

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

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

# **МЕХАНИЗМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ**

Методические рекомендации



Минск БГМУ 2008

УДК 612.017.3 (075.8)  
ББК 28.707.4 я 73  
К 45

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

**Китель, В. В.**

К 45 Механизмы неспецифических иммунных реакций : метод. рекомендации /  
В. В. Китель, Н. А. Жарикова, О. Л. Жарикова. – Минск : БГМУ, 2008. – 12 с.

Изложены отсутствующие в базовых учебных пособиях по морфологии обобщенные представления о факторах неспецифического иммунитета, обсуждены вопросы о взаимодействии и взаимовлиянии специфических и неспецифических механизмов в формировании иммунного статуса организма.

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

УДК 612.017.3 (075.8)  
ББК 28.707.4 я 73

---

Учебное издание

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

## **МЕХАНИЗМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ**

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. 0,7. Уч.-изд. л. 0,6. Тираж 100 экз. Заказ 567.

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.

© Оформление. Белорусский государственный  
медицинский университет, 2008

## Введение

На протяжении всего исторического пути формирования жизни на земле природа создавала сложную защитную (иммунную) систему живых существ, благодаря которой они выжили и продолжают существовать, несмотря на постоянное губительное воздействие многочисленных как экзогенных (главным образом, инфекционных), так и эндогенных факторов.

В данной сложной многокомпонентной системе можно выделить два взаимосвязанных основных звена, имеющих свои специфические особенности: естественный (врожденный, наследственный), или неспецифический иммунитет, и иммунитет приобретенный (адаптивный), или специфический.

**Неспецифический иммунитет** — это наиболее древняя ветвь иммунной системы, филогенетически связанная с примитивными проявлениями жизнедеятельности простейших организмов (фагоцитоз, внутриклеточное пищеварение, экзоцитоз), усложнившаяся со временем и сформировавшая разнообразные действенные механизмы защиты.

Данное звено иммунной системы рассматривают как передовую линию защиты организма, которая представлена многочисленными факторами и системами, тесно взаимодействующими друг с другом (рис. 1).



Рис. 1. Факторы, обеспечивающие неспецифические иммунные реакции

## Естественные барьеры и компоненты острофазной реакции

К естественным барьерам относятся **механические барьеры, физиологические и биохимические факторы**, которые препятствуют попаданию в организм патогенных (чаще инфекционных) агентов. Данную функцию выполняют неповрежденная кожа, реснички клеток дыхательных путей, продукты жизнедеятельности желез, содержащие бактерицидные вещества, секреты, покрывающие пласты эпителия слизистых оболочек, кислая реакция мочи, влагалищного секрета, желудочного сока, противостоящая патогенным организмам, слущивание эпителия вместе с микробами, смывание их слюной, слезами. К этой же группе неспецифических факторов резистентности можно отнести и такие физиологические функции, как чихание, откашливание и не совсем физиологические — рвота, понос, повышение температуры.

Если инфекционные агенты все же преодолевают эти барьеры и проникают в организм, в действие вступают другие механизмы неспецифической защиты. Активируются кининовые системы, нарастает титр и активность других острофазных белков, активируется система комплемента, увеличиваются число и сила действия ряда клеточных элементов.

**Кинины** образуются с помощью фактора Хагемана (один из компонентов свертывающей системы крови), который под действием чужеродных агентов распадается на фрагменты, действующие на предшественников калликрейна. Образовавшийся калликреин вызывает синтез продуктов, от которых отщепляется пептид брадикинин. Последний резко усиливает приток крови, проницаемость стенки кровеносных сосудов как для различных компонентов плазмы, так и для клеточных элементов.

**Белки острофазной реакции.** Наиболее значимыми из них являются:

1. **Интерлейкин-1.** Секретируется многими активированными клетками (макрофагами, фибробластами, эндотелиальными и другими клетками). Индуцирует синтез С-реактивного белка и, следовательно, опосредованно активирует систему комплемента. Вызывает хемотаксис и активацию нейтрофильных лейкоцитов, усиливает продукцию гамма-интерферона, фактора некроза опухолей, стимулирует естественные киллеры. Играет важнейшую роль в запуске механизма специфического иммунитета.

2. **С-реактивный белок (СРБ).** Продуцируется гепатоцитами. При воспалении количество его нарастает в 1000 раз по сравнению с нормой. Способствует агглютинации, набуханию и гибели бактерий. Активирует систему комплемента, в связи с некоторыми его компонентами обладает опсонизирующим и митогенным действиями.

3. **Сывороточный белок амилоида.** Связывает и удаляет чужеродные антигены и продукты распада собственных тканей.

**Система комплемента** — важнейшая полифункциональная защитная система организма — представляет собой комплекс белков сыворотки крови (9 основных белков и 3 ингибитора). Компоненты данной системы обозначаются буквой С с порядковым номером от 1 до 9. По некоторым данным, в системе комплемента насчитывается до 20 компонентов. Активация системы комплемента происходит по ферментативно-каскадному типу, когда часть продуктов одной реакции становится ферментами для последующей, а другая часть поступает в сыворотку крови и вызывает следующие эффекты:

1. Образование опсонизирующих компонентов\*.
2. Активацию кининовой системы и высвобождение вазоактивных веществ (гистамина) из тучных клеток и базофилов, что приводит к повышению проницаемости стенок сосудов.
3. Хемотаксис нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов, их активацию («кислородный взрыв») и выделение образующихся при этом биологически активных веществ (см. ниже).
4. Цитотоксический эффект, который является следствием процессов, начинающихся с расщепления С3-компонента комплемента, запускает ряд последующих реакций с участием других компонентов. В результате образуется *мембраноатакующий комплекс (МАК)*. Под действием МАК в мембранах чужеродных клеток появляются каналы, проницаемые для воды, электролитов, а их проникновение в клетки приводит к гибели последних.

Следует отметить, что активация системы комплемента при неспецифическом иммунном ответе происходит по альтернативному пути, для которого не требуется (как для классического) появления комплексов АГ–АТ. К тому же процесс начинается сразу с расщепления С3-компонента комплемента (без участия трех первых (С1, С4, С2), поэтому альтернативный путь активации включается тотчас после внедрения антигенов и является скорой помощью в борьбе с ними.

## **Клеточные элементы**

**Моноциты и макрофаги.** Роль макрофагов в защитных реакциях организма многообразна. Важнейшим механизмом их участия в неспецифических реакциях является фагоцитоз. Данный процесс начинается с активации клеток, их хемотаксиса в сторону хемоаттрактантов (фрагменты компонентов комплемента, продукты распада фибрина, коллагена, погиб-

---

\*Опсонизация — процесс оседания на мембране микроорганизмов различных молекул (некоторых иммуноглобулинов, С3-компонента комплемента), к которым могут прикрепляться клетки, имеющие к ним рецепторы (в частности, макрофаги), что резко усиливает связи между клетками и эффективность фагоцитоза.

ших клеток, лимфокины и др.). На мембране макрофагов имеются рецепторы, принимающие участие в процессах адгезии, эндоцитоза, восприятия регуляторных воздействий, а также в межклеточных взаимодействиях.

В лизосомах макрофагов содержится большое количество ферментов: кислая фосфатаза, кислая и другие эстеразы, катепсин, эластаза, коллагеназа, лизоцим, миелопероксидаза, катионные белки, лактоферрин и другие.

Разрушение чужеродных веществ в макрофагах происходит двумя способами: кислороднезависимым — под действием протеиназ, катионных белков, лизоцима, лактоферрина и кислородзависимым — при участии миелопероксидазы. При этом образуются перекиси водорода, гидроксильные радикалы, синглетный кислород (кислородный взрыв) и другие вещества, губительно действующие на микроорганизмы и на собственные ткани, куда они попадают при гибели фагоцитирующих клеток.

Фагоцитарная активность макрофагов резко возрастает при опсонизации поглощаемых объектов. Внутриклеточное переваривание может закончиться завершённым фагоцитозом или процессингом захваченного агента. В ряде случаев некоторые микроорганизмы (возбудители туберкулеза) могут персистировать (жить и размножаться) в цитоплазме макрофагов. При развитии инфекционных процессов иногда может наблюдаться гиперреактивность макрофагов, связанная с особенностями антигенной стимуляции или состоянием регуляторных систем организма. В результате повышается продукция различных цитокинов и активных метаболитов кислорода, что в итоге вызывает повреждение клеточных мембран и тканей и даже может быть причиной летального исхода.

Очень важной функцией макрофагов является продуцирование целого ряда биологически активных веществ — цитокинов (монокинов). Это гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухолей, интерлейкин-1 (эндогенный пироген), компоненты комплемента, альфа-интерферон, лейкотриены (продукты арахидоновой кислоты усиливают воспалительные процессы, в результате чего увеличиваются проницаемость сосудистой стенки, хемотаксис нейтрофилов) и др.

**Нейтрофильные лейкоциты**, как и макрофаги, являются активными фагоцитами. Фагоцитарная активность резко возрастает при опсонизации объектов, так как на мембране клеток тоже имеются рецепторы к С3-компоненту комплемента, Fc-фрагменту иммуноглобулинов. В гранулах содержится сходный с макрофагами набор ферментов, часть которых (лизоцим, лактоферрин), а также токсические продукты «кислородного взрыва» выделяются в окружающую среду, вызывая гибель не только микроорганизмов, но и расплавление собственных тканей. Кроме того, нейтрофилы выделяют и ряд цитокинов, активирующих кининовую систему, свертывающую и противосвертывающую системы крови.

**Эозинофильные лейкоциты** — менее активные фагоциты, чем описанные выше клетки. Специфическая функция эозинофилов — разрушение гельминтов. Гельминты активируют систему комплемента по альтернативному типу с образованием C3b-компонента. При связывании его с соответствующим рецептором на поверхности эозинофила происходит активация кислородзависимых процессов в клетке, и образующиеся при этом токсические продукты вместе с освобождающимися из гранул основным (содержится в ядре гранул) и катионными белками, пероксидазой (входит в состав матрикса гранул) губительно действуют на гельминты. В гранулах содержатся также арилсульфатаза, гистаминаза, обладающие противоаллергическим действием. Эозинофилы выделяют также и цитокины, в основном лейкотриены.

**Базофильные лейкоциты и тучные клетки.** Фагоцитарная активность невысока. Представляют собой депо гистамина и гепарина, содержат серотонин. Наличие рецептора к Fc-фрагменту IgE способствует развитию аллергических реакций. Выделяют лейкотриены, простагландины, факторы хемотаксиса нейтрофилов, которые влияют на запуск кининовой системы, регулируют процесс свертывания крови, активируют тромбоциты, вызывая их агрегацию. Синтезируют цитокины, участвующие в реакциях специфического иммунитета.

**Киллерные клетки. Естественные киллеры (ЕК-клетки)** — большие гранулярные лимфоциты. Мишенями для них служат все ядродержащие клетки, особенно опухолевые и пораженные вирусами. Цитотоксическая деятельность данных клеток антигеннезависима. В последнее время считают, что именно эти клетки, а не иммунокомпетентные Т-лимфоциты, играют главную роль в иммунологическом надзоре. Кроме того, ЕК-клетки выделяют альфа- и гамма-интерфероны, интерлейкины-1 и -2, простагландины.

**Просто киллерные (К-клетки)** разрушают клетки-мишени, содержащие даже следы антител против собственных антигенов.

**Лимфокинактивированные киллеры (ЛАК-клетки)** — обычные Т-лимфоциты, активированные интерлейкином-2 и проходящие антигензависимую дифференцировку (см. методические рекомендации «Клеточные взаимодействия в реакциях специфического иммунитета»).

## Цитокины

Как уже упоминалось выше, многие активированные антигенами клетки (макрофаги, лейкоциты, эндотелиоциты, клетки стромы и др.) активно участвуют в неспецифических защитных реакциях с помощью секретлируемых ими биологически активных веществ — цитокинов. В целом, эти вещества можно рассматривать как регуляторы и эффекторы

системы иммунитета, оказывающие воздействие на различные клетки, связываясь с их рецепторами, которые имеются в норме или появляются при активации. Они могут обладать плюрипотентным или специфическим действием на клетки. Одну и ту же функцию могут выполнять разные цитокины; один цитокин может действовать на разные клетки.

Среди цитокинов выделяют несколько разновидностей: интерлейкины, ростовые факторы, опухольнекротизирующие факторы, интерфероны, хемокины.

**Интерлейкины (ИЛ).** Известно до 25 цитокинов данной группы. В неспецифических реакциях наиболее важная роль у следующих интерлейкинов:

1. **ИЛ-1** (эндогенный пироген). Продуцируется, главным образом активированными макрофагами, хотя, как уже упоминалось, может секретироваться и стимулированными фибробластами, эндотелиоцитами и другими клетками. Вызывает синтез острофазных белков, провоспалительных цитокинов (гамма-интерферона, опухольнекротизирующего фактора, простагландина E<sub>2</sub> и др.), повышает температуру тела. Активирует гранулоциты, лимфоциты, фибробласты, ЕК-клетки. Усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, играет важнейшую роль в запуске специфических иммунных реакций.

2. **ИЛ-6, ИЛ-8** сходны по характеру действия с ИЛ-1.

3. **ИЛ-3** — колониестимулирующий фактор, усиливающий продукцию нейтрофильных лейкоцитов. Продуцируется тканевыми базофилами и другими клетками.

4. **ИЛ-5.** Вызывает дифференцировку, активацию и хемотаксис эозинофильных лейкоцитов. Вырабатывается Т-лимфоцитами-хелперами.

5. **ИЛ-11.** Стимулирует тромбоцитопоэз, вырабатывается фибробластами красного костного мозга.

Остальные интерлейкины влияют преимущественно на дифференцировку и функционирование лимфоцитов (см. в методических рекомендациях «Клеточные взаимодействия в реакциях специфического иммунитета»).

**Ростовые факторы** включают:

1. **Гранулоцитарный колониестимулирующий.** Продуцируется макрофагами, стромальными клетками красного костного мозга. Вызывает образование, дифференцировку нейтрофильных лейкоцитов, повышает их функциональную активность.

2. **Моноцитарный колониестимулирующий.** Продуцируется моноцитами, макрофагами и Т-лимфоцитами. Усиливает образование, ускоряет дифференцировку моноцитов, повышает активность макрофагов.

3. **Гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий.** Вырабатывается моноцитами, макрофагами и Т-лимфоцитами. Усиливает



образование, ускоряет дифференцировку, повышает функциональную активность гранулоцитов и моноцитов-макрофагов.

4. **Бета-трансформирующий фактор роста.** Угнетает активность ряда клеток, в том числе макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров, таким образом подавляя иммунный ответ, когда в нем уже нет необходимости, и ускоряет репаративные процессы, заживление ран (усиливается синтез коллагена).

Кроме того, в процессе неспецифических иммунных реакций вырабатываются и другие ростовые факторы (фактор роста эпителия, нервов).

**Опухольнекротизирующие факторы (ОНФ)** выделяются моноцитами, макрофагами. Разрушают опухоли путем образования сосудистых тромбов и некротизации опухолевой ткани. Вызывают хемотаксис активированных нейтрофилов и макрофагов, «кислородный взрыв» в них, активируют ЕК-клетки, усиливают выработку простагландинов и др.

**Интерфероны** представлены группой биологически активных гликопептидов, вырабатываемых вирусинфицированными клетками. Выделяют несколько видов: **альфа-интерфероны**, продуцируемые в основном макрофагами и лейкоцитами и названные в связи с этим лейкоцитарными; **бета-интерфероны**, названные фибробластическими, так как продуцируются в основном этими клетками. Оба типа интерферонов секретируются также эндотелиальными и эпителиальными клетками, лимфоцитами и ЕК-клетками; **гамма-интерфероны** (иммунные) продуцируются ЕК-клетками и активированными Т-хелперами 1-го типа.

Функции интерферонов многообразны. Они губительно воздействуют на вирусы, активируя в них ферменты, способствующие разрушению вирусной РНК, подавлению синтеза их матричной РНК и белков вирусной оболочки.

Интерфероны оказывают и противоопухолевой эффект с помощью самых разных механизмов: подавляют действие опухолевых ростовых факторов, синтез РНК и белков опухолевых клеток, новообразование сосудов в опухолях, активируют цитотоксические клетки, тормозят метастазирование и пролиферацию опухолевых клеток и др.

Антибактериальный эффект интерферонов обусловлен их способностью активировать ферменты бактериальных клеток, вследствие чего нарушается их метаболизм или вырабатываются бактерицидные вещества, что приводит к гибели бактериальной клетки.

Важным биологическим эффектом интерферонов является их воздействие на развитие специфических и неспецифических иммунных реакций: они повышают фагоцитарную активность моноцитов и макрофагов, усиливают экспрессию на поверхности молекул комплекса гистосовместимости, регулируют чувствительность к цитокинам, активируют цитотоксические клетки.

**Хемокины** — разновидность цитокинов (до 40 факторов), контролирующая процессы миграции и активации клеток иммунной системы. Продуцируются хемокины самыми разными клетками: макрофагами, лейкоцитами, эндотелием, фибробластами, опухолевыми клетками и даже клетками паренхимы многих внутренних органов (сердца, легких, печени и др.). Высокий уровень некоторых хемокинов на эндотелиальных клетках указывает на важнейшую роль их в осуществлении процессов хемотаксиса. Кроме того, хемокины индуцируют освобождение гистамина из базофилов и тучных клеток, активируют многие клетки, усиливая образование на них рецепторов к компонентам комплемента.

### **Гуморальное звено неспецифического иммунитета**

Относимые к гуморальному звену неспецифического иммунитета вещества по своей сути схожи с цитокинами, но чаще попадают в окружающую среду в результате гибели клеток или иным путем и описываются, как правило, в виде отдельного звена.

**Естественные антитела** — это иммуноглобулины-М, отщепляющиеся с покоящихся В-лимфоцитов и циркулирующие в сыворотке крови и тканевой жидкости. Связываясь с микроорганизмами, активируют систему комплемента, что приводит к выделению цитотоксических веществ и гибели микробов. Реакция проходит без воздействия антигенов.

**Пропердин** — белок, активирующий систему комплемента по альтернативному типу.

**Бета-лизин** — антибактериальный белок (против грамположительных спорообразующих бактерий). Выделяется из тромбоцитов при их разрушении.

**Лактоферрины** связывают железо, необходимое для существования некоторых бактерий, в результате чего те погибают. Так же работают и **трансферрины**. Выделяются из макрофагов, нейтрофильных лейкоцитов, особенно при их гибели.

**Лизоцим (мурамидаза)** — антибактериальный белок против грамположительных кокков, также выделяется из нейтрофилов и макрофагов, попадает в жидкие среды (слюна, слезы, слизь дыхательных путей). Обладает сильным бактерицидным действием.

**Лактопероксидаза** — также бактерицидное вещество, содержится в слюне, грудном молоке.

Таким образом, механизмы неспецифической иммунной защиты весьма многообразны и эффективны, однако обладают и целым рядом существенных недостатков:

1. В ответ на любое патогенное воздействие включаются все факторы неспецифического иммунитета, что часто бывает неадекватным и дает ряд побочных неблагоприятных эффектов.

2. Консервативность механизмов неспецифического иммунитета: всегда одинаковые реакции, не способные приспособиться к меняющимся свойствам возбудителей, в результате чего последние научились обходить такие барьеры.

3. Механизмы неспецифической защиты бессильны против растворимых токсинов возбудителей таких заболеваний, как дифтерия, холера, столбняк, ботулизм.

4. Не всегда срабатывают факторы неспецифической защиты против очень мелких вирусов и возбудителей, находящихся внутри клеток (если преодолено действие интерферонов).

5. Неспецифические иммунные реакции не оставляют иммунологической памяти.

Тем не менее, неспецифический иммунитет — это мощный защитный барьер на пути инфекции, ликвидирующий ее проявления, или сдерживающий ее до того времени, когда вступают в действие эффекторные механизмы специфического иммунитета, лишенного описанных недостатков. Однако условия для развития механизмов специфического иммунитета и их реализации во многом создаются уже на первом, неспецифическом этапе защитных реакций.

## 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
Естественные барьеры и компоненты острофазной реакции .....	4
Клеточные элементы .....	5
Цитокины.....	7
Гуморальное звено неспецифического иммунитета.....	10
Литература.....	11