

Лекция 6

Приобретенный (специфический) иммунитет. Антигены, их виды. Антигены микроорганизмов. Антигены организма человека. Иммунная система человека, органы и ткани иммунной системы, иммунокомпетентные клетки.

План лекции:

1. Понятие о приобретенном (специфическом) иммунитете и его видах.
2. Естественный и искусственный, активный и пассивный иммунитет
3. Антигены, их характеристика: чужеродность, антигенность, иммуногенность и специфичность антигенов
4. Классификация антигенов:
 - по происхождению,
 - по природе,
 - по молекулярной структуре,
 - по степени иммуногенности,
 - по степени чужеродности,
 - по направленности активации
5. Антигены бактерий: соматический, жгутиковый, капсульный, токсины, ферменты. Протективные антигены.
6. Антигены вирусов: сердцевинные и поверхностные.
7. Антигены организма человека.
8. Антигены групп крови.
9. Антигены гистосовместимости, их биологическая роль.
10. CD-антигены.
11. Иммунная система организма.
12. Центральные и периферические органы иммунной системы.
13. Иммунокомпетентные клетки, их роль в иммунном ответе
 - Т-лимфоциты, их субпопуляции и функции
 - В-лимфоциты, их субпопуляции и функции
 - естественные киллеры
14. Другие клетки иммунной системы (макрофаги, дендритные клетки, эозинофилы, тучные клетки).
15. Регуляторные, эффекторные и антигенпредставляющие клетки

Иммунитет (от лат. *immunitas* — освобождение, избавление от чего-либо) — 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 антигену чувствительного к нему организма человека и животных, приобретаемая в процессе онтогенеза в результате взаимодействия организма с этим антигеном, например при инфицировании или вакцинации.

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

Адаптивный иммунитет может быть *активным* (формируется в результате перенесенной инфекции или вакцинации) и *пассивным*, который приобретается при введении препаратов иммунных сывороток или иммуноглобулинов, содержащих антитела (рис. 9.11). У новорожденных имеется *пассивный трансплацентарный* (плацентарный) иммунитет, сформированный в результате передачи IgG-антител плоду через плаценту. Различают также *стерильный* (поддерживается в отсутствии антигенов возбудителя) и *нестерильный иммунитет* (сопровождается присутствием возбудителя, например при туберкулезе).

По другой классификации иммунитет можно разделить на противоопухолевый, трансплантационный, противои инфекционный и др. Противои инфекционный иммунитет можно охарактеризовать как иммунные механизмы, развивающиеся в ответ на проникновение инфекционного патогена — вируса (противовирусный), гриба (противогрибковый), бактерии (противобактериальный) или простейшего (противопротозойный).

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).

Антиген, который не вызывает иммунного ответа, но может взаимодействовать 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 полимером-носителем.

Теоретически 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. В ряде случаев антигены могут образовываться в собственном организме при структурных изменениях уже синтезированных молекул при биодеградациии, нарушении их нормального биосинтеза, в результате генетической мутации и др. Кроме того, антигены могут быть получены искусственно в результате научной или производственной деятельности человека, в том числе путем направленного химического синтеза, — синтетические антигены. Однако в любом случае молекулу антигена будет отличать генетическая чужеродность по отношению к макроорганизму. Антигены могут прони-

коть 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.

Учение об антигенах является ключевым для понимания основ молекулярно-генетических механизмов иммунной защиты макроорганизма, а также принципов иммунотерапии и иммунопрофилактики. 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. Вместе с тем некоторые антигены, называемые толерогенами, не вызывают иммунного ответа (см. разд. 9.5).

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, системная 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 антигенами другого микроба или макроорганизма для «защиты» от факторов иммунитета. К примеру: некоторые антигены *Treponema pallidum* сходны с липидным антигеном (кардиолипидным) миокарда крупного рогатого скота.

Свойство антигена вызывать по отношению к себе в макроорганизме специфическую защитную реакцию называется иммуногенностью. Можно усилить иммуногенность антигена за счет дополнительной активации иммунокомпетентных клеток (используется для увеличения эффективности вакцин). 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 (табл. 9.1). Другая группа факторов связана с динамикой поступления 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 системы 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 состояния 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 научно-исследовательской работе.

Специфичность антигена определяется его характерными участками — *эпитопами* (антигенными детерминантами). Один антиген может иметь несколько 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 свертывании молекулы. Если B-лимфоциты и антитела могут распознавать конформационные особенности эпитопов, то T-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» T-хелпером).

По расположению эпитопы делятся на *концевые* (расположенные на концевых участках молекулы антигена) 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

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 патогенеза иммунопатологических состояний (инфекционных, аллергических, аутоиммунных 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 наружной мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий (точнее, полисахаридной частью ЛПС). Он термостабилен, так как выдерживает кипячение в течение часа.
2. *H-антиген*, представляющий собой белок жгутика — флагеллин (от *flagellum* — жгутик), который разрушается при температуре 56-80 °C (термолабилен).
3. *Пилин* — белок пилей (фимбрий, ворсинок), обладающий антигенной активностью.
4. *Капсульные К-антигены* представлены полисахаридами. У сибиреязвенной 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 бактерии. 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: O55:K5:H21. Антигены также могут продуцироваться бактериальной клеткой. Так, можно выделить белковые токсины, ферменты (экзоферменты), протективные антигены. *Экзотоксины* бактерий — секретируемые 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 (см. разд. 13.2).

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). Различают структурные белки и неструктурные белки вируса, обеспечивающие его репродукцию. Вирусы могут

включать в свой состав как некоторые гены, так и другие компоненты клетки хозяина, что обуславливает 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 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 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 поверхности эритроцита). Кроме того, антигены А и В имеют несколько вариантов (например, 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 системе АВ0 определяется с помощью реакции агглютинации со специфическими групповыми антисыворотками. 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). Первоначально МНС были открыты как антигены 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 клетки и В-лимфоциты; они могут появляться на активированных Т-лимфоцитах, а также на эндотелиальных и эпителиальных клетках, активированных J-интерфероном. Гены HLA, кодирующие гликопротеины, находятся на 6-й хромосоме в локусе 6p21.31. HLA-регион содержит более 200 генов. Аллели HLA сильно отличаются, обуславливая высокую степень вариабельности (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 «своей-чужой», в индукции приобретенного иммунного ответа.

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

МНС I класса состоит из двух нековалентно связанных полипептидных цепей: D-цепи (D_1 -, D_2 -, D_3 -домены) и E_2 -микροглобина. На D-цепи между D_1 - и D_2 -доменами находится участок, обладающий высокой степенью сродства к антигенам (щель Бьоркмана — гипервариабельный участок).

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

МНС II класса в отличие от МНС I класса имеет более сложное строение. Молекула МНС 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 антигенсвязывающий участок МНС II, больше, чем у молекул МНС I, и 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). Параллельно с этими процессами формируется молекула МНС II класса в эндоплазматическом ретикулуме. В дальнейшем происходит образование комплекса молекулы МНС II класса с антигеном, который транспортируется на поверхность клетки, где и происходит презентация антигена $CD4^+$ Т-лимфоцитам (см. рис. 9.7). МНС также участвуют в распознавании суперантигенов.

Т-клеточные суперантигены — антигены микробов, взаимодействующие с МНС II класса антигенпредставляющих клеток (АПК) и Т-клеточным рецептором (TCR) Т-лимфоцитов вне антигенсвязывающей щели, т.е. не в активных 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 антигеннеспецифическую пролиферацию лимфоцитов, гиперпродукцию цитокинов, способствующих развитию воспаления, деструкции тканей и гибели Т-лимфоцитов с явлениями иммунодефицита. Суперантигенами (точнее, Т-клеточными суперантигенами) являются: энтеротоксины стафилококков, токсин синдрома токсического шока; М-белок и эритрогенный токсин стрептококков, антигены вируса Эпштейна-Барр и др.

В-клеточные суперантигены (суперантигены иммуноглобулинов) — иммуноглобулинсвязывающие белки микробов или человека, неспецифически взаимодействующие с различными участками антител.

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. Спектр CD-молекул на клеточной поверхности лимфоцитов зависит от множества факторов: стадии дифференцировки, степени зрелости, клеточной субпопуляции. Они представлены практически на всех клетках иммунной системы: на поверхности В- и Т-лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов и других клетках. Таким образом, различить клеточные субпопуляции, а также оценить степень дифференцировки 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 антигенам 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 антигены других клеток. 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 (T_H). Распознает МНС II на антигенпредставляющих клетках. 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 антигенпредставляющих клетках.

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.

CD28 — костимулирующая молекула Т-лимфоцитов.

CD34 — основной маркер гемопоэтических стволовых клеток.

CD40 — костимулирующая молекула антигенпредставляющих клеток и В-лимфоцитов.

CD95 (Fas/APO) — рецептор для Fas-лиганда (см. рис. 9.24). Является рецептором 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 (иммунопоз). В них лимфоциты дифференцируются в зрелые неиммунные лимфоциты, так называемые наивные (от англ. *naïve*), или девственные (от англ. *virgine*), 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 (Skin-Associated Lymphoid Tissue — SALT); лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue — 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 (рис. 9.2). Следует отметить, что как в центральных, так и в периферических органах иммунной системы помимо лимфоцитов присутствуют вспомогательные клетки, к которым относятся эпителиальные клетки, антигенпредставляющие клетки (АПК), в том числе макрофаги, дендритные клетки и др.

Костный мозг состоит из стромы и собственно кроветворной ткани. Он является центральным органом иммунной системы, который участвует в кроветворении (гемопозе) — процессе создания новых клеток крови. Выделяют две ветви гемопоза: 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). В-лимфоциты из костного мозга попадают в лимфоидные органы, где под влиянием антигена превращаются в плазматические 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 дифференцировку тимоцитов (Т-лимфоцитов). В нем происходят основные процессы антигеннезависимой дифференцировки Т-лимфоцитов (антигензависимая дифференцировка 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 перепопки, делящие его на дольки. У новорожденных масса тимуса составляет примерно 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 соединительной тканью. В ткани дольки тимуса различают кору (на периферии дольки) и мозговое вещество. В коре расположены артериолы и кровеносные капилляры, 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 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 (ретикулярная 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, состоящую из клеточных тяжей, которые содержат макрофаги и многочисленные плазматические клетки. В-лимфоциты располагаются в первичных фолликулах (мелкие фолликулы, содержащие неиммунные В-лимфоциты) корковой зоны. Появление антигена в лимфатическом узле способствует формированию герминативного центра (центра размножения, зародышевого центра), содержащего пролиферирующие В-лимфоциты. Таким образом, первичный фолликул становится вторичным фолликулом. На рис. 9.4 представлены процессы, протекающие в лимфатическом узле.

Пейеровы бляшки имеют овальную или округлую форму и располагаются в слизистой оболочке кишечника. Они имеют три основных составляющих: эпителиальный купол, состоящий из эпителия, лишённого 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.

Антиген проникает в лимфоидную ткань с поверхности слизистых оболочек 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, которые 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 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 (рис. 9.5). 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.

Клеточный иммунный ответ. Т-лимфоциты

к основным субпопуляциям лимфоцитов (клеточным компонентам адаптивного иммунитета) относят Т- и В-лимфоциты. Т-лимфоциты, или Т-клетки, получили свое название от слова «тимус» (вилочковая 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 рассматриваться 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 T_H , 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. При патологии данное соотношение может сдвигаться, к примеру при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, преобладают CD8⁺ Т-лимфоциты

Т-клеточный рецептор (TCR — T-cell receptor). Основная отличительная черта Т-лимфоцитов — наличие на цитоплазматической мембране TCR, который состоит из двух форм антигенсвязывающих полипептидных цепей (гетеродимеров DE или JG), молекулы CD3 (состоит из HJ- и HG-цепей) и J-цепи, с которых передается сигнал внутрь клетки (рис. 9.20). Соответственно различают DE-Т-лимфоциты (95% Т-лимфоцитов) и JG-Т-лимфоциты (5% Т-лимфоцитов). Гетеродимеры DE и JG участвуют в связывании антигена. Они, так же как молекулы иммуноглобулинов, имеют переменные (V) и константные (C) домены. TCR, подобно антителам, кодируется несколькими наборами генов (VDJ-рекомбинации) в процессе дифференциации Т-лимфоцитов (см. ниже).

При взаимодействии этого комплекса с молекулами МНС участвуют корцепторные молекулы: CD4 — при взаимодействии Т-хелпера (Т_H) с МНС II класса или CD8 — при взаимодействии ЦТЛ с МНС 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 генетические перестройки из большого набора зародышевых генов путем их перегруппировки. Сначала перегруппировываются E-, а потом D-цепи TCR.

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.

В ходе дифференцировки в тимусе Т-лимфоциты созревают и мигрируют из кортикальной зоны в медуллярную, при этом маркерный состав меняется, сначала 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, — дифференцировка Т-клеток и формирование CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, которые при выходе на периферию способны распознавать антиген Субпопуляции Т-лимфоцитов. Т-хелперы (Т_H от *helper* — помощник) имеют Т-клеточный рецептор (TCR) и корцептор CD4, которые участвуют в распознавании комплекса антигенный пептид + МНС II класса антигенпредставляющих клеток (рис. 9.22). Функция Т-хелперов — продукция цитокинов в результате взаимодействия с антигенпредставляющей клеткой. Выброс цитокинов приводит к активации всех окружающих клеток.

Наивные Т-хелперы, или нулевые (Т_{H0}), под действием различных факторов дифференцируются на Т_{H1}, Т_{H2}, фолликулярные Т-хелперы (Т_{FH}), Т_{H17} и Т_{Reg}.

Т_{H1}-лимфоциты отвечают за стимуляцию клеточного иммунитета; участвуют в иммунном воспалении по типу ГЗТ, продуцируя IFN- γ и активируя макро-

фаги. Т_{H1}-ответ стимулируется внутриклеточными вирусами, микобактериями, некоторыми грибами и простейшими). Он усиливается под влиянием IL-12, выделяемого макрофагами, и IFN- γ , продуцируемого NK-клетками. Т_{H1}-лимфоциты продуцируют так называемые Т_{H1}-цитокины, включая IL-2, IFN- γ и ФНО- α .

Т_{H2}-лимфоциты отвечают за развитие гуморального иммунитета, стимулируя антителообразование В-лимфоцитами. Т_{H2}-ответ стимулируется внеклеточными бактериями и паразитами. Он усиливается под влиянием IL-4. Т_{H2}-лимфоциты продуцируют так называемые Т_{H2}-цитокины, включая IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13. Т_{H1} и Т_{H2} оказывают друг на друга супрессирующее действие: Т_{H1}, продуцируя IFN- γ , угнетает Т_{H2}, а последний, образуя IL-4, угнетает Т_{H1} (рис. 9.23).

Т_{Reg}-лимфоциты могут угнетать Т_{H1} и Т_{H2} и другие клетки, участвуя в негативной регуляции иммунного ответа (см. ниже — «Регуляторные Т-лимфоциты»).

Т_{H17}-лимфоциты продуцируют в основном IL-17 (см. рис. 9.23), поэтому они известны как Т_{H17}-лимфоциты. Эти мощные воспалительные клетки продуцируют IL-17, IL-6, IL-21, IL-22 и ФНО- α , участвуя в защите против внеклеточных бактерий, активируя, привлекая нейтрофилы. Они направляют Т_{H1}-лимфоциты к месту размножения внутриклеточных бактерий, что сопровождается воспалением. Они также активно участвуют в аутоиммунных нарушениях, например при псориазе, способствуя гиперпролиферации кератиноцитов.

Регуляторные Т-лимфоциты (Т_{Reg}) играют важную роль в негативной регуляции иммунного ответа, используя несколько механизмов для подавления активации и пролиферации Т-лимфоцитов. Т_{Reg}-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. Т_{Reg}-лимфоциты могут оказывать цитотоксические эффекты на мишени (на Т-лимфоциты и на АПК) через секрецию гранзимов и перфоринов, а также подавляют активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов через секрецию ингибирующих цитокинов, например ТФР- β , интерлейкинов (IL-10 и IL-35). Супрессорные функции регуляторных Т-лимфоцитов обеспечиваются также поверхностной супрессорной молекулой CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4). Различают естественные регуляторные Т-лимфоциты и индуцируемые (адаптивные) регуляторные Т-лимфоциты — Т_{g1}-лимфоциты и др.

Естественные регуляторные Т-лимфоциты — nT_{Reg}-клетки (Natural regulatory T-cells) экспрессируют на своей поверхности молекулы CD25, а внутри содержат большое количество белка FOXP3 (forkhead box P3 — репрессор транскрипции), обеспечивающего основные супрессорные свойства. Эти клетки стали обозначать как Foxp3⁺ Т-лимфоциты, или CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ лимфоциты, т.е. CD4⁺CD25⁺ лимфоциты с высоким уровнем экспрессии CD25 (CD4⁺CD25^{hi}-клетки). В норме эти клетки составляют до 10% лимфоцитов периферической крови. Они синтезируют супрессорные цитокины IL-10 и ТФР- β , а подавление ими Т-клеточного ответа осуществляется при контакте с клетками независимо от продукции цитокинов. Естественные Т_{Reg}-лимфоциты направлены против аутоспецифических Т-лимфоцитов для поддержания иммунологической толерантности к собственным антигенам и предотвращения аутоагрессии. Кроме того, они подавляют функции других клеток (ДК, моноцитов/макрофагов, NK, JG-Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов), что поддерживает периферическую толерантность.

Индукцируемые регуляторные Т-лимфоциты образуются при участии антигена на периферии от наивных $CD4^+CD25^-$ или $CD8^+CD25^-$ Т-лимфоцитов под влиянием полузрелых дендритных клеток, IL-10, ТФР-Е и, возможно, IFN-D. Полузрелые дендритные клетки имеют промежуточный фенотип с низкими уровнями экспрессии CD40 и продукции IL-12, но с высоким уровнем секреции IL-10. Индуцибельная популяция регуляторных Т-лимфоцитов включает различные подтипы $CD4^+$ Т-лимфоцитов (индуцированные T_{Reg} — T_{R1} и T_{R2} ; последние обозначались ранее как T_{H3}).

Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) имеют Т-клеточный рецептор (TCR) и корецептор CD8, которые участвуют в распознавании комплекса антигенный пептид+МНС I класса (рис. 9.24) на клетке-мишени. Распознавание антигена-пептида усиливается дополнительным сигналом в виде IL-2 от T_{H1} -лимфоцита, 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. Клетка-мишень, имеющая Fas-рецептор (CD95, содержит домен смерти), направляется на апоптоз в результате взаимодействия с Fas-лигандом (FasL) цитотоксического Т-лимфоцита (см. рис. 9.24).

НКТ-лимфоциты, или НКТ-клетки (естественные киллерные Т-клетки, natural killer T-cells) рассматривают как высококонсервативную отдельную субпопуляцию Т-лимфоцитов, которые экспрессируют особый Т-клеточный рецептор. Одна из основных функций НКТ-клеток — цитотоксичность, опосредованная через рецепторы. В основном НКТ-клетки локализуются в тимусе, селезенке, печени, костном мозге. НКТ-клетки могут мигрировать в зону воспаления. Среди функций НКТ-клеток можно выделить секрецию IFN- γ (индукция цитотоксичности), активацию неспецифической цитотоксичности NK-клеток и макрофагов. Подобно естественным киллерам, НКТ-клетки могут оказывать неспецифическое цитотоксическое действие на опухолевые и инфицированные вирусами клетки. Активация НКТ-клеток происходит через такие же KIR-рецепторы, что и у естественных киллеров. НКТ-клетки являются регуляторными клетками, стимулируя или подавляя отдельные звенья адаптивного иммунного ответа; с помощью IFN- γ , IL-4 и IL-13 они влияют на баланс T_{H1}/T_{H2} .

. Гуморальный иммунный ответ (антителообразование)

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

9.3.2.2.1. Субпопуляции В-лимфоцитов

Основной функцией В-лимфоцитов (плазматических клеток) является выработка иммуноглобулиновых молекул — антител. На поверхности В-лимфоцитов присутствует В-клеточный рецептор (B-cell receptor — BCR), представленный 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 (неизменном) состоянии.

Дифференцировка В-лимфоцитов, так же как и Т-лимфоцитов, происходит в две стадии: антигеннезависимая стадия, которая происходит в костном мозге, и антигензависимая — в периферических лимфоидных органах. В костном мозге происходит дифференцировка В-лимфоцитов по схеме: стволовая клетка о про-В-клетка о пре-В-клетка о незрелая В-клетка о зрелый наивный В-лимфоцит, 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 наивные В-лимфоциты покидают костный мозг (см. рис. 9.21) и рециркулируют по периферическим лимфоидным органам. При антигензависимой дифференцировке происходит пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки (плазмоциты). 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-комплемента (C3d).

В-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 В-лимфоцит выставляет образовавшийся комплекс на поверхность и представляет его наивному Т-хелперу (T_H0) — предшественнику T_H2 . T_H2 взаимодействует своим рецептором (TCR) и корецептором CD4 с комплексом антиген/MHC II класса В-лимфоцита. Кроме этого комплекса на поверхности Т- и В-лимфоцитов взаимодействуют дополнительные пары молекул, необходимые для взаимной активации (CD40+CD40L, CD80/86+CD28 и молекулы адгезии). Так, T_H2 -хелперы экспрессируют CD40-лиганд (CD40L). Последний связывается с CD40 на В-лимфоците, и клетки активируются образовавшимся комплексом CD40+CD40L. Этот процесс важен для переключения синтеза иммуноглобулинов на другие изоформы (классы). Происходит пролиферация В-лимфоцитов. Под влиянием интерлейкинов (IL-4, 5, 6, 10 и др.), образуемых T_H2 , происходит переключение иммуноглобулиновых генов В-лимфоцитов, которые синтезируют иммуноглобулины различных классов. Ростowymi факторами для T_H2 являются IL-2 и IL-4. В продукции IgG1 и IgG3 участвуют цитокины, продуцируемые T_H1 .

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

B_1 -лимфоциты и B_{MZ} -лимфоциты. Указанная схема (см. рис. 9.26) характерна для главной популяции В-лимфоцитов, обозначаемых как B_2 -лимфоциты. Другая популяция В-лимфоцитов, обозначаемая B_1 , 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: B_{1a} (CD5⁺) и B_{1b} (CD5⁻).

В-лимфоциты маргинальных зон периартериальных муфт селезенки получили название B_{MZ} -лимфоцитов. Они продуцируют антитела как против продуктов распада клеток организма, так и против микробных антигенов. B_{MZ} -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

Иммуноглобулины (Ig, Immunoglobulin) — 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 H-цепей (от heavy chains) с высокой молекулярной массой и двух идентичных легких L-цепей (от light chains) с низкой молекулярной массой, связанных дисульфидной связью (рис. 9.27). Эти цепи образуют Y-подобную структуру и имеют константные (C) и переменные (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 иммуноглобулинов; 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, 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):

- x Fab-фрагмент имеет очень изменчивый *антигенсвязывающий участок* (активный центр антител в переменном V-домене), образованный гиперпеременными участками* H- и L-цепей, которые связывают эпитопы антигена. Это позволяет иммунной системе распознавать самые разнообразные антигены;
- x Fc-фрагмент связывает комплемент (при образовании комплекса антиген-антитело), взаимодействует с Fc-рецепторами мембран клеток, с компонентами комплемента, а также участвует в переносе IgG через плаценту (плацентарный иммунитет).

Компактные вторичные структуры, структуры антител, скрепленные дисульфидной связью, называются доменами. Так, в IgG различают переменные V-домены легких (V_L) и тяжелых (V_H) цепей, расположенные в N-концевой части Fab-фрагмента; C-домены константных (постоянных по составу) участков легких цепей (C_L) и C-домены константных участков тяжелых цепей (C_{H1} , C_{H2} , C_{H3}). В C_{H2} -домене находится комплементсвязывающий участок, участвующий в классическом пути активации комплемента (см. рис. 9.18).

Между C_{H1} - и C_{H2} -доменами IgG расположен шарнирный участок антитела, включающий остаток пролина, что позволяет менять угол наклона Fab-фрагментов; антитело может приобретать Y- или T-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 H-цепей (J, μ , D, G, H) 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. Его Fab-фрагмент имеет два эпитопсвязывающих участка, поэтому IgG может связать две одинаковые молекулы антигена, участвуя таким образом 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 плацентарном иммунитете и защищая новорожденного в первые 3-4 нед. после рождения. Он преобладает при вторичном иммунном ответе.

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

IgA сывороточный составляет около 15% антител сыворотки крови; представлен двумя подклассами — IgA1 и IgA2. Секреторный IgA (sIgA) — димер 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 отрезается эндопептидазой и выпускается из клетки в виде секреторного компонента, связанного с IgA. Секреторный компонент защищает sIgA от разрушения 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 В-лимфоцита (наряду с мономером IgM) в виде mIg, контролируя его активацию и супрессию.

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, точнее, реакцию I типа по Джеллу и Кумбсу).

Нормальные антитела. В отличие от главной популяции В-лимфоцитов, продуцирующих вышеописанные специфические антитела и обозначаемых как В₂-лимфоциты, другая популяция В-лимфоцитов, обозначаемая как В₁, 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-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 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 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. 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, идиотипические и аллотипические детерминанты антител.

х *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); выявляется с помощью антисыворотки против Fc-фрагментов тяжелых цепей в реакции радиальной иммунодиффузии или ИФА.

х *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.

х *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 высокоспецифичными. Их продуцирует гибридома — популяция гибридной клетки, полученной слиянием антителообразующей клетки определенной специфичности с «бессмертной» опухолевой клеткой миеломы, не образующей антител. Например, спленоциты мыши, иммунизированной антигеном, сливают (в среде полиэтиленгликоля) с клетками мышинной миеломы, в результате чего появляется гибридома. Затем отобранные селекцией и размноженные В-лимфоциты гибридомного клона культивируют или прививают в брюшную полость мыши с асцитной опухолью, где в экссудате брюшной полости появляются моноклональные антитела одной специфичности. Моноклональные антитела широко используются в клинико-диагностической практике. При терапии рака и аутоиммунных заболеваний, например ревматоидного артрита, также применяют химерные моноклональные антитела.

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

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

Генетика антителообразования. По наследству передается всего около 120 структурных генов (зародышевые гены), отвечающих за структуру иммуноглобулинов. Эти гены кодируют только определенные участки молекулы иммуноглобулина. Фрагменты генов иммуноглобулинов разбросаны во многих экземплярах по хромосоме. В ходе развития плазматической клетки они собираются в различных сочетаниях, образуя миллионы вариантов непрерывного функционирующего гена. В каждом В-лимфоците происходит особая рекомбинация ДНК из сегментов зародышевых генов. Рекомбинация ДНК происходит с помощью уникальных ферментов лимфоцитов — рекомбиназ, ответственных за расщепление и воссоединение ДНК, вовлеченных в реаранжировку (перестройку).

Феномен объединения сегментов ДНК, кодирующих компоненты молекулы иммуноглобулинов, открыл в 1976 г. С. Тонегава с сотр. (Нобелевская премия 1987 г.). Многообразие иммуноглобулинов (антител) основано 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* — константный). Имеется около 50 сегментов V-генов, около 30 сегментов D-генов и шесть сегментов J-генов, кодирующих тяжелую цепь иммуноглобулина человека. Кроме этого, константная область тяжелой цепи детерминируется девятью C-генами: 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 (C μ) константной области IgM. Далее синтезируется DJ-C μ -белок. При дальнейшем созревании последовательности V-гена перестраиваются таким образом, что V-ген (вместе с сопутствующим L-сегментом) переносится рядом с перестроенным DJ-геном (V-DJ-реаранжировка). Транскрибируется

VDJC μ -мРНК и синтезируется VDJC μ -белок. Расщепление ферментами либерного (L) сигнального белка L-последовательности приводит к образованию тяжелой (μ) цепи IgM. Процесс реаранжировки известен как соматическая рекомбинация; он может происходить даже в отсутствие антигена для создания репертуара молекул потенциального антитела (рецептор антигена). В ходе соматической рекомбинации при транскрипции генов и при сплайсинге (вырезании 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 (N и O) цепей иммуноглобулинов. Гены для легких N-цепей находятся на 2-й хромосоме. Около 40 функционально активных V-генов кодируют аминокислоты варибельной области легкой цепи; пять J-генов кодируют дополнительные 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 непосредственно перед C-генами.

Переключение классов иммуноглобулинов. Зрелые В-лимфоциты первыми синтезируют IgM. Впоследствии перестроенные VDJ-последовательности соединяются с другими смежными C-генами. Каждому C-гену (кроме CG) предшествует так называемая последовательность переключения S (от англ. *switching* — переключение), контролирующая процесс перестройки, рекомбинируя с другими S-последовательностями из-за высокого уровня гомологии. Например, если В-лимфоцит вместо IgM образует IgG1, то вырезаются C_μ, CG и C_{J3}, расположенные между VDJ-последовательностью и новым C-геном. При этом C_μ-последовательность и другие, расположенные между VDJ-последовательностью и новым C-геном удаляются.

Клетки врожденного иммунитета

Клетками врожденного иммунитета являются моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, тромбоциты, естественные киллеры (NK), а также NKT-, T_H1- 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 кислорода; бактерицидное действие; презентация антигена (антигенпредставляющими клетками).

Макрофаги и моноциты. Моноциты и тканевые макрофаги объединяют в систему мононуклеарных фагоцитов, которые участвуют в развитии воспалительных реакций, совместно с нейтрофилами являются основными фагоцитарными 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, альвеолярные, 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 токсических кислородных радикалов. Помимо прочего, макрофаги являются продуцентами провоспалительных цитокинов, интерферонов, хемокинов и других эффекторных молекул.

Среди многочисленных рецепторов макрофагов и моноцитов выделяют рецепторы-мусорщики (*scavenger*-рецепторы), маннозные рецепторы (связывают компоненты микроорганизмов и поврежденных клеток) и TLR (активируют выработку эффекторных молекул). Важную роль во взаимодействии макрофагов и моноцитов с другими клетками и компонентами межклеточного матрикса

играют адгезивные молекулы (интегрины). Активация макрофагов характеризуется высвобождением выработки активных форм кислорода (перекись водорода, супероксиданион O_2^- , гидроксильный радикал OH^\cdot , гипохлорид OCl^- , синглетный кислород), генерацией оксида азота, изменением активности ряда ферментов, 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 циркулирующего ФНО-D обычно очень низка, однако она резко возрастает при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии. IL-12, продуцируемый макрофагами, стимулирует цитотоксичность макрофагов, индуцирует выработку IFN- γ цитотоксическими Т-лимфоцитами и естественными киллерами, участвует в дифференцировке наивных Т-хелперов ($CD4^+Th0$).

Выделяют два варианта макрофагов: M1- и M2-макрофаги, которые находятся в состоянии баланса. Реакции воспаления, выработка эффекторных молекул и другие функции, которые были рассмотрены выше, связаны в основном с M1-макрофагами. Известна также альтернативная активация M2-макрофагов, которые участвуют в реакциях супрессии (угнетения) иммунных механизмов через выработку противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF- β) и других факторов. Таким образом, в организме в норме существует некоторый баланс M1- и M2-макрофагов (рис. 9.12). При гиперактивации M1 или M2 происходит смещение баланса в сторону гипервоспаления или иммуносупрессии соответственно.

Нейтрофилы (или полиморфно-ядерные лейкоциты) в основном циркулируют в крови, но могут мигрировать в ткани под действием хемокинов. Нейтрофилы составляют 60-75% общего количества лейкоцитов. Они являются

потенциальными киллерами, которые содержат различные варианты гранул с эффекторными молекулами. Существует два типа гранул нейтрофилов: первичные (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 нейтрофила по клеткам эндотелия при участии селектинов), захват (взаимодействие L-селектина нейтрофила с молекулой CD34), адгезию (взаимодействие с эндотелиоцитами, синтез E_2 -интегринов нейтрофилами), диапедез (выходение форменных элементов крови через неповрежденные стенки сосудов) и проникновение нейтрофилов в ткани под действием хемокинов

Эозинофилы высвобождают различные медиаторы, включая лейкотриены, тромбоксан A_2 , тромбоцитаактивирующий фактор, радикалы кислорода, а также белки (большой щелочной белок и эозинофильный катионный белок), токсичные 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 аллергии и в уничтожении гельминтов.

Базофилы — гранулоциты крови; поддерживают хроническую аллергию, выделяя тромбоцитаактивирующий фактор, повышающий проницаемость сосудов, цитокины, в том числе участвующие в аллергии.

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

Тромбоциты участвуют в остановке кровотечения в участках повреждения сосудов, в воспалении и репарации тканей. Активированные тромбоциты участвуют в разрушении бактерий и могут взаимодействовать с разными клетками, включая лейкоциты. Активированные тромбоциты продуцируют селектины, тромбоксан A2, серотонин, провоспалительные цитокины (IL-1E) и хемокины. Тромбоксан A2 вызывает сокращение гладкомышечных клеток сосуда, что способствует остановке кровотечения.

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

Антитело-опосредованное взаимодействие клеток обусловлено наличием Fc-рецепторов на поверхности НК-клетки, которые связываются с комплексом IgG-антиген (в качестве антигена может выступать компонент клетки-мишени). Этот процесс (см. рис. 9.14, в) получил название антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность, АЗКЦ (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity).

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

Дендритные клетки человека делятся по крайней мере на четыре типа: кровяные моноцитарные CD14⁺, кожные, интерстициальные и клетки Лангерганса, плазматоидные дендритные клетки.

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

Плазматоидные дендритные клетки обнаруживаются в крови, лимфатических узлах, селезенке и тимусе; имеют более сглаженную поверхность

и вырабатывают более низкие уровни МНС, костимулирующих молекул, чем обычные дендритные клетки. Распознав антиген, плазмацитоидные дендритные клетки активно продуцируют интерферон I типа (IFN-D и IFN-E), являющиеся основными продуцентами IFN-D.

Кожные (дермальные) и интерстициальные дендритные клетки распределяются по телу в те зоны, где иммунная система столкнулась с антигеном изначально, т.е. в эпителии кожи и слизистой, а обычные дендритные клетки локализуются 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.

