широко
используются в клинико-диагностической практике. При терапии рака и ауто- иммунных заболеваний, например ревматоидного артрита, также применяют химерные моноклональные антитела.

*Химерные моноклональные антитела* состоят из вариабельной области Fab-фрагмента мышиных моноклональных антител против определенного ан-
тигена и фрагмента IgG-антител человека.

*Гуманизированные моноклональные антитела* получают соединением генных участков гипервариабельных областей (CDR) иммуноглобулина крысы с генами иммуноглобулина человека. Гуманизированные моноклональные ан-
титела (даклизумаб и базиликсимаб) к рецептору IL-2 применяют в трансплан-
тологии для блокирования активации T-лимфоцитов.

Генетика антителообразования. По наследству передается всего около 120
структурных генов (зародышевые гены), отвечающих за структуру иммуногло-
булинов. Эти гены кодируют только определенные участки молекулы иммуно-
глобулина. Фрагменты генов иммуноглобулинов разбросаны во многих экзем-
плярах по хромосоме. В ходе развития плазматической клетки они собираются
в различных сочетаниях, образуя миллионы вариантов непрерывного функци-
онирующего гена. В каждом B-лимфоците происходит особая рекомбинация
ДНК из сегментов зародышевых генов. Рекомбинация ДНК происходит с помо-
щью уникальных ферментов лимфоцитов — рекомбиназ, ответственных за рас-
щепление и воссоединение ДНК, вовлеченных в реаранжировку (перестройку).

Феномен объединения сегментов ДНК, кодирующих компоненты мо-
лекулы иммуноглобулинов, открыл в 1976 г. С. Тонегава с сотр. (Нобе-
левская премия 1987 г.). Многообразие иммуноглобулинов (антител) ос-
новано на явлениях рекомбинации ДНК, неточности связи полученных
сегментов (добавление лишних нуклеотидов) и гипермутации V-генов
иммуноглобулинов.

*Гены*, *кодирующие тяжелые* (*H*) *цепи иммуноглобулинов*, расположены на
14-й хромосоме. В зародышевой конфигурации (*germline configuration*) незрелых
клеток эти гены локализуются в четырех областях: V (*variable* — вариабельность),
D (*diversity* — разнообразие), J (*joining* — соединяющий) и C (*constant* — констант-
ный). Имеется около 50 сегментов V-генов, около 30 сегментов D-генов и шесть
сегментов J-генов, кодирующих тяжелую цепь иммуноглобулина человека. Кро-
ме этого, константная область тяжелой цепи детерминируется девятью C-гена-
ми: μ — для IgM, J1 — для IgG1, J2 — для IgG2 и т.д. В процессе созревания D-ген
связывается с J-геном (D-J-реаранжировка) через делецию части ДНК между
ними. Молекулы мРНК транскрибируются с DJ-последовательности и с гена
для молекулы (Cμ) константной области IgM. Далее синтезируется DJ-Cμ-белок.
При дальнейшем созревании последовательности V-гена перестраиваются та-
ким образом, что V-ген (вместе с сопутствующим L-сегментом) переносится
рядом с перестроенным DJ-геном (V-DJ-реаранжировка). Транскрибируется

VDJCμ-мРНК и синтезируется VDJCμ-белок. Расщепление ферментами ли-
дерного (L) сигнального белка L-последовательности приводит к образованию
тяжелой (μ) цепи IgM. Процесс реаранжировки известен как соматическая ре-
комбинация; он может происходить даже в отсутствии антигена для создания
репертуара молекул потенциального антитела (рецептор антигена). В ходе со-
матической рекомбинации при транскрипции генов и при сплайсинге (выре-
зании некодирующего участка нуклеиновой кислоты, расположенного между
кодирующими участками — экзонами) происходит утрата отдельных участков
нуклеиновых кислот. При сплайсинге молекула РНК вместе с интронами теряет
большую часть «лишних» генов.

*Гены легких* (NиO) *цепей иммуноглобулинов.* Гены для легких N-цепей на-
ходятся на 2-й хромосоме. Около 40 функционально активных V-генов кодиру-
ют аминокислоты вариабельной области легкой цепи; пять J-генов кодируют до-
полнительные аминокислоты. V-гены переносятся рядом с J-генами в процессе
реаранжировки ДНК. Далее мРНК транскрибируется с DJ-последовательности
вместе с последовательностью для константной области легких N-цепей (CN).
При этом белок, кодируемый L-последовательностью, отщепляется.

Гены для легких O-цепей находятся на 22-й хромосоме. Здесь также имеется множество генов константной области и J-последовательностей непосредствен-
но перед C-генами.

*Переключение классов иммуноглобулинов.* Зрелые B-лимфоциты пер-
выми синтезируют IgM. Впоследствии перестроенные VDJ-последовательно-
сти соединяются с другими смежными C-генами. Каждому C-гену (кроме CG)
предшествует так называемая последовательность переключения S (от англ.
*switching* — переключение), контролирующая процесс перестройки, рекомби-
нируя с другими S-последовательностями из-за высокого уровня гомологии.
Например, если B-лимфоцит вместо IgM образует IgG1, то вырезаются Cμ,
CG и CJ3, расположенные между VDJ-последовательностью и новым C-геном.
При этом Cμ-последовательность и другие, расположенные между VDJ-после-
довательностью и новым C-геном удаляются.

**Клетки врожденного иммунитета**

Клетками врожденного иммунитета являются моноциты, макрофаги, дендрит-
ные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, тромбо-
циты, естественные киллеры (NK), а также NKT-, TJG- и B1-лимфоциты (см.
рис. 9.10), а также вспомогательные клетки — эпителиоциты, эндотелиоциты,
кератиноциты и др. Можно выделить следующие функции
фагоцитов, в том числе макрофагов: фагоцитоз — основная функция; продукция
эффекторных молекул (цитокинов, компонентов комплемента, антимикробных
пептидов); хемотаксис; синтез оксида азота и перекисных радикалов кислоро-
да; бактерицидное действие; презентация антигена (антигенпредставляющими
клетками).

Макрофаги и моноциты. Моноциты и тканевые макрофаги объединяют
в систему мононуклеарных фагоцитов, которые участвуют в развитии воспа-
лительных реакций, совместно с нейтрофилами являются основными фаго-

цитарными клетками. Предшественниками макрофагов являются моноциты.
Поступая из кровотока в ткань, моноциты формируют популяцию *тканевых*
*макрофагов*: макрофаги соединительной ткани (гистиоциты), звездчатые
клетки печени (купферовские клетки); остеокласты костной ткани, альвео-
лярные, плевральные и перитонеальные макрофаги, а также микроглия ЦНС,
синовиальные клетки (тип А) и др. Макрофаги фагоцитируют микробы и/или
компоненты разрушенных клеток и разлагают их с помощью ферментов и ток-
сических кислородных радикалов. Помимо прочего, макрофаги являются про-
дуцентами провоспалительных цитокинов, интерферонов, хемокинов и других
эффекторных молекул.

Среди многочисленных рецепторов макрофагов и моноцитов выделяют ре-
цепторы-мусорщики (*scavenger*-рецепторы), маннозные рецепторы (связывают
компоненты микроорганизмов и поврежденных клеток) и TLR (активируют
выработку эффекторных молекул). Важную роль во взаимодействии макрофа-
гов и моноцитов с другими клетками и компонентами межклеточного матрикса
играют адгезивные молекулы (интегрины). Активация макрофагов характери-
зуется усилением выработки активных форм кислорода (перекись водорода,
супероксиданион O2-, гидроксильный радикал ОH-, гипохлорид OCl-, синглет-
ный кислород), генерацией окида азота, изменением активности ряда фермен-
тов, повышением фагоцитарной активности, увеличением синтеза цитокинов
и молекул, участвующих в презентации антигена Т-лимфоцитам.

Макрофаги продуцируют такие эффекторные молекулы (цитокины), как фактор некроза опухоли (ФНО-D), интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18), интерфероны (IFN-D, IFN-E) и др. ФНО-D — основной продукт макрофагов, нейтрофилов и естественных киллеров. В норме концентрация циркулирующе-
го ФНО-D обычно очень низка, однако она резко возрастает при заболевани-
ях вирусной и бактериальной этиологии. IL-12, продуцирумый макрофагами, стимулирует цитотоксичность макрофагов, индуцирует выработку IFN-J цито-
токсическими Т-лимфоцитами и естественными киллерами, участвует в диф-
ференцировке наивных T-хелперов (CD4+Th0).

Выделяют два варианта макрофагов: М1- и М2-макрофаги, которые нахо-
дятся в состоянии баланса. Реакции воспаления, выработка эффекторных мо-
лекул и другие функции, которые были рассмотрены выше, связаны в основном
с М1-макрофагами. Известна также альтернативная активация М2-макрофагов,
которые участвуют в реакциях супрессии (угнетения) иммунных механизмов
через выработку противовоспалительных цитокинов (IL-10, ТФР-E) и других
факторов. Таким образом, в организме в норме существует некоторый баланс
М1- и М2-макрофагов (рис. 9.12). При гиперактивации М1 или М2 происходит
смещение баланса в сторону гипервоспаления или иммуносупрессии соответ-
ственно.

Нейтрофилы (или полиморфно-ядерные лейкоциты) в основном цирку-
лируют в крови, но могут мигрировать в ткани под действием хемокинов. Ней-

трофилы составляют 60-75% общего количества лейкоцитов. Они являются
потенциальными киллерами, которые содержат различные варианты гранул
с эффекторными молекулами. Существует два типа гранул нейтрофилов: пер-
вичные (азурофильные) и вторичные (специфические).

Нейтрофилы, как и большинство лейкоцитов, циркулируют в кровотоке
и при развитии воспалительных реакций начинают мигрировать в ткани. Этот
процесс можно разделить на несколько этапов: роллинг (перекатывание ней-
трофила по клеткам эндотелия при участии селектинов), захват (взаимодей-
ствие L-селектина нейтрофила с молекулой CD34), адгезию (взаимодействие
с эндотелиоцитами, синтез E2-интегринов нейтрофилами), диапедез (выхожде-
ние форменных элементов крови через неповрежденные стенки сосудов) и про-
никновение нейтрофилов в ткани под действием хемокинов

Эозинофилы высвобождают различные медиаторы, включая лейкотриены, тромбоксан А2, тромбоцитактивирующий фактор, радикалы кислорода, а так-
же белки (большой щелочной белок и эозинофильный катионный белок), ток-
сичные для эпителия бронхов. Пребывая в крови до 18 ч, они затем мигрируют в ткани, в которых находятся в течение 10-12 сут. Эозинофилы участвуют в ал-
лергии и в уничтожении гельминтов.

Базофилы — гранулоциты крови; поддерживают хроническую аллергию,
выделяя тромбоцитактивирующий фактор, повышающий проницаемость сосу-

цитокины, в том числе участвующие в аллергии.

Тучные клетки локализованы в коже и слизистых оболочках. Они содержат гранулы с гистамином, лейкотриенами, простагландином D2 и интерлейкина-
ми; синтезируют протеазы (триптазы и химазы); поддерживают тонус гладких мышц, перистальтику ЖКТ, выделение слизистых секретов; участвуют в коагу-
ляции крови, иммунном ответе, в аллергии.

Тромбоциты участвуют в остановке кровотечения в участках повреждения
сосудов, в воспалении и репарации тканей. Активированные тромбоциты уча-
ствуют в разрушении бактерий и могут взаимодействовать с разными клетками,
включая лейкоциты. Активированные тромбоциты продуцируют селектины,
тромбоксан А2, серотонин, провоспалительные цитокины (IL-1E) и хемокины.
Тромбоксан А2 вызывает сокращение гладкомышечных клеток сосуда, что спо-
собствует остановке кровотечения.

NK-клетки (natural killer, естественные киллеры) относятся к клеткам
врожденного иммунитета, которые специализируются на уничтожении виру-
синфицированных, опухолевых клеток, а также клеток с внутриклеточными
паразитами. Данные клетки называются «естественными», поскольку они не
нуждаются в дополнительной стимуляции для распознавания и активации.
NK-клетки относятся к большим гранулярным лимфоцитам, которые разви-
ваются из лимфоидного предшественника. Они не экспрессируют на поверх-
ности маркеров, характерных для Т-лимфоцитов (Т-клеточный рецептор), но
имеют такие маркеры, как CD16+, CD56+ и CD94+. NK-клетки определяются
в крови и составляют 10-12% от общего числа лимфоцитов. Взаимодействие
NK-клетки с клеткой-мишенью может происходить по двум направлениям:
непосредственный межклеточный контакт и антитело-опосредованное воздей-
ствие.

Антитело-опосредованное взаимодействие клеток обусловлено наличием
Fc-рецепторов на поверхности NK-клетки, которые связываются с комплексом
IgG-антиген (в качестве антигена может выступать компонент клетки-мише-
ни). Этот процесс (см. рис. 9.14, *в*) получил название антителозависимая кле-
точно-опосредованная цитотоксичность, АЗКЦ (antibody-dependent cell-
mediated cytotoxity).

Дендритные клетки — отростчатые, ветвистые клетки (*dendron* — дерево),
основные представители антигенпредставляющих клеток. Незрелые дендрит-
ные клетки имеют выросты, отростки, а зрелые — форму вуалевидных клеток.
Мигрируя в участки внедрения микробов, опухолевого роста или поврежден-
ной ткани, незрелые дендритные клетки вступают в контакт с антигеном и по-
сле его поглощения начинают созревать. Зрелые дендритные клетки мигрируют
в T-клеточные зоны регионарных лимфатических узлов (см. рис. 9.3) или белой
пульпы селезенки, формируя пул антигенпредставляющих дендритных кле-
ток, активирующих наивные T-лимфоциты должны пройти стадию заключительного созревания, необходимую для их ак-
тивации, чтобы стать полностью иммунногенными

Дендритные клетки человека делятся по крайней мере на четыре типа: кро-
вяные моноцитарные CD14+, кожные, интерстициальные и клетки Лангерганса, плазмоцитоидные дендритные клетки.

*Кровяные моноцитарные дендритные клетки* происходят из CD14+-мо-
ноцитов, которые дифференцируются и приобретают следующие молекулы (маркеры): CD14+CD11+, CD83++, HLA-DR.

*Плазмоцитоидные дендритные клетки* обнаруживаются в крови, лим-
фатических узлах, селезенке и тимусе; имеют более сглаженную поверхность и вырабатывают более низкие уровни MHC, костимулирующих молекул, чем обычные дендритные клетки. Распознав антиген, плазмоцитоидные дендрит-
ные клетки активно продуцируют интерферон I типа (IFN-D и IFN-E), являют-
ся основными продуцентами IFN-D.

*Кожные* (*дермальные*) и *интерстициальные дендритные клетки* рас-
пределяются по телу в те зоны, где иммунная система столкнулась с антигеном
изначально, т.е. в эпителии кожи и слизистой, а обычные дендритные клетки ло-
кализуются в субэпидермальных тканях дермы кожи и в интерстиции органов.

*Клетки Лангерганса* человека находятся в коже. Они не вырабатывают
CD11b и не экспрессируют CD1, обнаруженный на моноцитарных дендритных
клетках.