

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Н. А. ЖАРИКОВА, В. В. КИТЕЛЬ, О. Л. ЖАРИКОВА

# КЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В РЕАКЦИЯХ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА

Методические рекомендации



Минск БГМУ 2008

УДК 612.014.2.017.34 (075.8)  
ББК 28.707.4 я 73  
Ж 34

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве  
методических рекомендаций 26.03.2008 г., протокол № 7

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. Н. Ф. Казак; канд. мед. наук, доц.  
И. А. Стельмах

**Жарикова, Н. А.**  
Ж 34 Клеточные взаимодействия в реакциях специфического иммунитета : метод.  
рекомендации / Н. А. Жарикова, В. В. Китиль, О. Л. Жарикова. – Минск : БГМУ,  
2008. – 19 с.

Представлены относительно новые, не вошедшие в учебные издания сведения о клеточных взаимодействиях в реакциях специфического иммунитета. Издание снабжено иллюстрациями и схемами, облегчающими усвоение материала по такому сложному разделу морфологии, как гистофизиология органов системы иммунитета.

Предназначено для студентов 1–2-го курсов стоматологического факультета.

УДК 612.014.2.017.34 (075.8)  
ББК 28.707.4 я 73

© Оформление. Белорусский государственный  
медицинский университет, 2008

## Введение

Существенные недостатки, свойственные неспецифическим иммунным реакциям, были устранены с возникновением системы специфического иммунитета с ее эффекторными механизмами: образованием антител (гуморальный иммунитет, опосредованный В-лимфоцитами) и цитотоксических иммунных Т-лимфоцитов (клеточный иммунитет). Возникла данная система у позвоночных, начиная с примитивных рыб, и достигла совершенства у теплокровных.

В основе формирования механизмов специфического иммунитета лежит уникальный, не имеющий аналогов в эволюции живых существ принцип сборки генов, контролирующих синтез иммуноглобулинов из фрагментов. Поэтому рекомбинация иммуноглобулинов приводит к образованию бесконечного разнообразия соответствующих генов, контролирующих активный центр иммуноглобулинов, а, следовательно, и клеток, способных распознавать любые чужеродные макромолекулы (антигены) (так как одна клетка продуцирует антитела или рецепторы лишь одной специфичности). Число таких разновидностей достигает  $10^7$ – $10^9$ .

Поскольку сведения о структуре органов иммунной системы и многих свойствах Т- и В-лимфоцитов имеются в учебниках и в уже созданных на кафедре методических разработках, в настоящем издании приводятся данные, не нашедшие отражения в других источниках или некоторые изменившиеся трактовки по ряду вопросов.

## Образование и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов

**I этап** процесса образования и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов начинается в красном костном мозге (в эмбриональном периоде в печени) с появления на поверхности стволовых лимфоидных клеток молекул, свидетельствующих о дальнейшем пути развития клеток.

На мембране ранних предшественников В-лимфоцитов (наряду с другими маркерами) имеется *суррогатная L-цепь* молекулы иммуноглобулина. На поверхности будущих Т-лимфоцитов располагается *гликопротеин с молекулярной массой  $3,3 \cdot 10^4$*  (ГП-33). Эти вещества запускают пролиферацию и дифференцировку предшественников лимфоцитов.

**II этап** дифференцировки Т-лимфоциты проходят уже в тимусе. В-лимфоциты продолжают дифференцироваться в красном костном мозге. Данный этап характеризуется образованием незрелых Т- и В-лимфоцитов, которые мигрируют в определенные зоны центральных органов иммунной системы, взаимодействуя с их окружением. Клетки находятся в каждой зоне до тех пор, пока продуцируются соответствующие индукторы для их дифференцировки и достаточно пространства для потомков лимфоцитов. Затем Т- и В-лимфоциты смещаются в другие зоны, где начинается следующий этап дифференцировки в контакте с другим микроокружением. В результате на поверхности незрелых Т- и В-лимфоцитов появляются антигенраспознающие рецепторы.

В качестве индукторов лимфопоэза в красном костном мозге называют ИЛ-7 и гиалуроновую кислоту, которые выделяются стромальными клетками.

Лучше изучены факторы, регулирующие дифференцировку Т-лимфоцитов в тимусе. Это вырабатываемые эпителиальными клетками стромы тимуса: тимозин, тимопоэтины, тимический гуморальный фактор, тимулин (сывороточный тимический фактор). Данные вещества регулируют как тимическую, так и посттимическую дифференцировку Т-лимфоцитов.

К концу II этапа развития в центральных лимфоидных органах образуется громадное количество разновидностей Т- и В-лимфоцитов с рецепторами к самым разным антигенам, в том числе и к собственным (аутоиммунные лимфоциты). На поверхности всех Т-лимфоцитов в это время появляются дифференцировочные молекулы гликопротеинов CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, ведь пока еще нет деления на Т-хелперы (для них характерен CD4<sup>+</sup>) и Т-киллеры-супрессоры (для них свойственен CD8<sup>+</sup>).

**III этап** лимфопоэза в красном костном мозге и тимусе характеризуется формированием толерантности (терпимости) к собственным антигенам. Описано несколько механизмов данного процесса:

– разрушение (путем апоптоза) аутоиммунных Т- и В-лимфоцитов, обладающих высокой авидностью (сродством) к собственным антигенам. Эта негативная селекция происходит в центральных органах иммунитета;

– позитивная селекция происходит также в центральных органах лимфопоэза. Аутоиммунные Т- и В-лимфоциты с низкой авидностью к соответствующему антигену при контакте с ним могут созреть, но пролиферации их не происходит. Таким образом, не формируется и иммунный ответ;

– индукция анергии (неотвечаемости) аутоиммунных лимфоцитов. Такие клетки проникают на периферию, могут сохранять рецепторы, но в силу своей слабой авидности к антигену практически не отвечают на его воздействие;

– допускается и 4-й механизм уничтожения аутоиммунных лимфоцитов, происходящий на периферии за счет усиления функции Т-супрессоров или в силу дисбаланса между Т-хелперами 1-го и 2-го типов (см. ниже).

На этапе формирования толерантности в тимусе из незрелых Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+) формируются субпопуляции Т-хелперов (CD4+) и Т-киллеров/супрессоров (CD8+).

На данном этапе заканчивается период антигеннезависимой дифференцировки Т- и В-лимфоцитов. Они покидают тимус и красный костный мозг, циркулируют по всему организму, заселяют Т- и В-зоны периферических органов иммунитета. Данные клетки, готовые к иммунному ответу, получили название зрелых покоящихся (наивных) лимфоцитов. Все они находятся в G(O) фазе клеточного цикла. Следует отметить, что Т-клетки (CD4+), прежде чем они смогут принимать участие в иммунном ответе, должны пройти еще дополнительную посттимическую дифференцировку в нулевые Т-хелперы (Тх0), а затем в зависимости от потребностей организма (характера антигена) и под действием соответствующих индукторов нулевые клетки превращаются в Т-хелперы 1-го или 2-го типа, которые уже могут принимать участие в соответствующих иммунных реакциях.

### **Т-лимфоциты и реакции клеточного иммунитета**

На поверхности всех Т-лимфоцитов имеется антигенраспознающий рецептор, состоящий из 2 полипептидных цепей (чаще  $\alpha$  и  $\beta$ ), представленных переменным (V) и константным (C) компонентами, большая часть которых находится вне клетки (рис. 1). Переменная часть обеспечивает существование огромного числа рецепторов разной специфичности. Т-клеточный антигенраспознающий рецептор связан в единый комплекс с пятью трансмембранными белками, которые обозначаются как

единая дифференцировочная молекула CD3. Ее роль заключается в передаче сигнала от распознающих антиген  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей внутрь клетки, после чего запускаются процессы активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцита.

Кроме антигенраспознающих рецепторов, на мембране Т-лимфоцитов имеется множество других молекул и рецепторов (адгезивные молекулы, CD-молекулы, рецепторы к HLA-АГТКС, митогенам, различным интерлейкинам и др.), обеспечивающих миграцию, рециркуляцию, межклеточные взаимодействия и дифференцировку клеток.

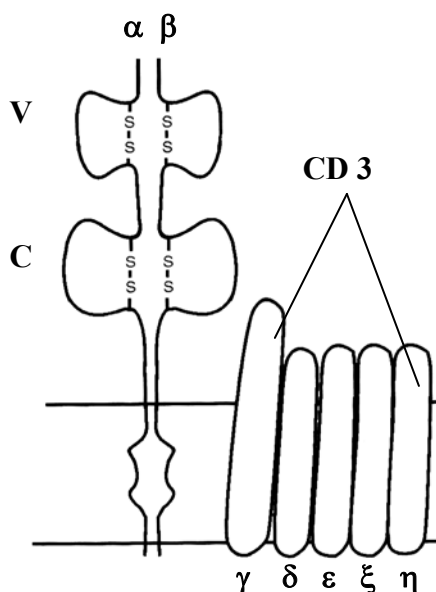


Рис. 1. Т-клеточный антигенраспознающий рецептор (Г. Н. Дранник, 2003):

V — вариабельный домен; C — константный домен;  $\alpha$  и  $\beta$  — цепи рецептора; CD 3 — молекула включает 5 трансмембранных белков: гамма ( $\gamma$ ); дельта ( $\delta$ ); эpsilon ( $\epsilon$ ); дзета ( $\xi$ ); эта ( $\eta$ ), участвует в передаче сигнала от  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей внутрь клетки, запускает процесс активации клетки с последующей ее пролиферацией

Т-лимфоциты выполняют в иммунном ответе многообразные функции, что обусловлено наличием среди них разных популяций. Т-лимфоциты с поверхностными гликопротеинами CD4<sup>+</sup> относятся к категории Т-хелперов (55–60 % от общего числа лимфоцитов), Т-клетки с CD8<sup>+</sup> на мембране — к киллерам-супрессорам (20–30 %).

CD8<sup>+</sup> лимфоциты — основные эффекторные клетки, выполняющие цитотоксические функции и реализующие специфические реакции клеточного иммунитета: отторжение чужеродных трансплантатов, разрушение вирусинфицированных и опухолевых клеток, участие в аутоиммунных реакциях, что в итоге обеспечивает генетическое постоянство внутренней среды организма.

Среди Т-хелперов выделяют 2 разновидности клеток: Т-хелперы 1-го и 2-го типов. Т-хелперы 1-го типа (Тх1) продуцируют гамма-интерферон,

фактор некроза опухолей, ИЛ-2. Данные цитокины активируют макрофаги, естественные киллеры, индуцируют созревание иммунных Т-киллеров, обеспечивая, главным образом, реакции клеточного иммунитета.

Т-хелперы 2-го типа (Тх2) продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, регулирующие преимущественно реакции гуморального иммунитета. Однако среди цитокинов, выделяемых Тх1 и Тх2, имеются вещества, которые вызывают взаимное подавление их функций. Так, если продуцируется ИЛ-10 Т-хелперами 2-го типа, то супрессируется функция Т-хелперов 1-го типа и, следовательно, клеточный иммунный ответ. Если вырабатывается гамма-интерферон (Т-клетками 1-го типа), то страдает функция Т-хелперов 2-го типа и супрессируется гуморальный ответ. Таким же действием обладает выделяемый стимулированными макрофагами ИЛ-12. Эти факты вызвали сомнения в существовании особой, морфологически очерченной группы клеток — Т-супрессоров, то есть с данной точки зрения регулирование степени иммунного ответа определяется лишь соотношением субпопуляций Т-хелперов 1-го и 2-го типов. Тем не менее, и сегодня большая часть иммунологов продолжает считать, что Т-супрессоры существуют и отличаются от Т-киллеров некоторыми поверхностными маркерами.

Как уже упоминалось выше, Т-лимфоциты до встречи с антигеном (реагируют, главным образом, на антигены вирусов, опухолевых клеток, трансплантаты) находятся в покоящемся состоянии («наивные клетки»). Для того, чтобы проявилась их иммунологическая активность, должен произойти целый ряд процессов, именуемых в совокупности антигензависимой дифференцировкой Т-лимфоцитов, что и осуществляется при формировании реакций клеточного иммунитета (рис. 2).

Прежде всего происходит распознавание антигена как наивными Т-киллерами, так и Т-хелперами (Тх0). Причем антиген должен быть представлен небольшими частицами (пептиды-детерминанты) обязательно в соединении с молекулами ГКГ (МНС) — главного комплекса гистосовместимости (индивидуальные для каждого организма белки).

Т-хелперы распознают антиген только в том случае, если он соединен с молекулами ГКГ класса II на поверхности антигенпрезентирующей клетки\*. После распознавания антигена нулевые Т-хелперы активируются, пролиферируют и дифференцируются в Т-хелперы 1-го и 2-го типов.

Наивные Т-киллеры, в отличие от Т-хелперов, распознают антиген в комплексе с молекулами ГКГ класса I, а эти молекулы присутствуют на

---

\* Это макрофаги, дендритные клетки. В-лимфоциты и другие, осуществляющие процессинг антигена, который заключается в том, что поглощенный ими чужеродный материал с помощью ферментов расщепляется на блоки (детерминанты), которые соединяются с молекулами гистосовместимости класса II и транспортируются на поверхность клетки.

поверхности всех ядерных клеток. В качестве антигена в них выступают эндогенные пептиды, которые и распознаются наивными Т-киллерами\*\*.

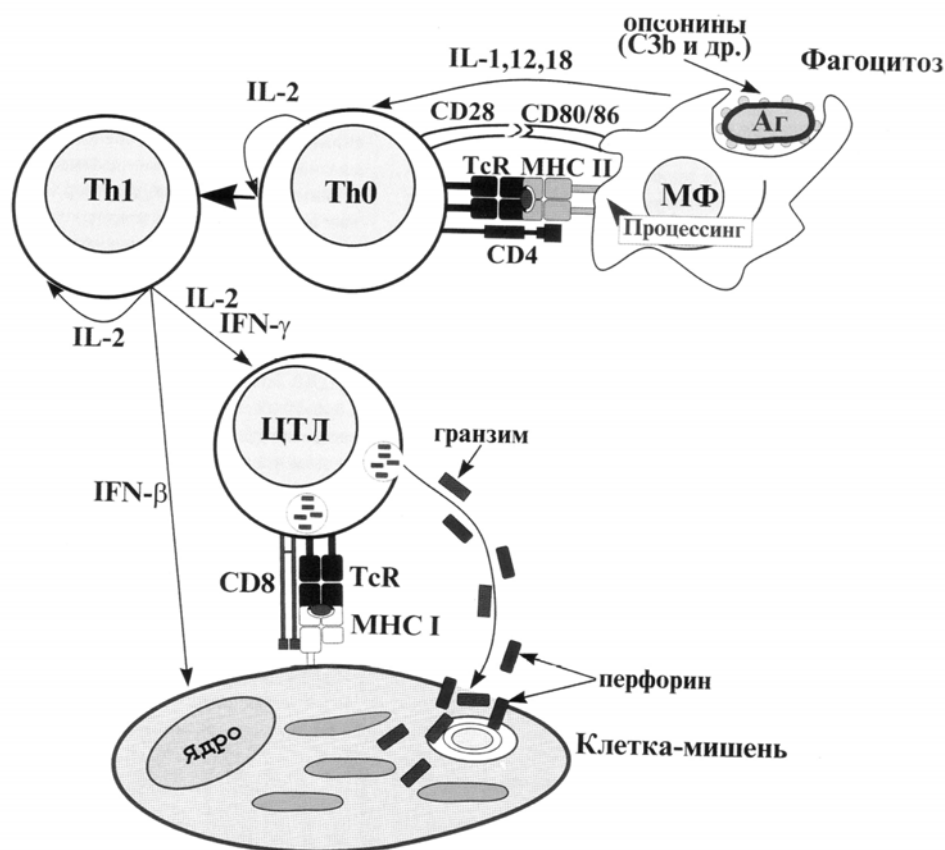


Рис. 2. Реакции клеточного иммунитета (Воробьев, 2003):

Аг — антиген; МФ — макрофаг; Th0 — нулевые Т-хелперы; Th1 — Т-хелперы 1-го типа; ТсR — рецептор Т-лимфоцита; CD4 — корецептор Т-лимфоцита; ИЛ — интерлейкины; МНС II — главный комплекс гистосовместимости II класса; CD — дифференцированные молекулы и ко-рецепторы; IFN — интерферон; ЦТЛ — цитотоксические Т-лимфоциты; МНС I — главный комплекс гистосовместимости I класса

Для реализации эффективного иммунологического ответа необходимо достаточно большое количество лимфоцитов одной специфичности, поэтому стимулированный антигеном покоящийся Т-киллер должен получить дополнительный сигнал к началу пролиферации. Этот сигнал подается Т-хелперами I типа, которые под воздействием ИЛ-1, выделяемого активными макрофагами, начинают продуцировать ИЛ-2, под действием которого Т-киллеры начинают пролиферировать и дифференцироваться в цитотоксические клетки Т-киллеры или клетки-памяти. Следует учиты-

\*\* На своих клетках это комплексы со своими антигенами-пептидами, к которым уже выработана толерантность. Если же в собственной клетке меняется гомеостаз (мутация, внедрение вируса), на мембране клетки появляются новые эндогенные пептиды, что делает ее чужеродной для организма. Уничтожение таких клеток Т-киллерами — основа иммунологического надзора за антигенным постоянством внутренней среды. Таков же механизм распознавания чужеродной клетки.



вать, что описанные процессы возможны лишь при осуществлении еще одних, так называемых ко-стимулирующих сигналов, которые возникают при связывании определенных белков на поверхности Т-лимфоцитов-хелперов (GLJFA-1, CD-28) и антигенпрезентирующих клеток (JCAM-1, CD-80/86). Сходные связи устанавливаются и между цитотоксическими Т-киллерами и клетками-мишенями (см. рис. 2). При отсутствии ко-стимулирующих связей или их неполноценности наступает анергия или апоптоз дифференцирующихся Т-лимфоцитов.

Цитотоксическое действие образовавшихся эффекторных Т-клеток осуществляется с помощью вырабатываемых ими белков — *перфоринов* и *гранзимов*. Первые формируют каналы в мембране клеток-мишеней, вторые проникают по ним внутрь клетки и активируют серию ферментов, запускающих механизмы апоптоза, что приводит к гибели чужеродных клеток. Сами эффекторные Т-лимфоциты не страдают и могут разрушать другие клетки-мишени.

### В-лимфоциты и реакции гуморального иммунитета

В-лимфоциты выполняют в организме двойную функцию: во-первых, они и их потомки (плазматические клетки) вырабатывают антитела. Во-вторых, в ряде случаев В-лимфоциты выступают в роли антигенпрезентирующих клеток.

Антигенраспознающий рецептор В-лимфоцитов представлен мономерным IgM, состоящим из легких и тяжелых цепей, соединенных дисульфидными мостиками (рис. 3).

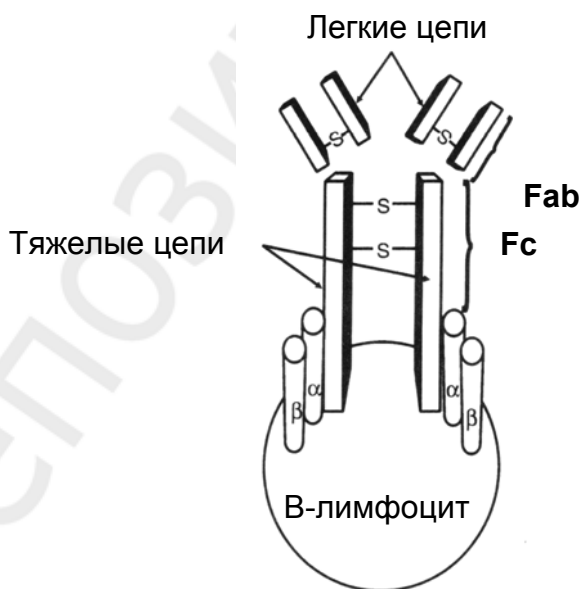


Рис. 3. В-клеточный антигенраспознающий рецептор (Г. Н. Дранник, 2003):

Fab — антигенсвязывающий фрагмент; Fc — константный фрагмент;  $\alpha$  и  $\beta$  — белковые молекулы

Легкие и часть тяжелых цепей (Fab-фрагменты) являются антиген-распознающими и связывающими частями рецепторов. Для передачи сигнала в ядро клетки служат белковые молекулы  $Ig\alpha$  и  $Ig\beta$ , являющиеся аналогом молекулы CD3 в рецепторе Т-лимфоцитов.

В зрелых В-лимфоцитах на мембране имеется  $IgD$ , который иногда может выполнять функцию рецептора. Количество рецепторов на В-лимфоците может достигать  $10^4$ – $10^5$ , а количество разновидностей В-лимфоцитов по антигенной специфичности приближается к  $10^7$ – $10^9$ .

Специфическими маркерами В-лимфоцитов являются рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов и C<sub>3</sub>-компоненту комплемента. Кроме того, на поверхности В-лимфоцитов имеются и другие молекулы (в том числе и ко-стимуляционные) и рецепторы (к различным интерлейкинам и др.).

Участие В-лимфоцитов в образовании антител может происходить по-разному.

Во-первых, находящиеся на поверхности покоящихся В-лимфоцитов  $IgM$  могут отщепляться и циркулировать в крови. Это так называемые естественные антитела разной специфичности, количество которых доходит до  $5 \times 10^{16}$  в 1 мл крови. Любой антиген при попадании в организм встречается с соответствующими антителами. Образующиеся комплексы АГ/АТ активируют систему комплемента, что приводит к активации фагоцитоза и уничтожению связанного с антителами антигена. Поскольку естественные антитела образуются без воздействия антигена, их часто относят к факторам неспецифического иммунитета.

Если же антиген связывается с рецепторами В-лимфоцитов, развиваются реакции гуморального иммунитета, которые могут быть тимусзависимыми и тимуснезависимыми.

**Тимуснезависимые реакции** происходят без участия Т-хелперов под действием антигенов, в которых многократно повторяются одинаковые детерминанты или в антигене имеются митогенные участки (бактериальные полисахариды, липополисахариды, высокомолекулярные белки). Подобные антигены связываются сразу со множеством рецепторов В-клеток. Такое массивное воздействие передается и на ядро клетки, которое в присутствии цитокинов, вырабатываемых активированными макрофагами, ведет к активации и пролиферации В-лимфоцитов.

Увеличивается численность клона, начинают вырабатываться  $IgM$ .

Недостатком Т-независимых гуморальных реакций является следующее:

- продуцируются только  $IgM$ ;
- не остается иммунологической памяти;
- пролиферативная способность В-лимфоцитов снижается, через 1–2 нед. секреторные клетки погибают.

**Тимусзависимые реакции** развиваются в основном на белковые антигены, в том числе и на бактериальные токсины. В отличие от Т-лимфоцитов, для распознавания антигена рецептором В-лимфоцита не требуется предварительного расщепления антигена на пептиды. В-клетки реагируют на целый антиген, который после связывания с рецептором поглощается В-клеткой, расщепляется в ее фагосомах до пептидов. Последние связываются с молекулами гистосовместимости класса II и возвращаются на поверхность В-лимфоцита, то есть процессинг антигена совершается в самом В-лимфоците. Появившиеся на поверхности В-лимфоцита комплексы сами активируют В-клетки и распознаются рецепторами Т-хелперов 2-го типа. На В-клетках появляются ко-стимуляторы В-7(СD-80). Воздействие антигена и соединение ко-стимулятора CD-80 (на В-лимфоците) с ко-стимулятором CD-28 (на Т-хелпере) вызывает активацию Т-хелпера, который начинает продуцировать ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и др. (рис. 4).

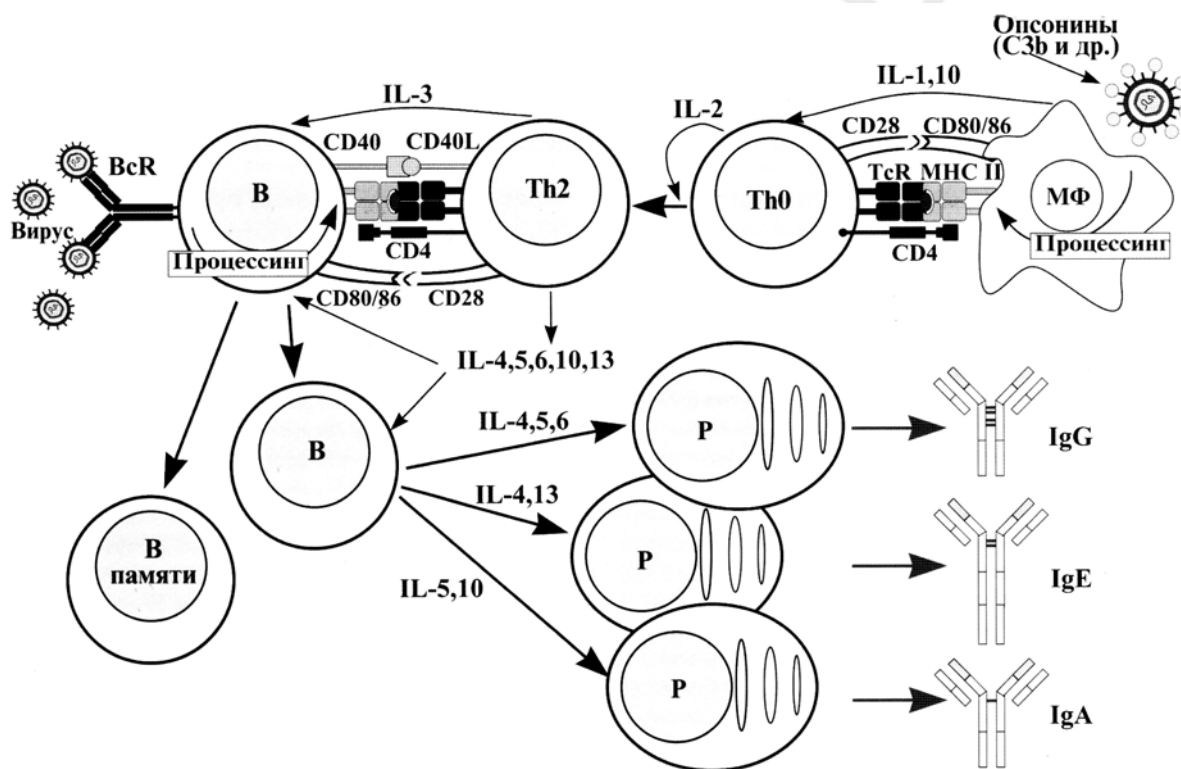


Рис. 4. Клеточные взаимодействия в реакциях гуморального иммунитета (Воробьев, 2003):

BcR — рецептор В-лимфоцита; CD40 — ко-рецептор В-лимфоцита; Th2 — Т-хелперы 2-го типа; CD40L — лиганд Th2; CD4 — ко-рецептор Т-лимфоцита; Th0 — нулевые Т-хелперы; TcR — рецептор Т-лимфоцита; МФ — макрофаг; ИЛ — интерлейкины; МНС II — главный комплекс гистосовместимости II класса; Р — плазмоциты

Влияние данных цитокинов на В-клетки и образование еще одних ко-стимулирующих связей между CD-40 (на В-лимфоците) и CD-40 $\alpha$  (на Т-хелпере) вызывают пролиферацию стимулированных В-лимфоцитов

и дифференцировку их в плазматические клетки и клетки-памяти. Данные процессы осуществляются в центрах размножения лимфоидных фолликулов, где в результате образования разных ко-стимулирующих связей между В-лимфоцитами и дендритными клетками «отбираются» клетки с разной аффинностью (сродство к антигенам). Если в клетках она мала, то такие лимфоциты уничтожаются, а из клеток с высокой аффинностью (в результате действия разных ко-стимулирующих контактов) образуются предшественники плазматических клеток или клетки-памяти.

Выделяемые Т-хелперами интерлейкины играют важную роль не только в продукции антител, но и в переключении их синтеза с одного вида на другие (см. рис. 4).

Преимущество Т-зависимого гуморального иммунного ответа заключается в следующем:

- секретируются не только IgM (в начале ответа), а, главным образом IgG, а также IgA и IgE, что делает иммунный ответ более эффективным и разнообразным;
- в результате указанного вида реакций остается иммунологическая память.

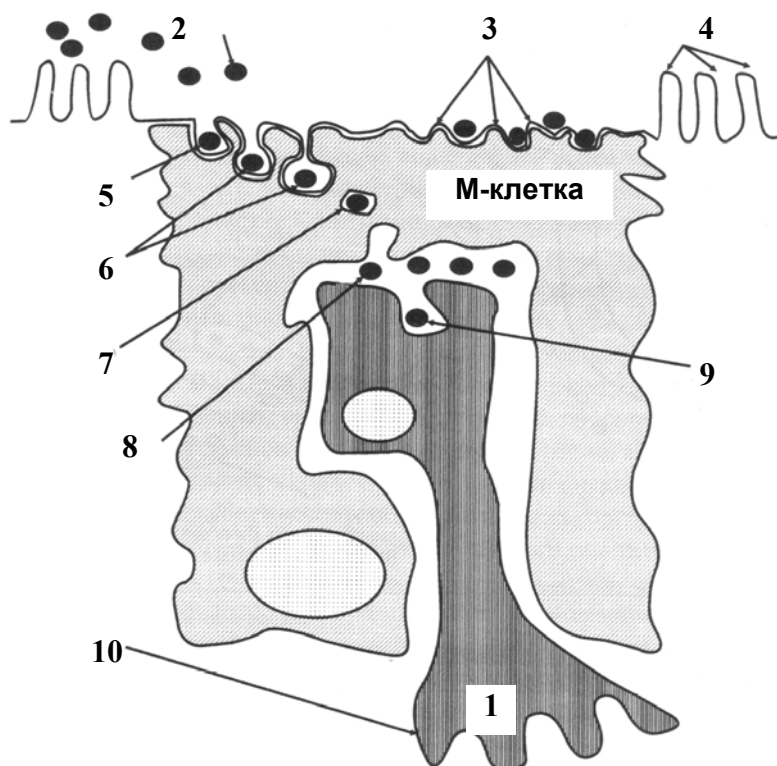
### **Иммунная система слизистых оболочек**

Главным специфическим механизмом защиты слизистых оболочек является продукция секреторного IgA, процесс образования которого наиболее изучен в слизистой оболочке органов пищеварительного тракта. Попавшие на ее поверхность антигены (микробные, пищевые) поглощаются специализированными эпителиоцитами — М-клетками, которые выстилают участки слизистой оболочки над лимфоидными скоплениями (рис. 5).

М-клетки имеют короткие микроворсинки, цитоплазматические выросты, небольшое количество лизосом и обладают способностью поглощать антигены и транспортировать их в подлежащие скопления лимфоцитов к антигенпредставляющим клеткам (макрофагам, дендритным клеткам, В-лимфоцитам).

Затем в слизистой оболочке происходят специфические клеточные и гуморальные иммунные реакции. В результате в собственной пластинке слизистой оболочки накапливаются цитотоксические Т-лимфоциты и плазматические клетки. Последние вырабатывают IgA, который после соединения с секреторным компонентом, продуцируемым эпителиальными клетками слизистой оболочки, образует секреторный IgA. Он приобретает стабильность (не разрушается ферментами), попадает на поверхность слизистой оболочки органа, препятствуя проникновению в организм антигена. При этом IgA (в отличие от других иммуноглобулинов) не вызы-

вает активации системы комплемента, поэтому при его образовании практически не наблюдаются воспалительные реакции.



*Рис. 5. Транспортировка антигена с помощью М-клетки (Г. Н. Дранник, 2003; Owen, 1977):*

1 — лимфоцит; 2 — антиген; 3 — микроскладки; 4 — микроворсинки; 5 — прикрепление антигена; 6 — пиноцитоз антигена М-клетками; 7 — транспортировка с помощью везикул; 8 — высвобождение антигена в экстраклеточное пространство; 9 — захват антигена лимфоцитами; 10 — миграция лимфоцита

Следует отметить, что где бы не происходило внедрение антигена в слизистую оболочку, стимулированные Т- и В-лимфоциты быстро расселяются в слизистые оболочки всех органов — хоминг-эффект. Так, поглощение респираторного вируса через желудочно-кишечный тракт приводит к продукции секреторного IgA в слизистой оболочке бронхов еще до проникновения данного вируса в дыхательные пути, заранее «вооружая» их. Таким образом, IgA блокирует адгезию вирусов и бактерий к эпителиальным клеткам, усиливает антибактериальную активность макрофагов и цитотоксический эффект Т-лимфоцитов.

Что касается Т-лимфоцитов слизистых оболочек, то среди них имеются особые формы: гамма- и дельта-Т-лимфоциты. Они, в основном, локализируются в эпителиальной ткани (интраэпителиальные Т-лимфоциты). Для распознавания антигена им не нужны молекулы гистосовместимости и антигенпрезентирующие клетки. После стимуляции они могут превращаться в Т-хелперы или в Т-киллеры. Их рассматривают как первую линию защиты — «сторожевые клетки», которые способны разру-

шать не только микроорганизмы (в том числе и внутриклеточные), но и собственные поврежденные эпителиальные клетки, а также вырабатывать цитокины, привлекающие в слизистые оболочки гранулоциты, моноциты, альфа- и бета-лимфоциты, которые впоследствии обеспечивают развитие как неспецифических, так и типичных специфических иммунных реакций.

### **Взаимодействие специфических и неспецифических факторов в иммунной системе организма**

Раздельное изложение (в 2 методических пособиях) особенностей функционирования неспецифических и специфических звеньев иммунитета удобно для лучшего усвоения материала, так как в основе их деятельности лежат, казалось бы, разные принципы: в первом — воспаление и фагоцитоз, во втором — антитела и иммунная цитотоксичность. Однако, как это следует из анализа изложенных выше сведений, с самого начала, с момента внедрения в организм чужеродных агентов, начинается действие факторов, запускающих механизмы как неспецифических, так и специфических процессов.

Так, влияние чужеродных веществ активирует самые разные клетки, которые выделяют многочисленные цитокины, вызывающие не только развитие воспалительных процессов, но и стимуляцию клеток, участвующих в специфических иммунных реакциях. Создаются условия для пролиферации клеток и созревания клона активированных Т- и В-лимфоцитов, формирования их эффекторной активности, генерации клеток-памяти. Другое дело, что проявление их эффекторной деятельности (образование антител, цитотоксичность Т-клеток) запаздывает, и первой «линией защиты» становятся неспецифические реакции.

Макрофаги — центральная фигура неспецифической защиты, в то же время являются и незаменимым компонентом в обеспечении специфического иммунного ответа. Так, наряду с фагоцитозом и выделением ряда цитокинов, запускающих воспалительные реакции, они осуществляют также процессинг и презентацию антигена клеткам (Т-хелперам), обеспечивающим специфический иммунный ответ, не говоря уже о выделяемых макрофагами цитокинах, начинающих или регулирующих этот процесс.

В то же время макрофаги, естественные киллеры, тучные клетки — неперенные участники неспецифических реакций — сами становятся мишенями для продуктов, выделяемых активированными лимфоцитами (гамма-интерферон,  $MiF$ ), которые усиливают действие макрофагов, вызывая в них кислородный взрыв и выброс медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8). В тучных клетках комплексы антигена с антителами (IgE) обуславливают дегрануляцию и выделение мощного воспалительного фак-

тора — гистамина. Естественные киллеры при соединении их рецепторов с антителами резко усиливают цитотоксическую активность (рис. 6).

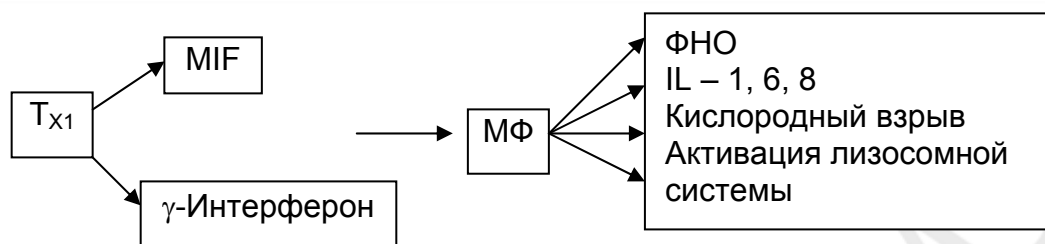


Рис. 6. Взаимодействие Т-хелперов I (Т<sub>х1</sub>) с макрофагами:

MIF — фактор, подавляющий миграцию макрофагов и повышающий их активность; МФ — макрофаги; ФНО — фактор некроза опухолей

Взаимодействие двух звеньев иммунной системы проявляется и в завершающей фазе специфических иммунных реакций. Антитела, как правило, сами не уничтожают антигены, за исключением токсинов некоторых возбудителей, отчасти вирусов. В остальных случаях для уничтожения антигенов подключаются механизмы неспецифического иммунитета. Так, комплексы антигенов с антителами резко повышают фагоцитарную активность макрофагов, которые захватывают эти комплексы и уничтожают их. Кроме того, комплексы АГ/АТ вызывают активацию системы комплемента (по классическому пути), которая приводит к выделению токсических для многих возбудителей веществ. С другой стороны, активация системы комплемента продуктами специфической реакции (комплексы АГ/АТ) запускает многогранный механизм воспаления (рис. 7).

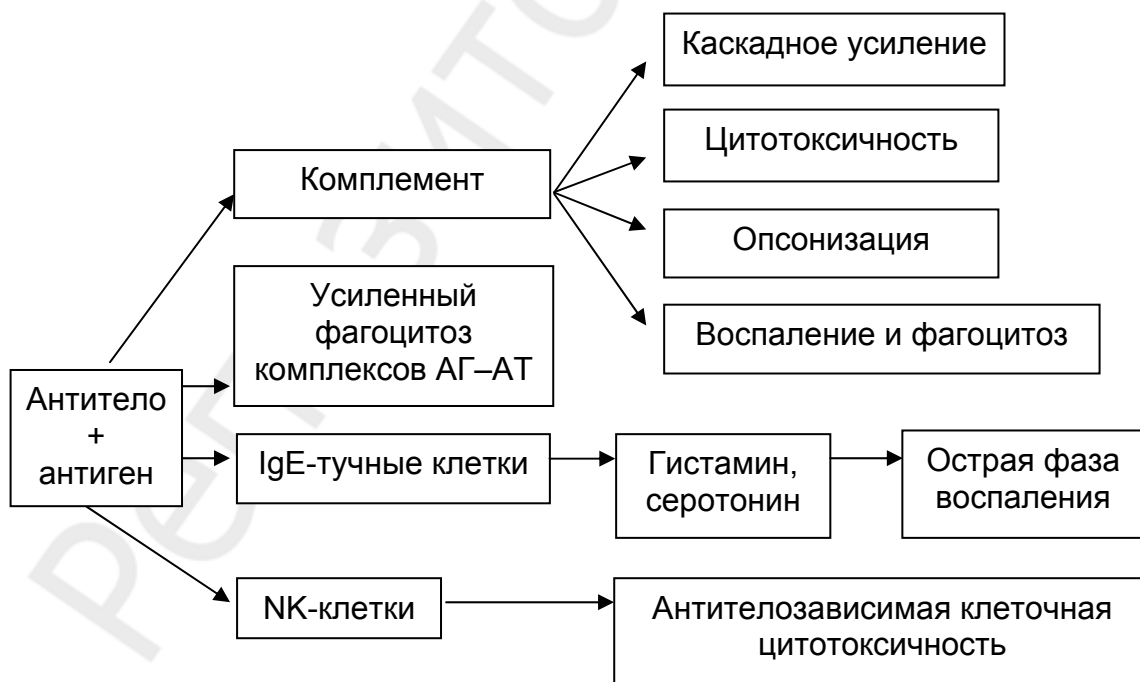


Рис. 7. Взаимодействие антител с системами специфического и неспецифического иммунитета

Вышеизложенный материал не исчерпывает все стороны взаимодействия двух звеньев иммунной системы. В последнее время возникло представление о том, что эффективность специфических иммунных реакций зависит от качества подготовки условий для их развития в неспецифической фазе защитных реакций организма.

Таким образом, очевидно, что только ассоциация двух звеньев иммунной системы, их взаимодействие и взаимообусловленность могут обеспечить надежную защиту организма от многочисленных, постоянно меняющих свои свойства патогенных микроорганизмов и других повреждающих воздействий.

Репозиторий БГМУ



## Литература

1. *Абелев, Г. И.* Взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитета в защите организма от инфекции / Г. И. Абелев // Соросовский образовательный журнал. 1998. № 2. С. 53–58.
2. *Абелев, Г. И.* Основы иммунитета / Г. И. Абелев // Соросовский образовательный журнал. 1996. № 5. С. 4–10.
3. *Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии* : учеб. пособие / под ред А. А. Воробьева, А. С. Быкова. М. : Медицинское информационное агентство, 2003. 232 с.
4. *Борисов, Л. Б.* Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Л. Б. Борисов. М. : МИА, 2005. 736 с.
5. *Галактионов, В. Г.* Эволюционная иммунология : учеб. пособие / В. Г. Галактионов. М. : Академкнига, 2005. 408 с.
6. *Дранник, Г. Н.* Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. М. : Медицинское информационное агентство, 2003. 603 с.
7. *Иммунология* : учеб. пособие / под ред. П. А. Красочко, Н. Д. Лисова. Минск : Аверсэв, 2005. 128 с.
8. *Коротяев, А. И.* Медицинская микробиология, иммунология и вирусология : учеб. для мед. вузов / А. И. Коротяев, С. А. Бабичев. Изд. 3-е, испр. и доп. СПб. : СпецЛит, 2002. 591 с.
9. *Новиков, Д. К.* Медицинская иммунология : учеб. пособие / Д. К. Новиков. Минск : Вышэйшая школа, 2005. 301 с.
10. *Павлович, С. А.* Микробиология с вирусологией и иммунологией / С. А. Павлович. Минск : Вышэйшая школа, 2005. 799 с.
11. *Плейфер, Дж.* Наглядная иммунология : пер. с англ. / Дж. Плейфер. М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. 96 с.
12. *Пожарская, В. О.* Общая микробиология с вирусологией и иммунологией : учеб. пособие / В. О. Пожарская, Б. Н. Райкис, А. Х. Казиев. М. : Триада-Х, 2004. 352 с.
13. *Ройт, А.* Основы иммунологии / А. Ройт. М. : Мир, 1991. 327 с.
14. *Титов, Л. П.* Иммунология : терминолог. словарь / Л. П. Титов. Минск : БГМУ, 2002. 213 с.

## Оглавление

Введение .....	3
Образование и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов.....	4
Т-лимфоциты и реакции клеточного иммунитета .....	5
В-лимфоциты и реакции гуморального иммунитета.....	9
Иммунная система слизистых оболочек .....	12
Взаимодействие специфических и неспецифических факторов в иммунной системе организма .....	14
Литература.....	17

Учебное издание

**Жарикова** Нина Александровна  
**Китель** Валентина Владимировна  
**Жарикова** Ольга Леонидовна

## **КЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В РЕАКЦИЯХ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА**

Методические рекомендации

Ответственная за выпуск Н. В. Синельникова  
Редактор Н. В. Тишевич  
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 27.03.08. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 0,84. Тираж 100 экз. Заказ 568.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220030, г. Минск, Ленинградская, 6.