

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»
Кафедра геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии

ОСНОВЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Минск 2016

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Кафедра геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии

Л.В. Маслова

ОСНОВЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2016

УДК 612.017 (075. 9)

ББК 52. 54 я 73

М 32

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 7 от 09.09. 2016

Авторы:

профессор кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии БелМАПО, доктор медицинских наук *Л.В. Маслова*

Рецензенты:

заведующий 1-й кафедрой внутренних болезней БГМУ кандидат медицинских наук, доцент Алексейчик С.Е.

заведующий лабораторией иммунологии и клеточной биотехнологии РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, кандидат медицинских наук, Гончаров А.Е.

Маслова Л.В.

М 32

Основы функционирования иммунной системы: учеб.-метод. пособие / Л.В. Маслова. - Минск: БелМАПО, 2016. - 62 с.

ISBN 978-985-584-065-8

В основе большой группы заболеваний человека лежат нарушения в иммунной системе. К таким болезням относятся первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные и аллергические заболевания, лимфопролиферативная патология и многие другие. Лекарственные препараты, воздействующие на иммунную систему, так же как и сами продукты иммунной системы (иммуноглобулины, цитокины, тимические гормоны и другие), широко используются в практической медицине. В клинической лабораторной диагностике давно используются моноклональные антитела. Иммунопрофилактика (вакцинация) дает надежду на защиту не только от инфекционных, но и от аллергических и аутоиммунных заболеваний. В учебном пособии представлены современные представления об центральных и периферических органах иммунной системы, основных клетках и молекулах, механизмах врожденного и адаптивного иммунитета.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей широкого профиля.

УДК 612.017 (075. 9)

ББК 52. 54 я 73

ISBN 978-985-584-065-8

© Маслова Л.В., 2016

© Оформление БелМАПО, 2016

Содержание

Перечень сокращений	4
Введение	5
1. Органы иммунной системы	5
2. Клетки иммунной системы	10
3. Молекулы иммунной системы	24
4. Главный комплекс гистосовместимости	25
5. Белки системы комплемента	35
6. Иммуноглобулины	37
7. Цитокины	43
8. Оценка иммунного статуса	53
9. Заключение	56
Приложение	57
Литература	60

Перечень сокращений

АГ – антиген

АПК – антигенпрезентирующая клетка

АТ – антитело

ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа

ЕК – естественные киллеры

ИЛ – интерлейкин

ИО – иммунный ответ

ИС – иммунная система

ИФН- γ – интерферон- γ

CD – кластеры дифференцировки

IES – интраэпителиальные лимфоциты

Ig – иммуноглобулины

MHC – главный комплекс гистосовместимости

NKT – натуральные киллеры Т клетки

Tc – Т цитотоксические

Tsmcells – центральные Т клетки памяти

TCR – Т-клеточный рецептор

Temcells – эффекторные Т клетки памяти

Th – Т хелперы

ThF – тимический гуморальный фактор

TLR – Toll-подобные рецепторы

Иммунная система (ИС) организма - совокупность лимфоидных органов и тканей, которые определяют контроль за антигенным постоянством внутренней среды организма. Основная функция иммунной системы — распознавание и удаление из организма всего чужеродного – микробов, вирусов, грибов и даже собственных клеток и тканей, если они под действием факторов окружающей среды изменяются и становятся чужеродными. К ним относятся мутантные и опухолевые, поврежденные и состарившиеся клетки, которые появляются на протяжении всей жизни организма. Особые случаи конфликта между иммунной системой организма и чужеродными клетками возникают при хирургических пересадках органов и тканей.

Органы иммунной системы.

Органы иммунной системы подразделяют на центральные и периферические. К центральным (первичным) органам иммунной системы относят костный мозг и тимус (рисунок 1). В центральных органах иммунной системы происходит созревание и дифференцировка клеток иммунной системы из стволовых клеток. В периферических (вторичных) органах происходит дозревание лимфоидных клеток до конечной стадии дифференцировки. К ним относят селезенку, лимфатические узлы и лимфоидную ткань слизистых оболочек.

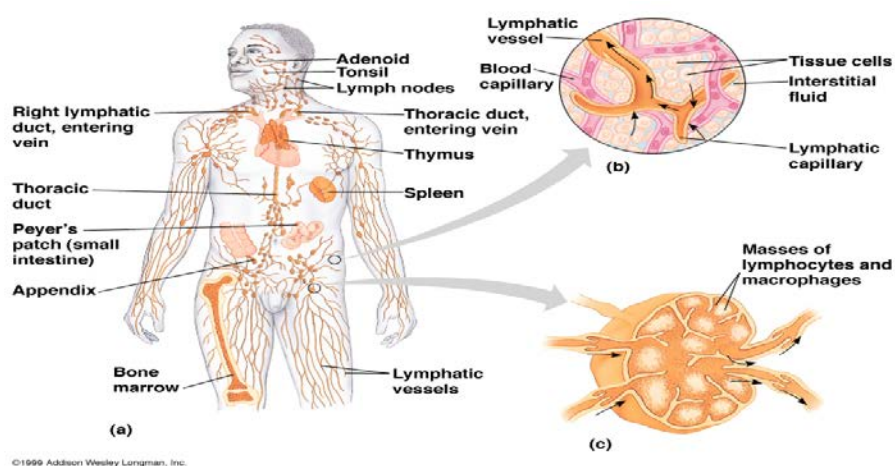


Рисунок 1 Центральные и периферические органы ИС

А. Центральные органы иммунной системы

- Тимус (thymus)

Имеет эпителиальный каркас, в котором развиваются Т-лимфоциты. Тимус у человека состоит из двух долек (рисунок 2). Каждая из них ограничена капсулой, от которой внутрь идут соединительно-тканые перегородки. Перегородки разделяют на дольки периферическую часть органа — кору. Внутренняя часть органа называется мозговой. Самая высокая продукция Т-лимфоцитов отмечается до двух лет. До периода полового созревания тимус увеличивается в размерах, его инволюция начинается примерно в 12 - 14 лет,

когда его масса начинает падать, а клетки тимусного эпителия замещаются соединительной и жировой тканью. Если у новорожденного масса тимуса достигает 70г, то у взрослого человека - 3г. Чем более длительно функционирует тимус, тем дольше живет организм.

Следует отметить, что значительную часть популяции Т-лимфоцитов составляют долгоживущие клетки, которые не нуждаются в постоянном обновлении. Поэтому численность Т-клеток может поддерживаться во взрослом организме и в отсутствие тимуса.

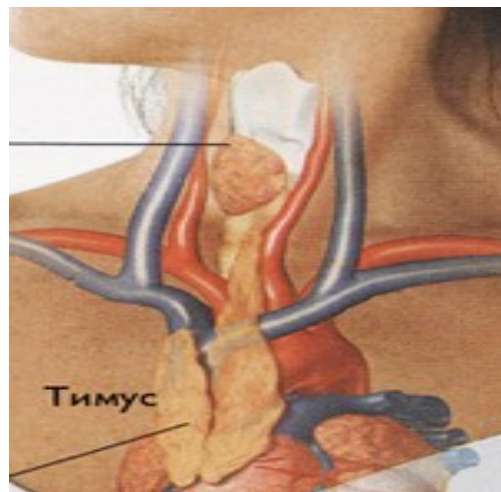


Рисунок 2 - Тимус

Незрелые Т-лимфоциты, развивающиеся в тимусе, называют тимоцитами (рисунок 3). Созревающие Т-лимфоциты являются

транзиторными клетками, поступающими в тимус в виде ранних предшественников из костного мозга (про-Т-клетки) и после созревания мигрирующими в периферические органы иммунной системы. Созревание тимоцитов протекает в течение 20 дней.

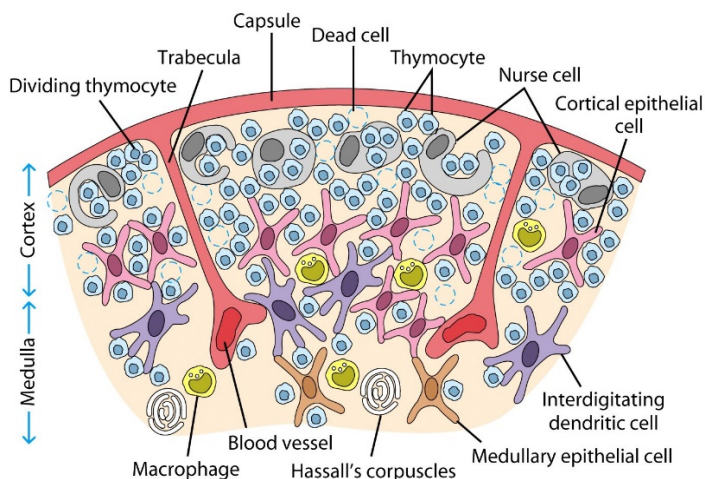


Рисунок 3 – Строение тимуса

В тимусе происходит созревание Т-лимфоцитов (их общий маркер - CD3+), их дифференцировка, иммунологическое «обучение». В тимусе Т-клетки подвергаются позитивной и негативной селекции.

Позитивная селекция – отбор Т-клеток, способных взаимодействовать с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС). Дважды позитивные тимоциты (CD4+CD8+) поступают вглубь коры тимуса (рисунок 4), где они представлены вместе с аутоантигенами (антигенами молекул хозяина Т-клеток), образующими комплекс с молекулами МНС на поверхности кортикальных эпителиальных клеток. Только те тимоциты, которые связывают МНС/антиген-комплекс с достаточной аффинностью, получают сигнал к выживанию. Развивающиеся тимоциты, которые не проявляют достаточной аффинности, не могут выполнять полезные функции в организме (клетки должны быть в состоянии взаимодействовать с комплексом МНС и пептид для того, чтобы влиять на иммунный ответ). Поэтому, тимоциты с низкой аффинностью погибают

путем апоптоза и поглощаются макрофагами. Судьба тимоцитов также определяется в течение позитивной селекции. Дважды позитивные клетки ($CD4^+CD8^+$), которые взаимодействуют с молекулами МНС класс II, становятся $CD4^+$ клетками, в то время как клетки, взаимодействующие с молекулами МНС класс I, созревают в $CD8^+$ клетки. Удаление потенциально аутоиммунных клеток происходит в процессе негативной селекции.

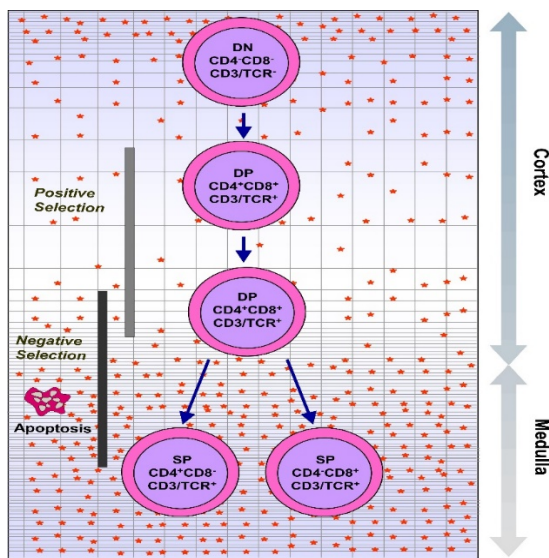


Рисунок 4 – Селекция тимокитов в тимусе

Негативная селекция удаляет тимокиты, которые способны сильно связываться со своими пептидами, представленными МНС. Тимокиты, которые выживают после позитивной селекции, мигрируют к границе корковой зоны и мозгового вещества. В мозговом веществе они снова представлены комплексам аутоантиген/МНС молекулы на таких антиген-презентирующих клетках, как дендритные клетки и макрофаги. Тимокиты, которые взаимодействуют слишком сильно с антигеном, получают апоптотический сигнал, который ведет к гибели клетки. Подавляющее большинство всех тимокитов в конечном итоге умирает во время этого процесса. Остальные клетки покидают тимус как зрелые наивные Т клетки. Этот процесс является важным компонентом иммунологической толерантности и необходимым для предотвращения образования аутореактивных Т-клеток, способных вызвать аутоиммунные заболевания.

Красный костный мозг (*medulla ossea rubra*) - его главная функция: продукция иммунокомпетентных клеток из стволовой полипотентной. Здесь образуются все форменные элементы крови. Кроветворная ткань представлена цилиндрическими скоплениями вокруг артериол, образуя шнуры, которые отделены друг от друга венозными синусами (рисунок 5). Последние впадают в центральный синусоид. Клетки в шнурах располагаются островками.

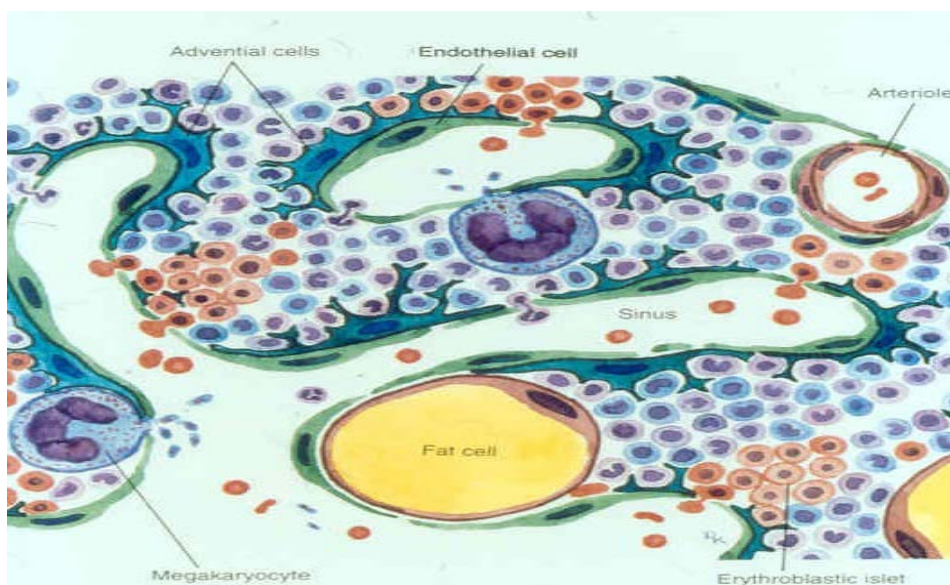


Рисунок 5 – Красный костный мозг

Стволовые клетки локализованы в основном в периферической части костномозгового канала. По мере созревания они перемещаются к центру, где проникают в синусоиды и затем поступают в кровь. Все лимфоидные клетки имеют на своей поверхности гликопротеиновые маркеры - т. н. кластеры дифференцировки - CD. Стволовая клетка - предшественница клеток лимфоидного и миелоидного рядов (рисунок 6) имеет маркер CD34+.

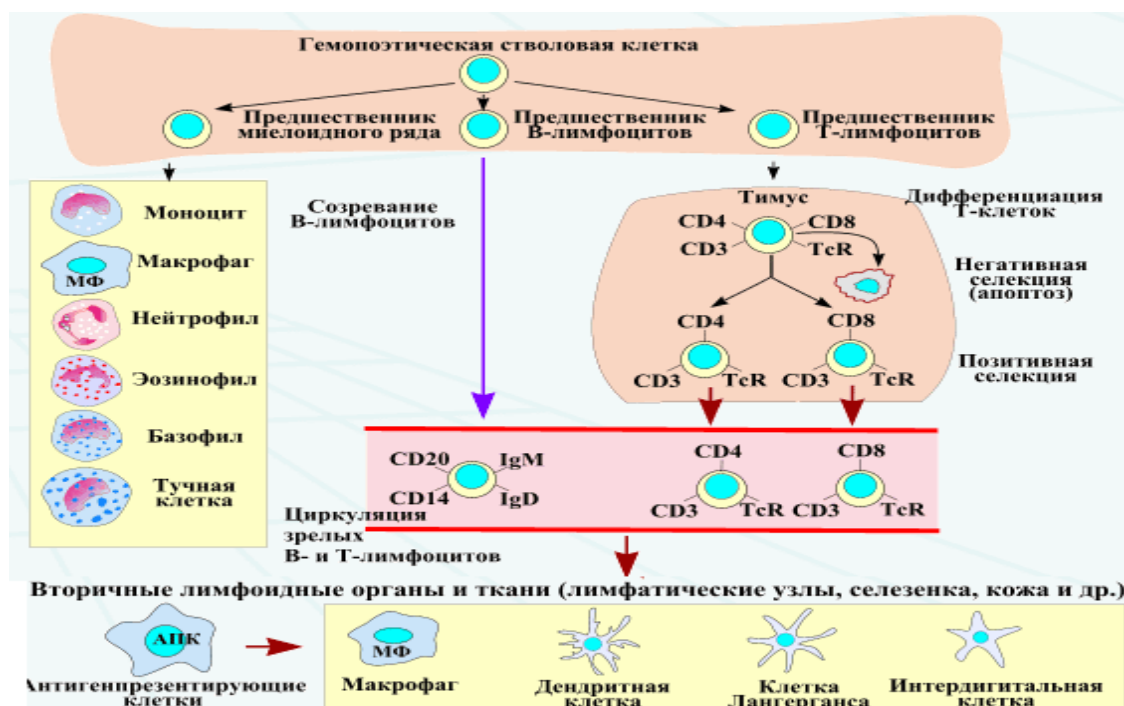


Рисунок 6 – Происхождение клеток иммунной системы

Б. Периферические органы иммунной системы — это лимфоузлы, селезенка, лимфатические фолликулы ЖКТ, в которых есть т. н. Т- и В- зоны, в которых созревают соответственно Т- и В-лимфоциты. Эти органы связаны между собой кровеносными и лимфатическими сосудами. Перемещаясь по этим сосудам, лимфоциты получают информацию об антигене и передают ее во все органы иммунной системы.

1. Лимфоузлы — периферические органы иммунной системы, расположенные по ходу лимфатических сосудов. Они задерживают антигены и предотвращают их распространение. В лимфоузлах антигены представляются наивным Т-лимфоцитам профессиональными антиген-презентирующими клетками. Результатом взаимодействия Т-клеток и антигенпрезентирующих клеток является превращение наивных Т-лимфоцитов в зрелые эффекторные клетки, способные к выполнению защитных функций. Строение лимфоузла показано на рисунке 7. Строма лимфоузла образована рыхлой соединительной тканью, в его паренхиме различают корковое и мозговое вещество. Корковое вещество — В-зависимая зона — содержит лимфатические фолликулы, состоящие в

основном из В-лимфоцитов. Т-лимфоциты расположены преимущественно в паракортикальной — Т-зависимой зоне. Центральная, медуллярная (мозговая) зона образована клеточными тяжами, содержащими Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги.

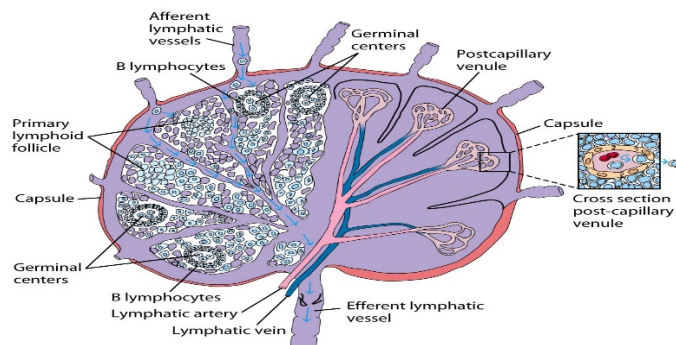


Рисунок 7 – Строение лимфоузла

2. Селезенка задерживает и уничтожает антигены, циркулирующие в крови. Лимфоидная ткань селезенки представлена островками белой пульпы, которые, подобно лимфоузлам, имеют фолликулярное строение и разделены на В- и Т-зависимые зоны.

3. Лимфатические фолликулы, ассоциированные со слизистыми

Иммунная система слизистых оболочек является частью общей иммунной системы организма и в то же время отличается определенной автономностью. Главной ее задачей является обеспечение эффективного защитного барьера на границе соприкосновения внешней среды, изобилующей различными антигенами, как живыми (вирусами, бактериями, паразитами и т.д.), так и неживыми (токсинами, ядами, пищевыми антигенами и т.д.), и внутренней среды организма, сохраняющей относительное постоянство. Миндалины глоточного кольца, находясь в начале дыхательного и пищеварительного трактов, первыми соприкасаются со всевозможными антигенами. Ткань миндалин содержит Т- и В-лимфоциты, макрофаги и т.д., что способствует защитной функции. MALT (**Mucosal-Associated Lymphoid Tissue**):

- GALT (**Gut-Associated Lymphoid Tissue**)
- BALT (**Bronchial/Tracheal-Associated Lymphoid Tissue**)
- NALT (**Nose-Associated Lymphoid Tissue**)
- VALT (**Vulvovaginal-Associated Lymphoid Tissue**)

Лимфоидные образования кишечника заселяются лимфоцитами к 20 неделе внутриутробного развития и представляют собой морфологически созревшие органы. Морфологически иммунная система кишечника (GALT — gut associated lymphoid tissue) включает *клеточные элементы* (интерэпителиальные лимфоциты, лимфоциты lamina propria, лимфоциты в фолликулах, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, гранулоциты) и *структурные элементы* (солитарные лимфоидные фолликулы, пейеровы бляшки, аппендикс, мезентериальные лимфатические узлы). Структурные элементы GALT-системы (рисунок 8) осуществляют адаптивный иммунный ответ, сущность которого во взаимодействии между антигенпрезентирующими клетками (АПК) и Т-лимфоцитами, что контролируется клетками иммунологической памяти.

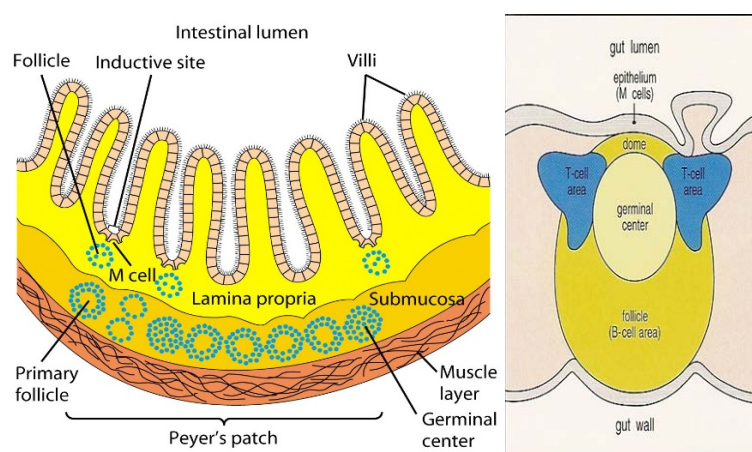


Рисунок 8 – Лимфоидная ткань кишечника

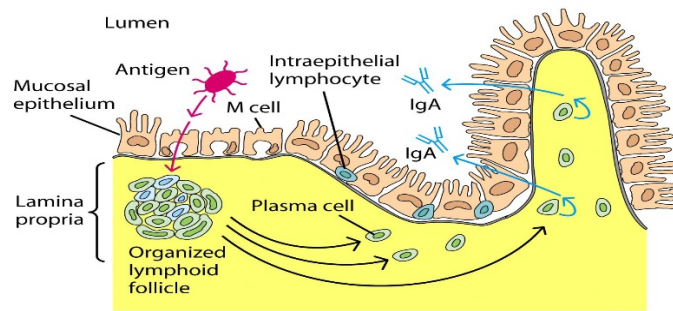


Рисунок 9 – Лимфоидная ткань кишечника

Около 85% всех продуцируемых иммуноглобулинов в желудочно-кишечном тракте составляют JgA (рисунок 9), 6-7% - JgG, менее 1% - JgD, JgE. Лимфатические фолликулы также разделены на В- и Т-зависимые зоны. Большое количество лимфоцитов находится также в собственной пластинке слизистой и среди клеток эпителия тонкой и толстой кишки. *Защитный слизистый барьер* включает не только иммунные, но и не иммунные факторы: непрерывный слой цилиндрического эпителия с тесным соприкосновением клеток друг с другом, покрывающий эпителий гликокаликс, ферменты мембранного пищеварения, а также связанную с поверхностью эпителия мембранную флору (М-флору). Последняя посредством гликоконъюгированных рецепторов соединяется с поверхностными структурами эпителия, усиливая выработку слизи и уплотняя цитоскелет эпителиоцитов. *Защитный слизистый барьер* включает не только иммунные, но и не иммунные факторы: непрерывный слой цилиндрического эпителия с тесным соприкосновением клеток друг с другом, покрывающий эпителий гликокаликс, ферменты мембранного пищеварения, а также связанную с поверхностью эпителия мембранную флору (М-флору). Последняя посредством гликоконъюгированных рецепторов соединяется с поверхностными структурами эпителия, усиливая выработку слизи и уплотняя цитоскелет эпителиоцитов. *Toll-подобные рецепторы (Toll-like-receptors - TLR)* относятся к элементам врожденной иммунной защиты кишечного эпителия, распознающим "своих" от "чужих". Они представляют собой трансмембранные молекулы, связывающие экстра- и интрацеллюлярные структуры.

Клетки ИС

Предшественниками клеток иммунной системы служат полипотентные стволовые клетки (рисунок 10), которые находятся в костном мозге (у плода – в печени).

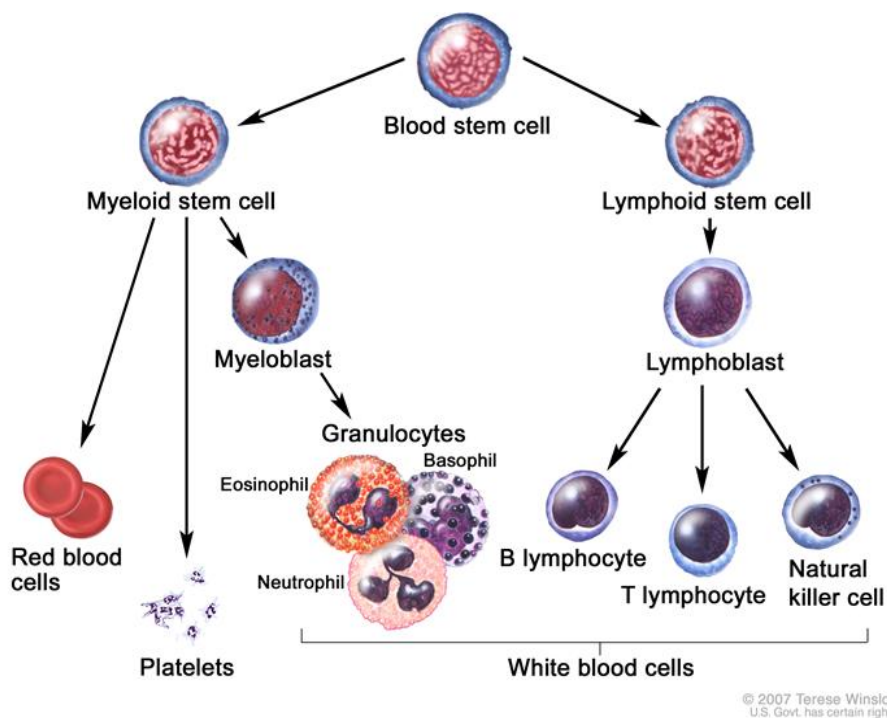


Рисунок 10 – Происхождение клеток иммунной системы

Стволовые клетки обладают относительно неограниченной способностью к размножению, т.е. служат источником образования новых стволовых клеток. Полипотентные стволовые клетки под влиянием различных факторов роста вначале дифференцируются в клетки-предшественники миелоидного и лимфоидного ряда. Из клеток-предшественников миелоидного ряда образуются эритроциты, тромбоциты, гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы), моноциты, макрофаги, дендритные и тучные клетки. В зависимости от микроокружения, которое составляют клетки стромы, клетки-предшественники лимфоидного ряда дифференцируются либо в В-лимфоциты, либо в Т-лимфоциты (рисунок 11). Натуральные киллеры также происходят из этих клеток-предшественников.

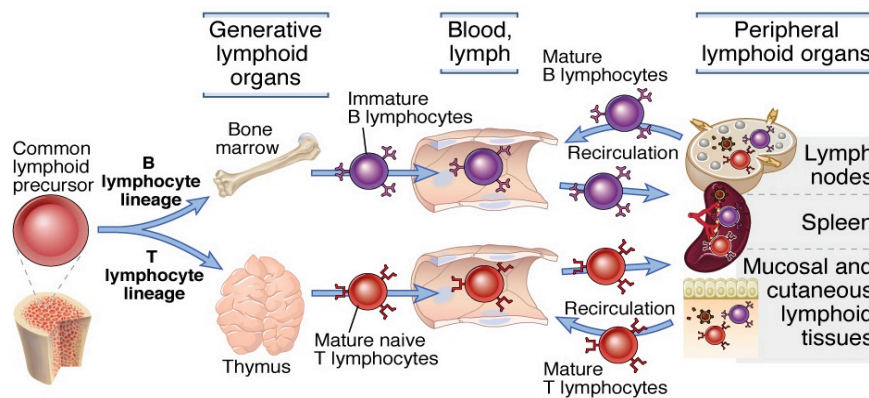


Рисунок 11 – Развитие В и Т лимфоцитов

Номенклатура клеток иммунной системы (в крови и ткани) представлена на рисунке 12.

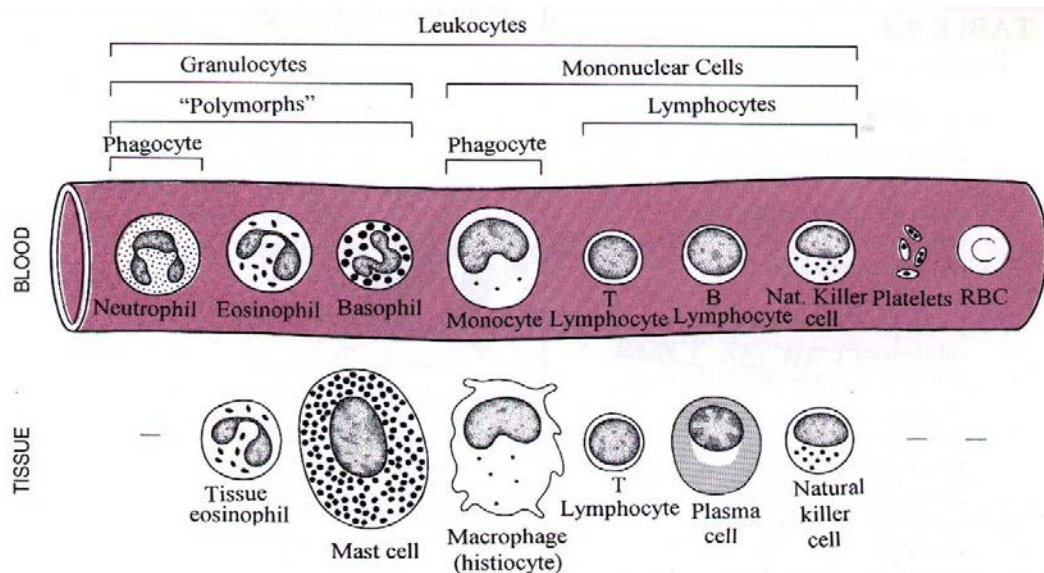


Рисунок 12 – Номенклатура клеток иммунной системы (в крови и ткани)

Миелоидные клетки: 1-я линия защиты, неспецифический врожденный иммунитет (рисунок 13)

- Нейтрофилы
- Эозинофилы/Тучные клетки
- Моноциты/Макрофаги/Дендритные клетки

Лимфоидные клетки: неспецифический иммунитет

- Натуральные киллеры

Лимфоидные клетки: гуморальный и клеточный специфический иммунитет

- В лимфоциты
- Т лимфоциты

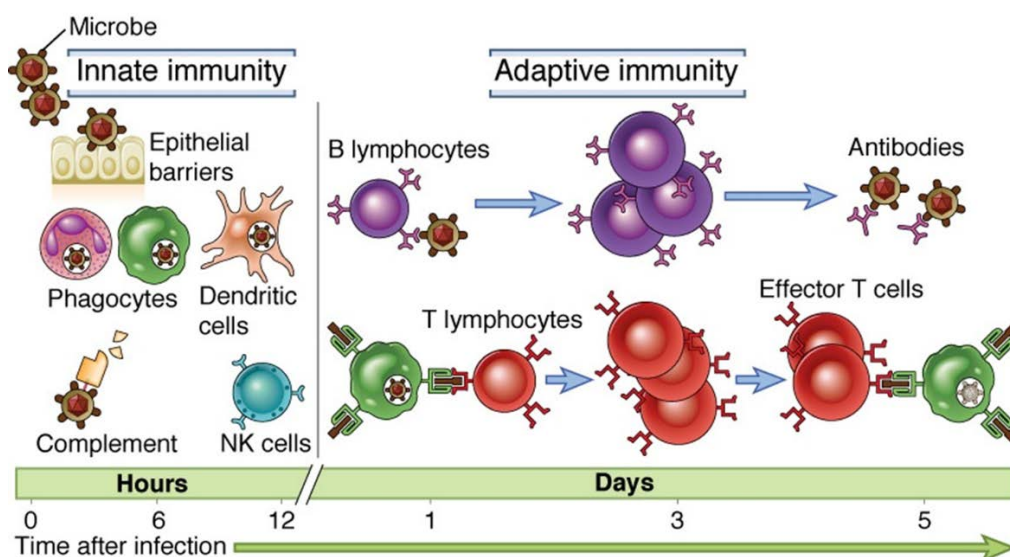


Рисунок 13– Врожденный и приобретенный иммунитет

А. Лимфоциты

Лимфоцитам принадлежит ключевая роль в осуществлении следующих процессов, лежащих в основе иммунитета:

- распознавание антигена;
- удаление антигена из организма;
- запоминание контакта с антигеном.

Лимфоциты делятся на В-, Т-лимфоциты и нулевые клетки. Под световым микроскопом все лимфоциты выглядят одинаково, но их можно отличить друг от друга по антигенам клеточной поверхности и функциям. Т-лимфоциты составляют 70—80%, а В-лимфоциты — 10—15% лимфоцитов крови. Оставшиеся лимфоциты называются нулевыми клетками. Антигены клеточной поверхности лимфоцитов можно выявить с помощью моноклональных антител, меченных флюоресцентными красителями. Источниками моноклональных антител служат гибридомы, получаемые при слиянии миеломных клеток с плазматическими. Гибридомы способны к

неограниченному делению и выработке антител, специфичных к определенному антигену. Поскольку набор антигенов клеточной поверхности лимфоцитов зависит не только от типа и стадии дифференцировки клеток, но и от их функционального состояния, с помощью моноклональных антител можно не только различить разные лимфоциты, но и отличить покоящиеся клетки от активированных. Антигены клеточной поверхности, выявляемые с помощью моноклональных антител, принято называть кластерами дифференцировки и обозначать CD. CD нумеруются по мере их выявления.

Популяции и субпопуляции лимфоцитов. В-лимфоциты способны вырабатывать антитела к разным антигенам и являются основными эффекторами гуморального иммунитета. От других клеток их можно отличить по наличию иммуноглобулинов на клеточной мембране.

Все Т клетки происходят из гематопоетических стволовых клеток в костном мозге. Гематопоетические предшественники заселяют тимус, а в результате деления клеток популяция незрелых тимоцитов расширяется (рисунок 14).

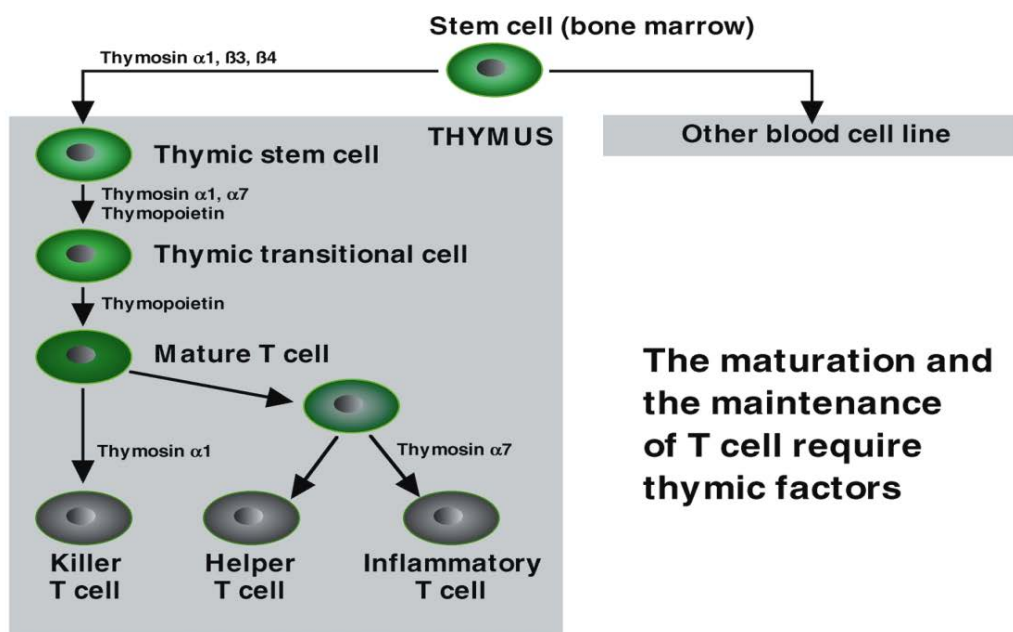


Рисунок 14 - Созревание и дифференцировка Т клеток под воздействием тимических факторов

Ранние тимоциты не экспрессируют CD4 и CD8 и поэтому классифицируются как *дважды негативные* ($CD4^-CD8^-$) клетки. По мере их развития они становятся *дважды позитивными* тимоцитами ($CD4^+CD8^+$) и, в конце концов, зрелыми $CD4^+CD8^-$ или $CD4^-CD8^+$ тимоцитами, которые затем выходят в периферические ткани. Антигенная презентация стимулирует Т-клетки становиться или цитотоксическими $CD8^+$ клетками или хелперами $CD4^+$ клетками (рисунок 15). Около 98% тимоцитов в процессе развития в тимусе подвергаются позитивной или негативной селекции, выживает и покидает тимус около 2% клеток, которые становятся зрелыми иммунокомпетентными Т-лимфоцитами.

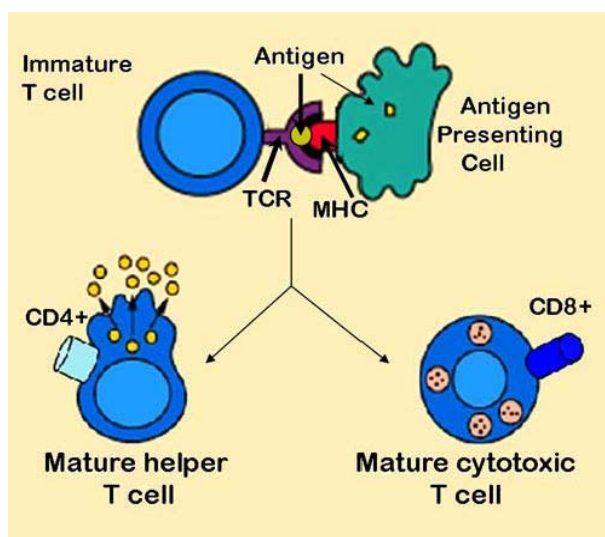


Рисунок 15 – Субпопуляции Т- лимфоцитов (зрелые Th и Tc)

Хелперные Т- клетки (Th клетки) – посредники адаптивной иммунной системы. После активации они быстро делятся и секретируют небольшие белки, называемые цитокинами, которые регулируют иммунный ответ. В зависимости от полученных цитокиновых сигналов эти клетки дифференцируются в Th1, Th2, Th3, Th17, ThF и другие, которые секретируют различные цитокины. $CD4^+$ клетки ассоциированы с МНС класс II (рисунок 16).

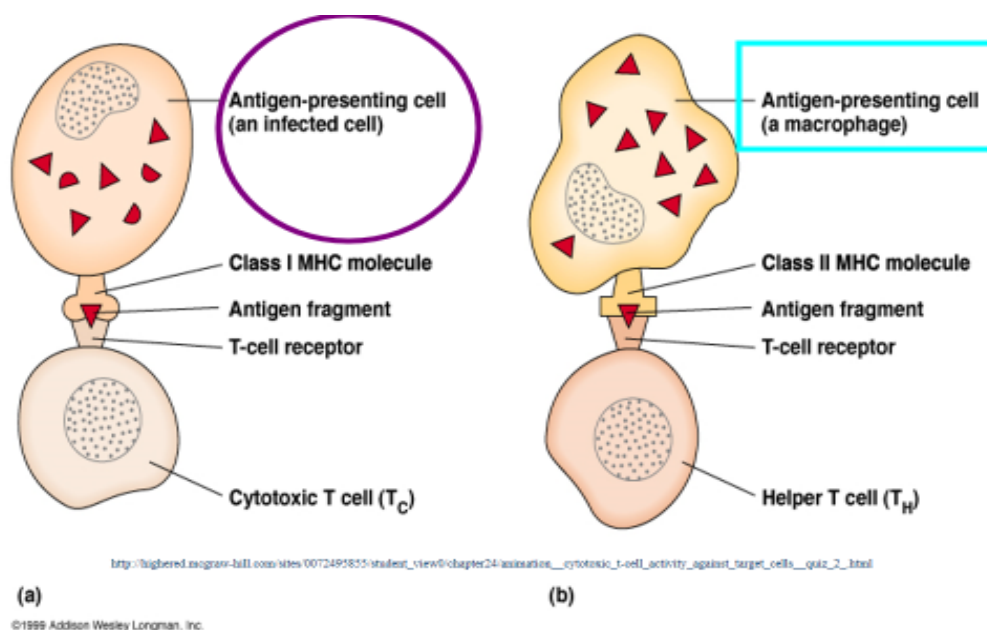


Рисунок 16 – Распознавание чужеродного материала Т-цитотоксическими лимфоцитами (а) и Т хелперами (b)

Цитотоксические Т-клетки (T_C клетки или CTLs) уничтожают инфицированные вирусом клетки и опухолевые клетки, а также вовлечены в отторжение трансплантата. Эти клетки известны также как $CD8^+$ T клетки (ассоциированы с МНС класс I), поскольку экспрессируют на своей поверхности CD8 гликопротеин (рисунок 17).

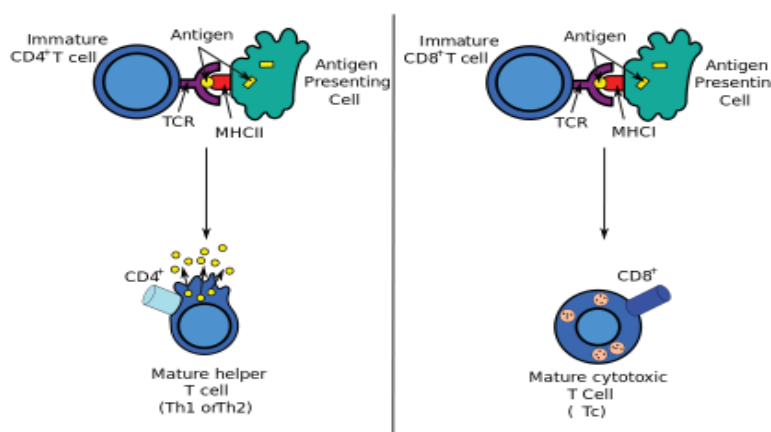


Рисунок 17 – Субпопуляции Т лимфоцитов

Взаимодействие с Т-хелперами может приводить к их трансформации в регуляторные Т-клетки, которые предотвращают развитие аутоиммунных заболеваний, таких как экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит.

Нулевые клетки имеют ряд морфологических особенностей: они несколько крупнее В- и Т-лимфоцитов, имеют бобовидное ядро, в их цитоплазме много азурофильных гранул. Другое название нулевых клеток — большие гранулярные лимфоциты. По функциональным характеристикам нулевые клетки отличаются от В- и Т-лимфоцитов тем, что распознают антиген без ограничения по HLA и не образуют клетки памяти. Одна из разновидностей нулевых клеток — NK-лимфоциты. На их поверхности есть рецепторы к Fc-фрагменту IgG, благодаря чему они могут присоединяться к покрытым антителами клеткам-мишеням и разрушать их. Это явление получило название антителозависимой клеточной цитотоксичности. NK-лимфоциты могут разрушать клетки-мишени, например, опухолевые или инфицированные вирусами, и без участия антител. Популяции лимфоцитов и их функция представлены на рисунке 18.

Натуральные киллеры Т клетки (NKT клетки) — особый вид лимфоцитов, объединяющий адаптивную иммунную систему с врожденной иммунной системой. В отличие от обычных Т-клеток, которые распознают презентируемые антигенные пептиды в комплексе с молекулами МНС, NKT клетки распознают гликолипидный антиген, презентируемый молекулой, называемой CD1d. После активации эти клетки могут выполнять функции как Т хелперов, так и Т цитотоксических клеток (продуцировать цитокины и высвобождать цитолитические молекулы).

$\gamma\delta$ Тклетки (gamma delta Т клетки) представляют малую субпопуляцию Т клеток, которые содержат определенный Т клеточный рецептор (TCR) на их поверхности. Большинство Т клеток имеет TCR, состоящий из двух гликопротеиновых цепей, называемых α - и β - цепями TCR. Однако, у $\gamma\delta$ Т

клеток, TCR состоит из одной γ -цепи и одной δ -цепи. Эта группа Т клеток менее распространена (5% от общего числа Т клеток), чем $\alpha\beta$ Т клетки, они обнаружены главным образом в слизистой желудочно-кишечного тракта, в популяции лимфоцитов, известных как интраэпителиальные лимфоциты (IELs). Антигенные молекулы, которые активируют $\gamma\delta$ Т клетки, еще недостаточно изучены. Однако известно, что $\gamma\delta$ Т клетки не ограничены МНС и, вероятно, в состоянии распознавать белки, а не пептиды, презентруемые молекулами МНС на антигенпрезентирующих клетках. Хотя некоторые распознают МНС класс IB молекулы. Т клетки V γ 9/V δ 2, которые составляют большинство популяции $\gamma\delta$ Т клеток периферической крови, уникальны в их специфичности и быстром ответе на малые непептидные микробные метаболиты.

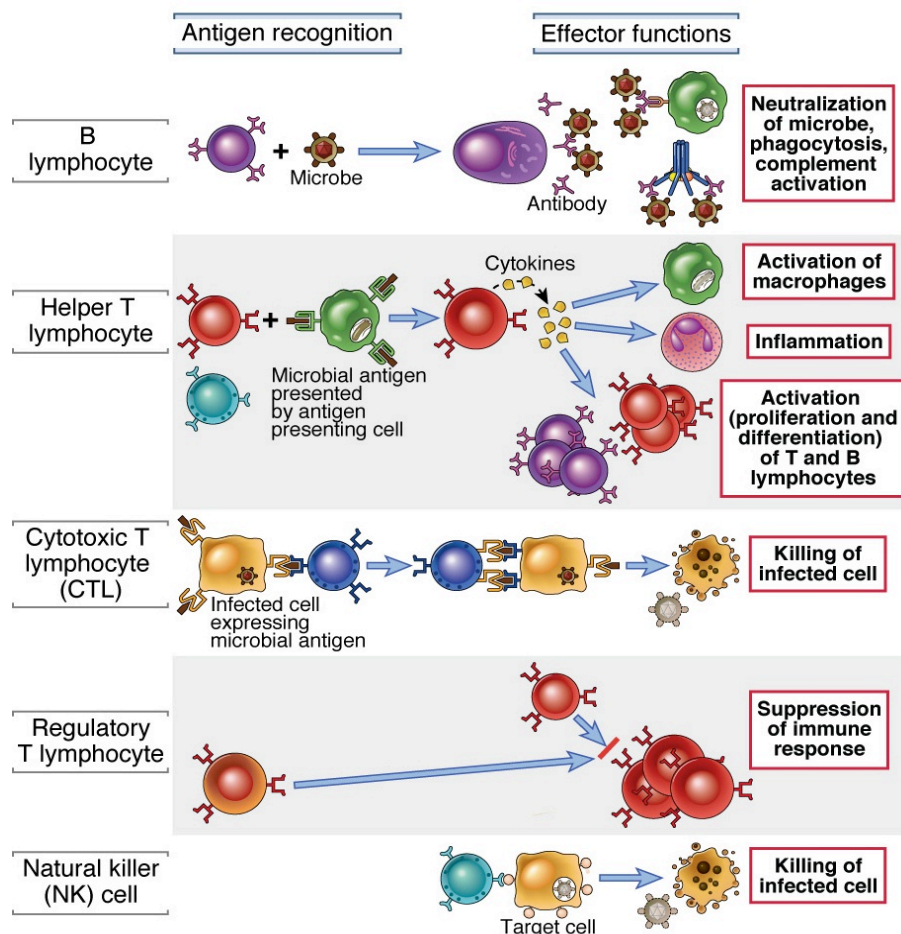


Рисунок 18 – Классы лимфоцитов

Б. Фагоциты — макрофаги, моноциты, гранулоциты — мигрируют в очаг воспаления, проникая в ткани сквозь стенки капилляров, поглощают и переваривают антиген.

1. Макрофаги и моноциты. Клетки — предшественницы макрофагов — моноциты, выйдя из костного мозга, в течение нескольких суток циркулируют в крови, а затем мигрируют в ткани. Роль макрофагов в иммунитете исключительно важна — они обеспечивают фагоцитоз, переработку и представление антигена Т-лимфоцитам. Макрофаги вырабатывают ферменты, некоторые белки сыворотки, кислородные радикалы, простагландины и лейкотриены, цитокины (интерлейкины-1, -6, фактор некроза опухолей и другие). Предшественниками клеток Лангерганса, клеток микроглии и других клеток, способных к переработке и представлению антигена, также являются моноциты. В отличие от В- и Т-лимфоцитов, макрофаги и моноциты не способны к специфическому распознаванию антигена.

2. Нейтрофилы. Основная функция этих клеток — фагоцитоз. Действие нейтрофилов, как и макрофагов, неспецифично.

3. Эозинофилы играют важную роль в защите от гельминтов и простейших. По свойствам эозинофилы сходны с нейтрофилами, но обладают меньшей фагоцитарной активностью. Считается, что в норме эозинофилы угнетают воспаление. Однако при бронхиальной астме эти клетки начинают вырабатывать медиаторы воспаления — главный основной белок, нейротоксин эозинофилов, катионный белок эозинофилов, лизофосфолипазу, — вызывающие повреждение эпителия дыхательных путей.

В. Базофилы и тучные клетки секретируют медиаторы — гистамин, лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов, — которые повышают проницаемость сосудов и участвуют в воспалении. Базофилы циркулируют в крови, время их жизни составляет всего несколько суток.

Тучные клетки, которых значительно больше, чем базофилов, находятся в тканях. Основное место локализации тучных клеток - серозные оболочки, селезенка, эпителий и подслизистый слой дыхательного, желудочно-кишечного и урогенитального трактов, кожа, соединительная ткань капиллярных муфт - именно в тех местах, которые связаны с основными клиническими проявлениями аллергии. Базофилы и тучные клетки несут на своей поверхности рецепторы IgE и играют важнейшую роль в аллергических реакциях немедленного типа. Чаще всего секрция IgE и связывание его тучными клетками происходит в одних и тех же участках слизистой, однако существует единая система лимфоидной ткани слизистых оболочек, которая создает условия и определяет возможности миграции активированных (сенсibilизированных) клеток в другие регионы. В связи с этим сенсibilизация респираторного тракта достаточно быстро отражается на состоянии других слизистых. С другой стороны, специфические IgE, попадая в кровеносное русло, могут фиксироваться тучными клетками кожи, соединительной тканью капиллярных муфт. Таким образом, длительное существование сенсibilизированных тучных клеток различной локализации и определяет возможность развития аллергических заболеваний при повторных контактах этих клеток с антигеном.

Т- лимфоциты - самая многочисленная (60%) популяция клеток ИС, которая в свою очередь разделяется на субпопуляции. Ключевая роль в развитии гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) отводится Т-хелперам второго типа (Th2). Субпопуляции CD4+Т-клеток представлены на рисунке 19. Вариант иммунного ответа определяется интенсивностью представления антигена и его взаимодействия с Т-клеточным рецептором (TCR). Т-хелпер распознает антиген в виде пептида, представляемого профессиональной антигенпрезентирующей клеткой (АПК) на молекуле главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA, класс II). Молекула II класса комплементарно взаимодействует с молекулой CD4 Т-лимфоцита, а

полипептид, образовавшийся в результате обработки антигена и поданный молекулой HLA II класса, специфически распознается Т-клеточным рецептором (TCR) CD4⁺ лимфоцита. Пептид, прочно взаимодействующий с TCR, имеет тенденцию стимулировать Th1 вариант развития Т-клетки, тогда как слабое взаимодействие пептида и TCR чаще приводит к дифференцировке в направлении Th2. Большое количество пептида, создающее его высокую плотность на антигенпрезентирующей клетке, имеет тенденцию вызывать Th1 опосредованный вариант ответа, тогда как низкая плотность представляемого пептида направляет Th0 клетку дифференцироваться в Th2. Кроме того, CD4⁺ лимфоцит может спонтанно приобретать Th2 фенотип. Показана возможность секреции Th0 клеткой в нейтральных условиях ИЛ-4, приводящего к спонтанной дифференцировке в лимфоцит, продуцирующий Th2 профиль цитокинов. Таким образом, сам Т-лимфоцит может выступать в роли клетки, инициирующей формирование Th2/IgE варианта иммунного ответа. Т-хелперы 2 типа, тучные клетки и эозинофилы с помощью схожего профиля цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13), мембраносвязанных молекул и секретируемых В лимфоцитами IgE антител создают сеть взаимонаправленных позитивных сигналов, поддерживающих аллергическое воспаление.

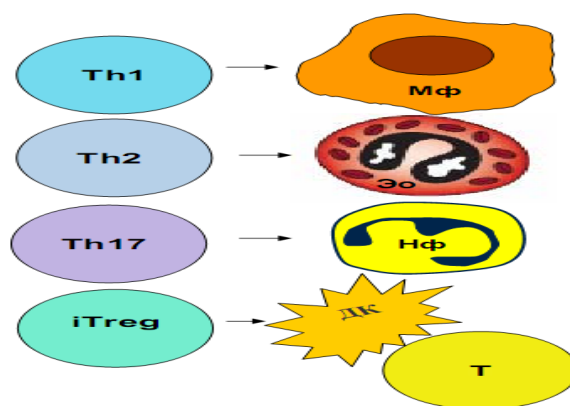


Рисунок 19 - Субпопуляции CD4⁺ Т-клеток

Т клетки памяти— субпопуляция антиген-специфических Т клеток, которые персистируют длительное время после перенесенной инфекции.

Они быстро расширяются до большого количества эффекторных Т клеток под повторным воздействием аналогичного антигена, обеспечивая, таким образом иммунную систему памятью к перенесенной инфекции. Т клетки памяти включают в себя 2 субтипа: центральные Т клетки памяти (T_{CM} cells) и эффекторные Т клетки памяти (T_{EM} cells). Клетки памяти могут быть также $CD4^+$ или $CD8^+$.

Существует еще субпопуляция т.н. естественных киллеров (ЕК), они имеют $CD56/57^+$. Это большие гранулярные клетки, в гранулах содержится белок перфорин, который может проникать в мембрану клетки-мишени и в результате полимеризации образовывать мембраноатакующий комплекс (своеобразная "дырка" в мембране), вызывая осмотический "взрыв" и лизис клетки.

В-лимфоциты (15-20%) являются более гомогенной популяцией, отвечают за развитие гуморального иммунитета. Стадии развития: предшественник В клеток → ранние про-В клетки → поздние про-В клетки → большие пре-В клетки → малые пре-В клетки → незрелые В клетки → зрелые В клетки (рисунок 20). Стимулированные В- лимфоциты называют плазматитами, они вырабатывают иммуноглобулины.

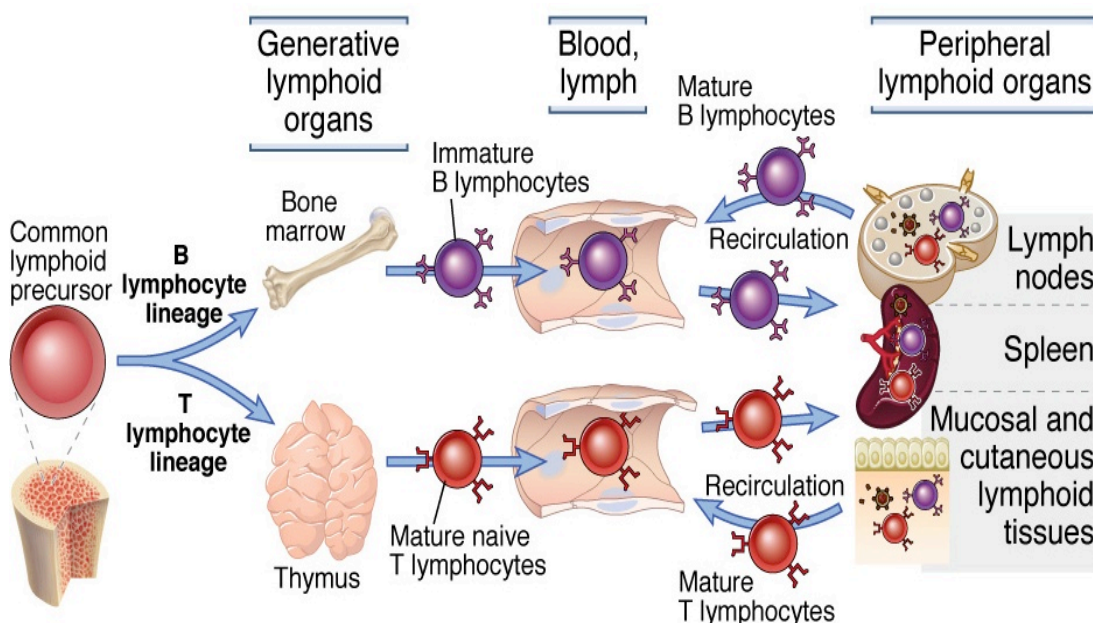


Рисунок 20– Развитие В и Т лимфоцитов

Моноциты (CD16+) - являются предшественниками тканевых макрофагов. Стадии дифференцировки: монобласт – про моноцит – моноцит крови – тканевой макрофаг.

Макрофаги - перитонеальные, легочные, купферовские клетки, клетки Лангерганса, мезангиальные клетки почек, остеокласты, клетки микроглии и др. - своеобразные "мусорщики", участвуют в формировании фагоцитарной реакции, гуморального иммунитета (рисунок 21), одна из важнейших функций - "презентация" антигенов. Эти типы клеток являются иммунокомпетентными.

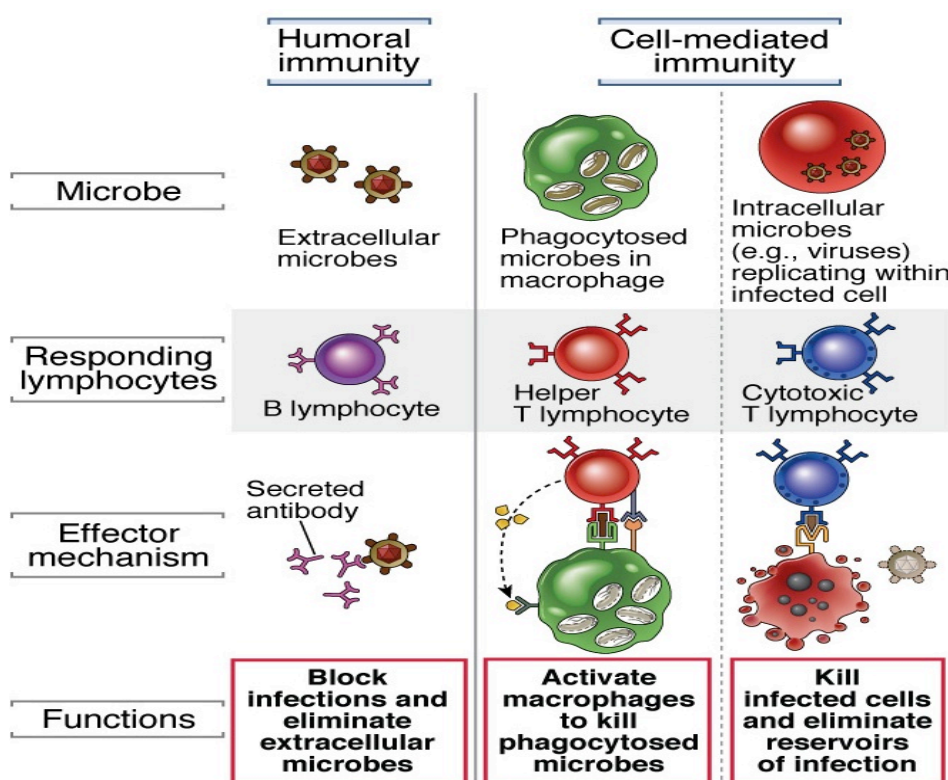


Рисунок 21– Типы адаптивного иммунитета

Нейтрофилы, базофилы и эозинофилы играют определенную роль в фагоцитозе условно-патогенных бактерий, развитии аллергии. Активированной формой базофилов являются т.н. тучные клетки (mast cells), их еще называют тканевыми базофилами (рисунок 22). Они принимают участие в иммунном ответе аллергического характера.

Фибробласты и эпителиальные клетки являются микроокружением лимфоидных органов, участвуют в локализации микроорганизмов и воспалительных процессов (образование гранул), вырабатывают фибробластный интерферон.

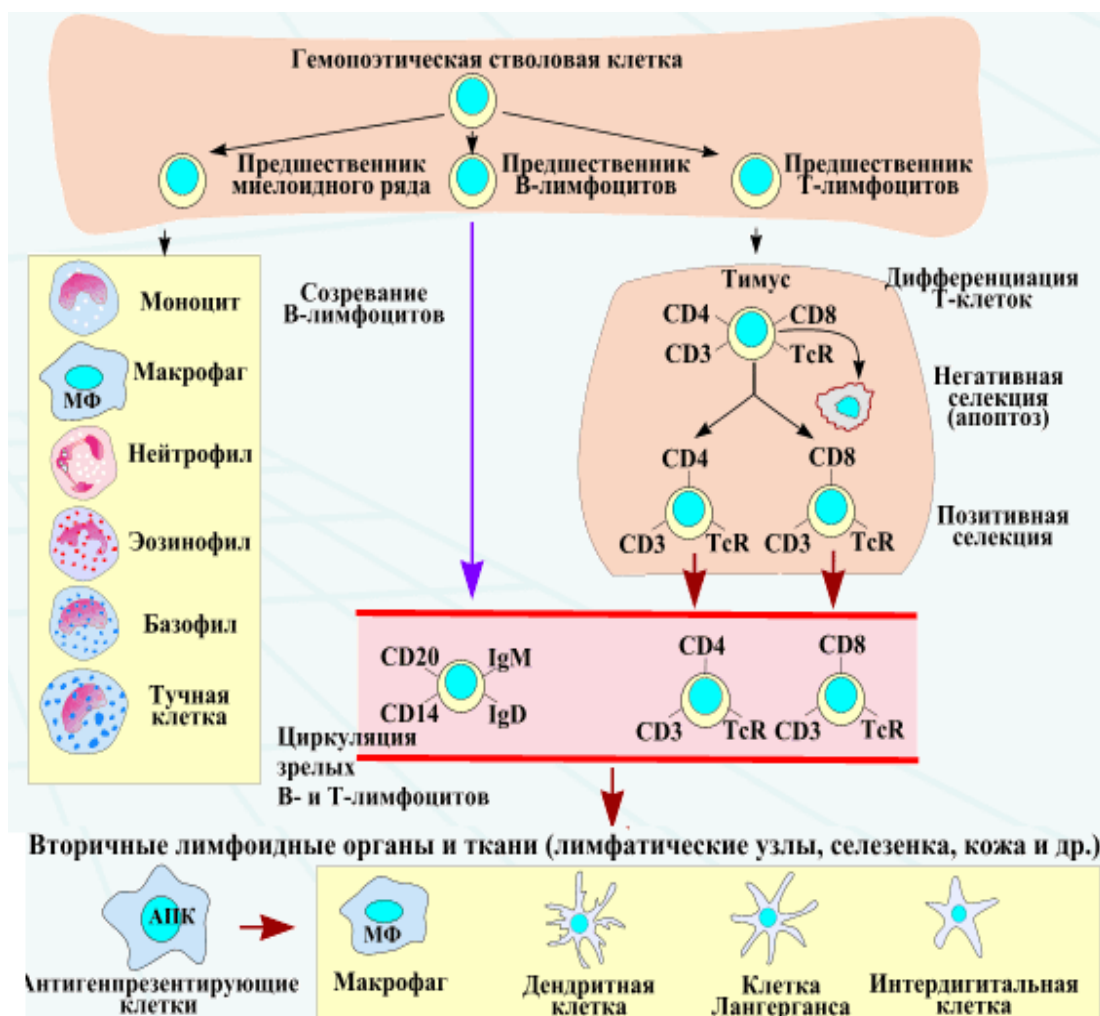


Рисунок 21 – Клетки иммунной системы

Межклеточные контактные взаимодействия при иммунном ответе можно объединить в три группы:

взаимодействия, связанные с презентацией антигена. В них участвуют вспомогательные клетки (дендритные, макрофаги, В-лимфоциты) и Т-хелперы;

кооперация лимфоцитов, т.е. взаимодействие Т-хелперов с В-лимфоцитами и предшественниками Т-киллеров;

взаимодействие киллеров с клетками-мишенями в процессе их распознавания и разрушения. В осуществлении Т-В кооперации основная роль принадлежит взаимодействию двух пар молекул: CD80/CD86 В-клеток и CD28 Т-лимфоцитов, а также

CD40 В-клеток и CD40L Т-клеток (рисунок 23).

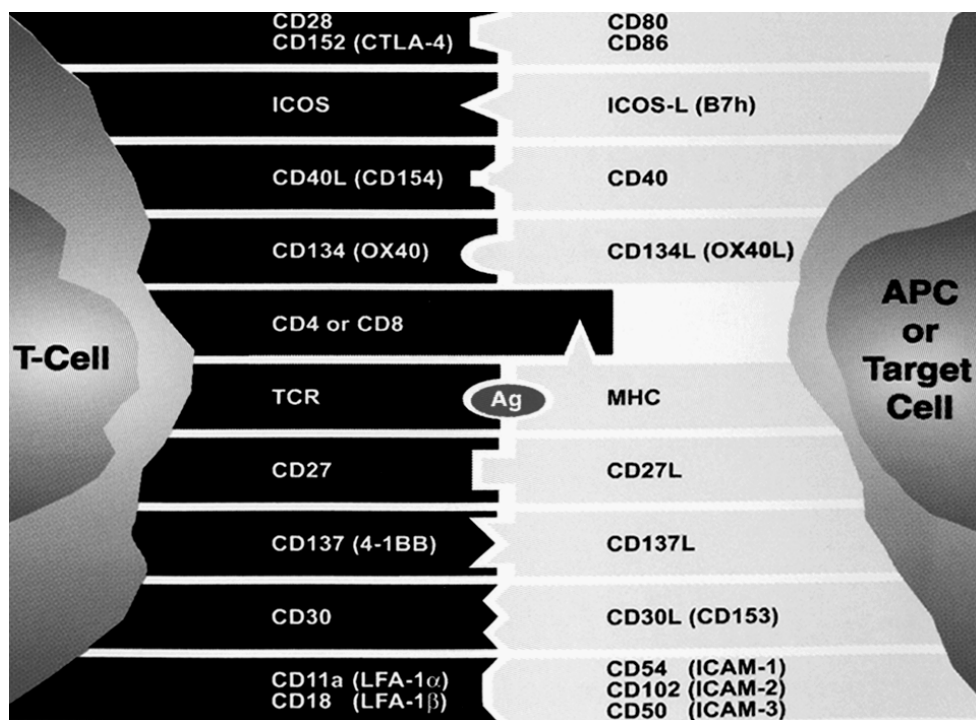


Рисунок 23 – Взаимодействие Т клетки с антигенпрезентирующей клеткой (или клеткой шокового органа)

Молекулы ИС

Таблица 2. Типы молекул на поверхности Т-лимфоцитов

Молекулы	Функции
Антигенраспознающий рецептор: Т-клеточный рецептор	Распознавание и связывание комплекса: антигенный пептид + собственная молекула главного комплекса гистосовместимости
Корецепторы: CD4, CD8	Участвуют в связывании молекулы главного комплекса гистосовместимости
Адгезионные молекулы	Адгезия лимфоцитов к эндотелиальным клеткам, к антигенпредставляющим клеткам, к элементам внеклеточного матрикса
Костимулирующие молекулы	Участвуют в активации Т-лимфоцитов после взаимодействия с антигеном
Рецепторы иммуноглобулинов	Связывают иммунные комплексы
Рецепторы цитокинов	Связывают цитокины

Главный комплекс гистосовместимости – это группа генов и кодируемых ими антигенов клеточной поверхности, которые играют важнейшую роль в распознавании чужеродного и развитии иммунного ответа. Антигены, обеспечивающие внутривидовые различия особей, обозначаются как аллоантигены, а когда они включаются в процесс отторжения аллогенных тканевых трансплантатов, то приобретают название антигенов тканевой совместимости (гистосовместимости). Эволюция закрепила единичный участок тесно сцепленных генов гистосовместимости, продукты которых на поверхности клеток обеспечивают сильный барьер при аллотрансплантации. Термины «major histocompatibility antigens» (главные антигены гистосовместимости) и «major histocompatibility genocomplex» (МНС) (главный генный комплекс гистосовместимости) относятся соответственно к продуктам генов и генам этого хромосомного участка. Многочисленные минорные антигены гистосовместимости, наоборот, кодируются множественными участками генома. Им соответствуют более слабые аллоантигенные различия молекул, выполняющих разнообразные функции. Установлено, что Т-клеточный рецептор распознает не собственно чужеродный антиген, а его комплекс с молекулами, контролируруемыми генами главного комплекса гистосовместимости. При этом и молекула МНС и фрагмент антигена контактируют с Т-клеточным рецептором. МНС кодирует два набора высокополиморфных клеточных белков, названных молекулами МНС класса I и класса II. Молекулы класса I способны связывать пептиды из 8-9 аминокислотных остатков, молекулы класса II – несколько более длинные. Высокий полиморфизм молекул МНС, а также способность каждой антигенпрезентирующей клетки (АПК) экспрессировать несколько разных молекул МНС обеспечивают возможность презентации Т-клеткам множества самых различных антигенных пептидов. Следует отметить, что хотя молекулы МНС и называются обычно антигенами, они проявляют антигенность только в том случае, когда распознаются иммунной системой не собственного, а

генетически иного организма, например, при аллотрансплантации органов. Существуют еще и молекулы МНС класса III, но молекулы МНС класса I и молекулы МНС класса II являются наиболее важными в иммунологическом смысле. Главный комплекс гистосовместимости характеризуется крайне выраженным полиморфизмом. Ни одна другая генетическая система организма не имеет такого количества аллельных форм как гены МНС. Доказано, что подобный полиморфизм прямо связан с процессом презентации антигенных детерминант Т-клеткам. С полиморфизмом антигенов МНС связано такое явление, как генетический контроль иммунного ответа. В тех случаях, когда аминокислотные остатки, образующие антигенсвязывающую щель у молекул II класса, не в состоянии связать пептидный фрагмент чужеродного антигена, Т-хелперы остаются ареактивными, и их помощь В-клеткам не реализуется. Это обстоятельство и является причиной генетически детерминированного дефекта в иммунном реагировании. Основные события, которые привели к формированию разнообразия генов МНС в процессе эволюции, связаны с тандемными дупликациями, точечными мутациями, рекомбинациями и конверсией генетического материала. Тандемные дупликации (процесс повторения исходного гена на той же самой хромосоме) хорошо известны для многих генетических систем, контролирующих синтез белков, например, иммуноглобулинов. Именно в результате этого процесса возникло несколько полигенных форм молекул МНС. Спонтанные замены отдельных нуклеотидов в процессе редупликации ДНК (точечные мутации) также хорошо известны, они приводят к формированию аллельных генов, которые также определяют полиморфизм белков. Рекомбинации между отдельными участками гомологичных хромосом в процессе мейоза могут привести к обмену как целых участков этих хромосом, так и отдельных генов и даже частей генов. В последнем случае процесс называется генной конверсией. Мутации, рекомбинации и конверсия генов создают многообразие их аллельных форм и определяют полиморфизм антигенов МНС. Такая

высокая степень полиморфизма имеет потенциальную ценность для выживания вида, и именно благодаря ей весь вид не становится жертвой мимикрии микробов, при которой они экспрессируют структуры, близкие по конформации к продуктам МНС. Т-клетки, способные распознать неповторимую индивидуальную комбинацию специфичностей собственного организма, оказываются в состоянии реагировать на продукты такой мимикрии, как на чужеродные. Кроме того, возможно, что столь высокий сбалансированный полиморфизм продуктов МНС обеспечивает более широкое разнообразие антигенов, распознаваемых иммунной системой данного вида. Методом хромосомной гибридизации установлено, что система МНС локализуется на коротком плече 6 аутомсомной хромосомы человека, а у мышей – на 17 хромосоме (рисунок 24).

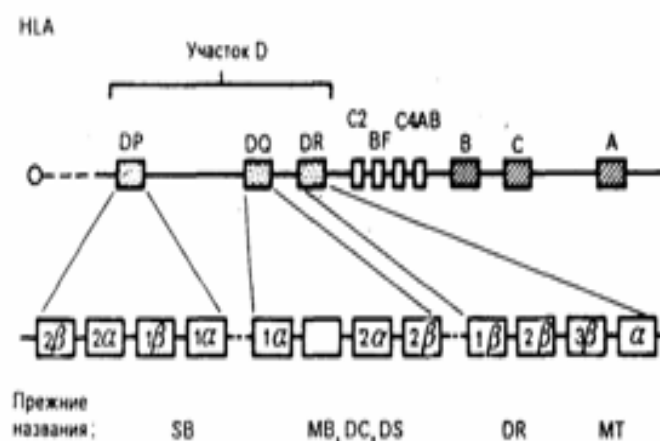


Рисунок 24 - Схематическое изображение хромосомы 6

Полигенность и полиморфизм (структурная вариабельность) определяют антигенную индивидуальность. Все гены МНС делятся на три группы. Каждая группа включает гены, контролирующие синтез полипептидов одного из трех классов МНС (I, II и III). Между молекулами первых двух классов имеются выраженные структурные различия, но при этом по общему плану строения все они однотипны. В то же время между продуктами генов класса III, с одной стороны, и классов I и II, с другой стороны, не найдено никакого функционального или структурного сходства. Группа из более чем 20 генов класса III вообще функционально обособлена -

некоторые из этих генов кодируют, например, белки системы комплемента (C4, C2, фактор В) или молекулы, участвующие в процессинге антигена. Область локализации генов, кодирующих комплекс молекул МНС человека - HLA: HLA-A, HLA-B и HLA-C - локусы хромосомы, гены которых контролируют синтез "классических" молекул (антигенов) I класса МНС человека и кодируют тяжелую цепь (α -цепь). Синтез молекул (антигенов) II класса МНС человека контролируют гены области HLA-D, которые кодируют не менее шести вариантов α - и десяти вариантов β -цепей. Эти гены занимают три локуса HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR. К продуктам их экспрессии относится большинство молекул II класса. Кроме того, к области HLA-D относятся гены HLA-LMP и HLA-TAP. Низкомолекулярные белки, контролируемые этими генами, принимают участие в подготовке чужеродного антигена к презентации Т-клеткам. Гены локусов человека HLA-A, HLA-B и HLA-C кодируют тяжелую цепь (α -цепь) "классических" молекул I класса МНС. Кроме того, найдены многочисленные дополнительные гены вне этих локусов, кодирующие "неклассические" молекулы МНС класса I и расположенные в таких локусах HLA, как HLA-X, HLA-F, HLA-E, HLA-J, HLA-H, HLA-G, HLA-F. На рисунке 25 представлена пространственная организация молекул МНС.

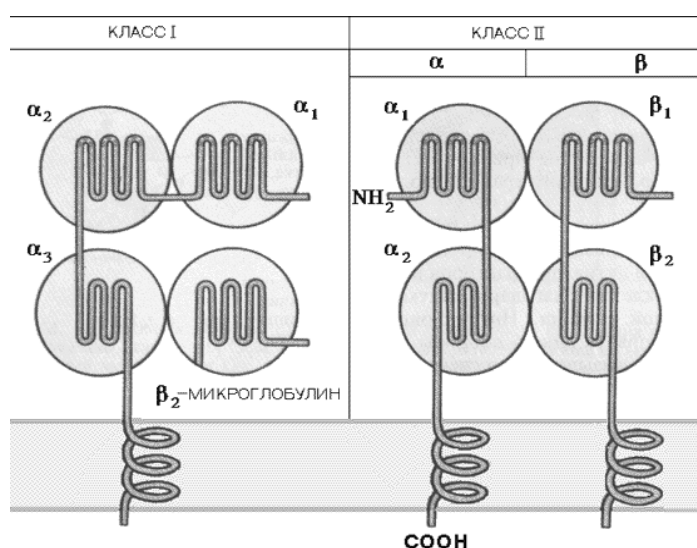


Рисунок 25 - Пространственная организация молекул МНС

Молекулы МНС класса I (аллельные варианты HLA: HLA-A, HLA-B, HLA-C) экспрессируются на клеточной поверхности и представляют собой гетеродимер, состоящий из одной тяжелой α -цепи (45 кДа), нековалентно связанной с однодоменным β 2-микроглобулином (12 кДа), который встречается также в свободной форме в сыворотке крови, их называют классическими трансплантационными антигенами.

Тяжелая цепь состоит из внеклеточной части (образующей три домена: α 1-, α 2- и α 3-домены), трансмембранного сегмента и цитоплазматического хвостового домена. Каждый внеклеточный домен содержит примерно 90 аминокислотных остатков, и все их вместе можно отделить от клеточной поверхности путем обработки папаином. В α 2- и α 3-доменах имеется по одной внутрицепочечной дисульфидной связи, замыкающей в петлю 63 и 68 аминокислотных остатков, соответственно. Домен α 3 гомологичен по аминокислотной последовательности С-доменам иммуноглобулинов и конформация α 3-домена напоминает складчатую структуру доменов иммуноглобулинов. Бета2-микроглобулин (β 2-m) необходим для экспрессии всех молекул МНС класса I и имеет неизменную последовательность. По структуре этот белок соответствует С-домену иммуноглобулинов. Бета2-микроглобулин способен также нековалентно взаимодействовать с неклассическими молекулами класса I, например, с продуктами генов CD1. Трансмембранный сегмент МНС I класса состоит из 25 преимущественно гидрофобных аминокислотных остатков и пронизывает липидный бислой, вероятнее всего, в α -спиральной конформации. Основное свойство молекул I класса - связывание пептидов (антигенов) и представление их в иммуногенной форме для Т-клеток - зависит от доменов α 1 и α 2. Эти домены имеют значительные α -спиральные участки, которые при взаимодействии между собой образуют удлиненную полость (щель), служащую местом связывания процессированного антигена (рисунок 26).

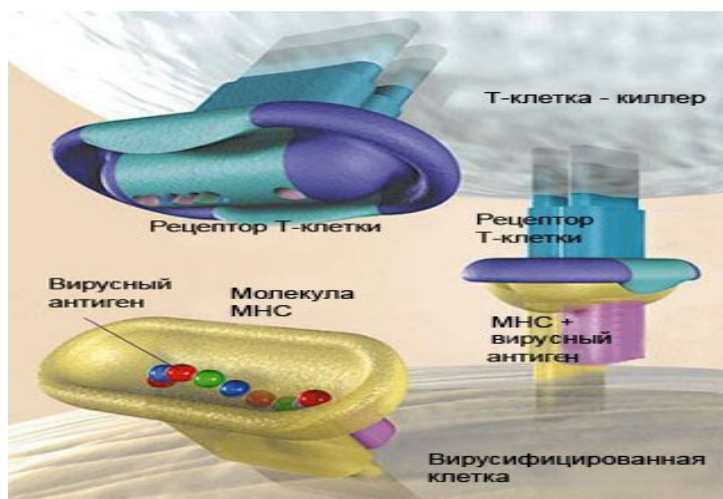


Рисунок 26 – Механизм распознавания антигена

Образовавшийся комплекс антигена с α 1- и α 2-доменами и определяет его иммуногенность и возможность взаимодействовать с антиген распознающими рецепторами Т-клеток (рисунок 27).

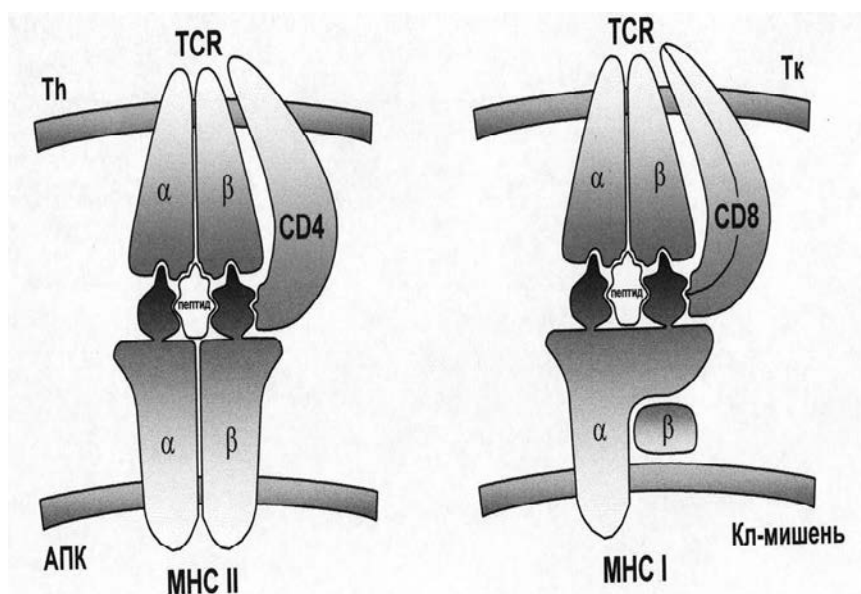


Рисунок 27 – Механизм распознавания антигенного пептида

К классу I относятся антигены А, антигены АВ и антигены АС. Антигены класса I присутствуют на поверхности всех ядродержащих клеток и тромбоцитов. Молекулы МНС класса II являются гетеродимерами, построенными из нековалентно сцепленных тяжелой α - и легкой β -цепей. Ряд фактов указывает на близкое сходство α - и β -цепей по общему

строению. Внеклеточная часть каждой из цепей свернута в два домена ($\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\beta 1$, $\beta 2$, соответственно) и соединена коротким пептидом с трансмембранным сегментом (длиной примерно 30 аминокислотных остатков). Трансмембранный сегмент переходит в цитоплазматический домен, содержащий примерно 10-15 остатков. Антигенсвязывающая область молекул МНС класса II формируется α -спиральными участками взаимодействующих цепей подобно молекулам I класса, но при одном существенном отличии: антигенсвязывающая полость молекул МНС класса II формируется не двумя доменами одной α -цепи, а двумя доменами разных цепей - доменами $\alpha 1$ и $\beta 1$. Общее структурное сходство между двумя классами молекул МНС очевидно. Это - однотипность пространственной организации всей молекулы, количество доменов (четыре), конформационное строение антигенсвязывающего участка. В структуре молекул II класса антигенсвязывающая полость открыта больше, чем у молекул I класса, поэтому в ней могут поместиться более длинные пептиды.

Важнейшая функция антигенов МНС (HLA) класса II - обеспечение взаимодействия между Т-лимфоцитами и макрофагами в процессе иммунного ответа. Т-хелперы распознают чужеродный антиген лишь после его переработки макрофагами, соединения с антигенами HLA класса II и появления этого комплекса на поверхности макрофага. Антигены класса II присутствуют на поверхности В-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. Гены МНС класса II кодируют связанные с мембраной трансмембранные пептиды (гликопротеины). Молекулы антигенов гистосовместимости класса II (DR, DP, DQ) также как и класса I являются гетеродимерными белками, состоящими из тяжелой α -цепи (33 кДа) и легкой β -цепи (26 кДа), кодируемые генами HLA -комплекса. Обе цепи формируют по два домена: $\alpha 1$ и $\alpha 2$, а также $\beta 1$ и $\beta 2$.

Продукты МНС класса II ассоциированы, главным образом, с В-лимфоцитами и макрофагами и служат распознаваемыми структурами для Т-

хелперов. Гены МНС класса III, расположенные в пределах группы генов МНС или тесно сцепленные с ней, контролируют некоторые компоненты комплемента: C4 и C2, а также фактор В, находящиеся скорее в плазме крови, чем на поверхности клеток. И в отличие от молекул МНС класса I и класса II не участвуют в контроле иммунного ответа.

Термин МНС класса IV употребляется для описания некоторых локусов, сцепленных с МНС.

В табл. 1 представлены данные о характере тканевого распределения молекул МНС у мышей и человека. Представительство молекул I класса почти на всех типах клеток коррелирует с доминирующей ролью этих молекул в отторжении аллогенного трансплантата. Молекулы II класса менее активны в процессе тканевого отторжения. Сравнительные данные о степени участия молекул I и II классов МНС в некоторых иммунных реакциях демонстрируют, что некоторые свойства МНС в большей степени связаны с одним из классов, тогда как другие являются характерной особенностью обоих классов (таблица 1)

Таблица 1- Участие молекул I и II классов МНС в некоторых иммунных реакциях

Функциональная активность	Класс I	Класс II
Интенсивность отторжения аллотрансплантата	++++	++
Индукция образования антител	++++	++++
Презентация антигена для цитотоксических Т- клеток	++++	-
Презентация антигена для хелперных Т- клеток	-	++++

Изучение экспрессии молекул I и II классов МНС на различных типах клеток выявило более широкое тканевое распространение молекул I класса в сравнении с молекулами II класса. Если молекулы I класса экспрессируются практически на всех изученных клетках, то молекулы II класса экспрессируются, в основном, на иммунокомпетентных клетках или клетках, принимающих относительно неспецифическое участие в формировании

иммунного ответа, таких, как клетки эпителия. Хотя молекулы МНС первоначально идентифицировали по их способности вызывать отторжение трансплантата, они выполняют в организме и другие биологически важные функции. Во-первых, они принимают непосредственное участие в инициации иммунного ответа, контролируя молекулы, представляющие антиген в иммуногенной форме для его распознавания цитотоксическими Т-клетками и хелперными Т-клетками. Во-вторых, в МНС локализованы гены, контролирующие синтез иммунорегуляторных и эффекторных молекул - цитокинов ФНО- α , ФНО- β , а также некоторых компонентов комплемента. На рисунке 28 представлены функции продуктов МНС, а основные иммунологические свойства, связанные с МНС, перечислены в таблице 2.

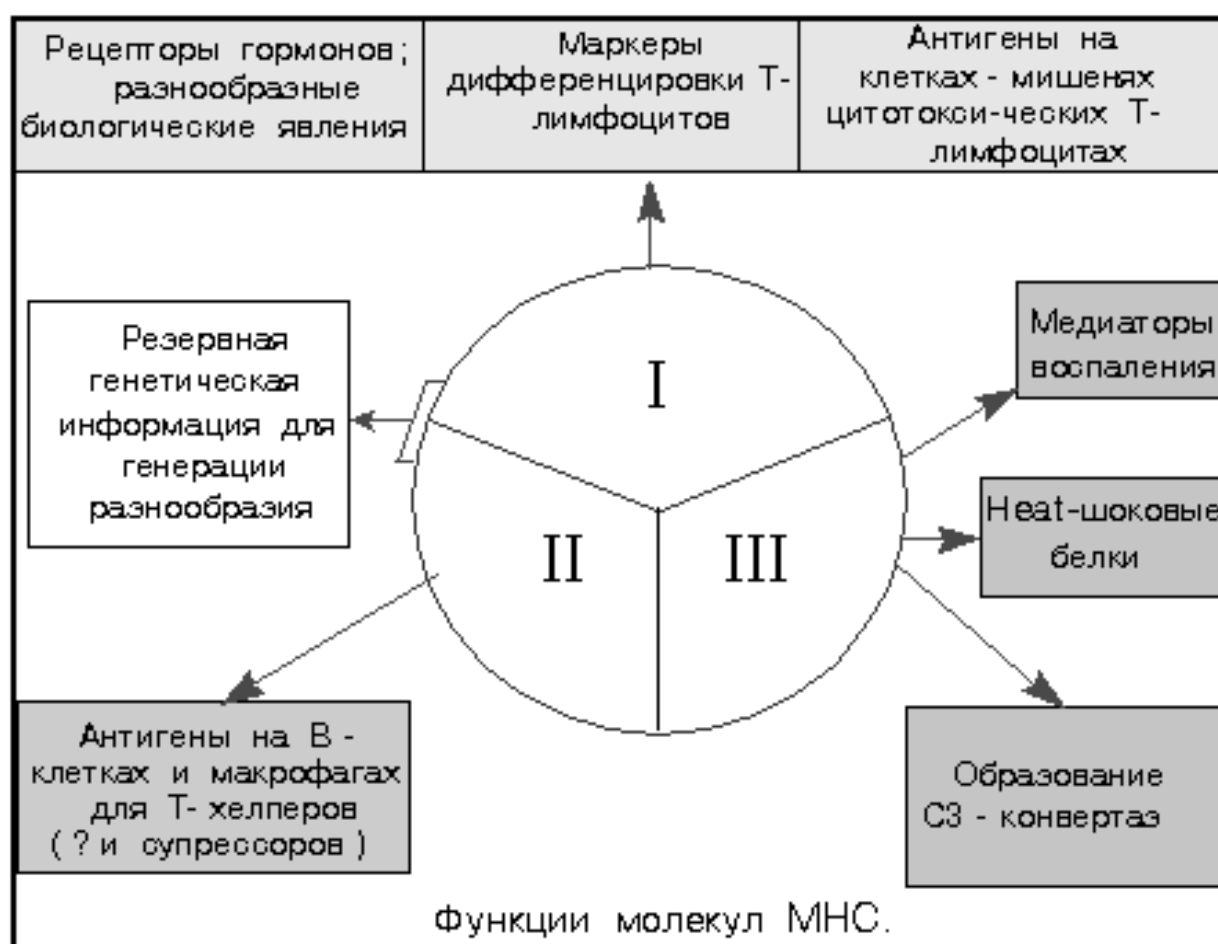


Рисунок 27 – Функции молекул МНС

Таблица 2 - Иммунологические свойства, связанные с МНС

Интенсивное отторжение трансплантатов тканей
Стимуляция образования антител
Стимуляция реакции в смешанной культуре лимфоцитов
Реакция "трансплантат против хозяина"
Клеточная реакция лимфолиза (процесс повреждения цитотоксическими Т-лимфоцитами несингенных лимфоцитов)
Гены иммунного ответа (Ir) (англ. immuneresponse)
Рестрикция иммунного ответа (способность Т-лимфоцитов распознавать чужеродные антигены только в комплексе с антигенами МНС)

Рецепторы В- и Т-клеточные представлены на рисунке 29.

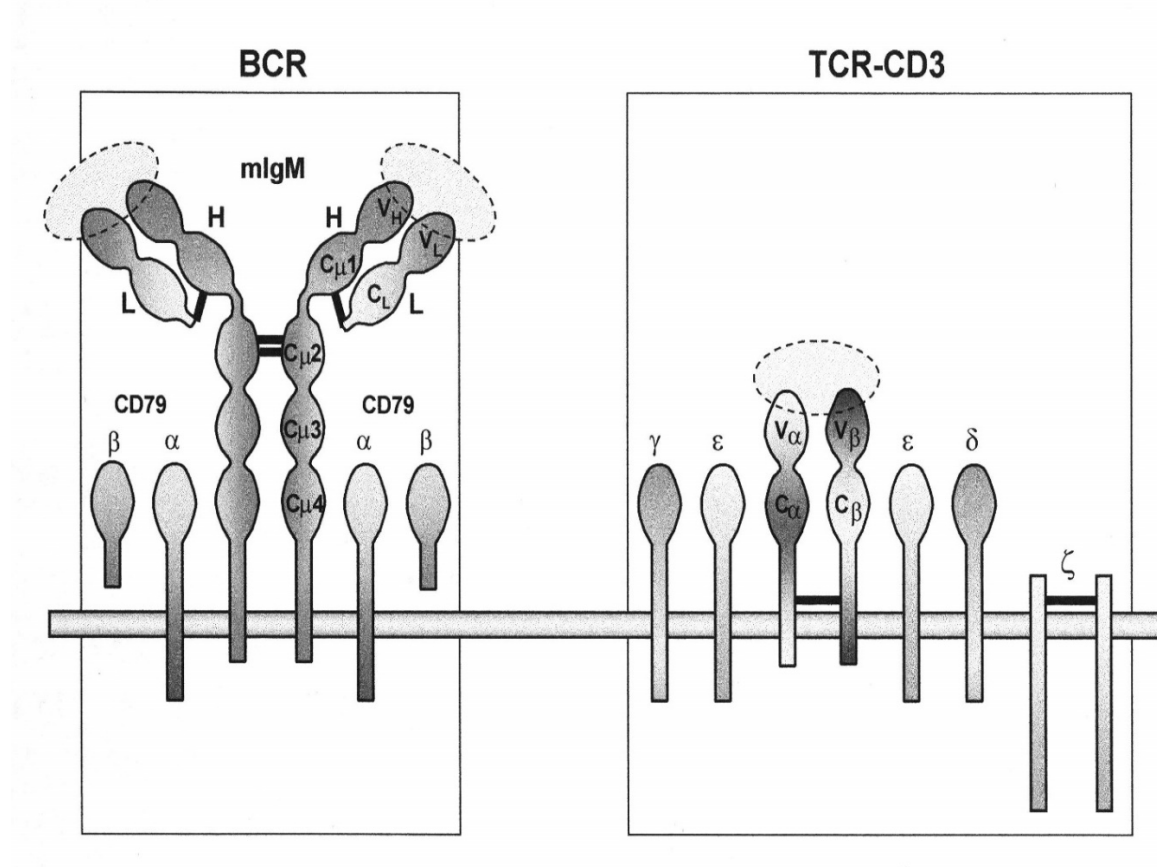


Рисунок 29 – В- и Т-клеточные рецепторы лимфоцитов

Антигенные рецепторы на В клетках названы мембранными антителами (или мембранными иммуноглобулинами); антигенные рецепторы на Т клетках -Т клеточными рецепторами (TCRs). Комплекс **TCR/CD3** содержит два переменных антиген распознающих рецептора (TCR- α /TCR- β

или TCR- γ /TCR- δ). Роль CD3 в распознавании антигена – трансдукция сигнала.

Каждый лимфоцит содержит около 100.000 идентичных рецепторов, специфичных для антигена.

Белки системы комплемента

Система комплемента - это совокупность белков сыворотки крови, циркулирующих в неактивном состоянии. Большинство из них являются протеазами. При попадании (или образовании) в ткани (кровь) активаторов (структуры Г⁺ или Г⁻ бактерий, иммунные комплексы) происходит активация системы - каскадное взаимодействие белков системы комплемента с образованием промежуточных продуктов, с образованием повреждений в мембране клеток-мишеней, нейтрализацией вирусов. В систему входит более 25 белков, из которых девять - комплементные белки (C1 -C9), а остальные - факторы (B, D, P, H и др.). При активации происходит расщепление молекул комплементных белков на фрагменты а (меньший) и b (большой). Меньший фрагмент, как правило, активный. Многие фрагменты обладают ферментативными свойствами (их обозначают сверху линией - C1), могут являться ингибиторами, активаторами и медиаторами различных процессов. Центральное место в системе комплемента занимает белок C3. При отсутствии каких-либо активаторов происходит его медленный распад: C3 → C3a + C3b. Фрагмент C3b фиксируется на поверхности микроорганизма. При появлении какого-либо активатора распад C3 происходит значительно быстрее благодаря запуску систем активации комплемента по классическому или альтернативному путям. Активаторами альтернативного пути являются, как правило, компоненты микроорганизмов, факторы B, D и пропердин также являются необходимыми участниками. Система активации обладает положительной обратной связью. В норме в крови постоянно циркулирует некоторое количество C3b и B. Эти белки комплементарные друг другу и соединяются в комплекс C3bB, от которого под влиянием фактора D

отщепляется фрагмент Ва, т.о. образуется комплекс C3bBb, который катализирует распад C3 на фрагменты. Пропердин удлиняет жизнь этого комплекса. В случае длительного инфекционного процесса к инфекционному антигену образуются антитела и комплекс "антиген - антитело" (иммунный комплекс) является активатором системы комплемента по классическому пути. В норме в крови циркулирует фрагмент белка C1 - C1qrs, который под влиянием иммунного комплекса становится активным (C1qrs). Этот фрагмент катализирует расщепление C4 на C4a и C4b. Фрагмент C4b соединяется с белком C2, образовавшийся комплекс C4b2 становится субстратом для C1qrs, от него отщепляется фрагмент C2b, а образовавшийся комплекс C4b2a катализирует распад C3 на фрагменты. Последовательность событий, происходящих после расщепления C3. Задача данного этапа - формирование мембраноатакующего комплекса (МАК), который состоит из белков C5 - C9 и на 80-90% похож на перфорин. К фиксированному на мембране клетки фрагменту C3b присоединяется белок C5. От образовавшегося комплекса C3b5 под воздействием C3bBb отщепляется C5a, а к C3b5b последовательно присоединяются белки C6, C7, C8. Кульминацией данного процесса является присоединение C9, после чего происходит изменение конформации всего комплекса и образуется воронкообразное отверстие в мембране, в результате наступает лизис клетки. В результате работы этой системы высвобождаются вещества, которые вызывают высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток, хемотаксины (вызывают миграцию клеток в место работы комплемента), модуляторы иммунного ответа (C3a подавляет, а C5a усиливает продукцию антител). Итак, функции системы комплемента: лизис клеток, растворение иммунных комплексов; участие в фагоцитозе; участие в воспалительной реакции; образование хемотаксинов; модуляция иммунного ответа; нейтрализация веществ.

Имуноглобулины - это гликопротеиды, секретируемые плазматическими клетками. При электрофорезе они локализуются в

глобулиновых фракциях. Выработка антител происходит, как правило, после антигенной стимуляции. Большинство антигенов вызывают одновременную стимуляцию нескольких клонов В-лимфоцитов — поликлональная стимуляция. Антитела, вырабатываемые одним клоном В-лимфоцитов, — моноклональные антитела — полностью идентичны. Между антителами, которые вырабатываются разными клонами В-лимфоцитов, всегда есть какие-либо различия, например в строении участка связывания с антигеном или силе связывания с антигеном. Известны 5 классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM. В основе строения молекулы иммуноглобулина (рисунок 30) любого класса лежит Y-образная структура, состоящая из 2 тяжелых и 2 легких цепей, соединенных дисульфидными мостиками. «Ветви» молекулы (Fab-фрагмент) служат для связывания антигена, а «ствол» (Fc-фрагмент) выполняет другие биологические функции: активирует комплемент, связывается с клеточной мембраной и т. д.

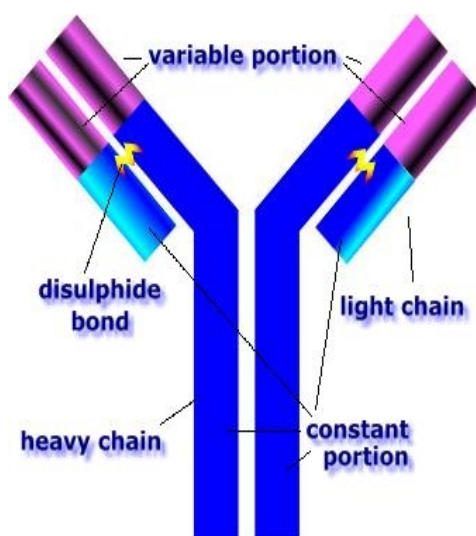


Рисунок 30 – Строение иммуноглобулина

IgG присутствуют в биологических жидкостях в виде мономеров. Они составляют большую часть иммуноглобулинов сыворотки и являются основным классом иммуноглобулинов, вырабатываемых при вторичном иммунном ответе. Ig G – вырабатываются В-лимфоцитами и составляют 75%

всех иммуноглобулинов сыворотки. Ig G играет основную роль в формировании длительного гуморального иммунитета. Иммуноглобулины G – это мономеры, включающие 4 субкласса (IgG1 – 77%; IgG2 – 11%; IgG3 – 9%; IgG4 – 3%), которые отличаются друг от друга по аминокислотному составу и антигенным свойствам. Их содержание в сыворотке крови колеблется от 8 до 16,8 мг/мл, период полураспада составляет 20-28 дней, а синтезируется в течение суток от 13 до 30 мг/кг. IgG защищают организм от инфекций. Антитела субклассов IgG1 и IgG4 специфически связываются через Fc-фрагменты с возбудителем (иммунное опсонирование), а благодаря Fc-фрагментам взаимодействуют с Fc-рецепторами фагоцитов (макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов), способствуя тем самым фагоцитозу возбудителя. IgG4 участвует в аллергических реакциях и не способен фиксировать комплемент.

IgE, также мономерные, участвуют в аллергических реакциях немедленного типа. В норме концентрация IgE очень низкая и составляет у здоровых людей порядка 1-100 мг/л. Иммуноглобулины E в отличие от других иммуноглобулинов высоко цитотропны, т.е. одним концом они могут прикрепляться к клетке (Fc-фрагмент), а другим концом связывать антиген (Fab-фрагмент). На поверхности тучных клеток и базофилов экспрессирован высокоаффинный рецептор к Fc фрагменту молекулы IgE, так называемый Fcε рецептор 1 типа или Fcε RI (рисунок 31). IgE фиксируются на тучных клетках и базофилах, и их концентрация на мембранах этих клеток может достигать 400 000 молекул IgE на одну клетку. Причем, фиксация IgE на тучных клетках очень прочная и длительная (до 12 месяцев), в отличие от свободных IgE, период полувыведения которых составляет всего 1-2 дня. Если поступающий аллерген распознается фиксированными на тучной клетке антителами, аллерген вступает во взаимодействие с двумя соседними фиксированными на поверхности тучных клеток или базофилов молекулами IgE, «стягивает» FcεR1. Это приводит к их агрегации, активации процессов в

мембране клетки, открытию кальциевых каналов, и в итоге – к высвобождению преформированных медиаторов (гистамина, триптазы) и образованию новых (цитокинов, лейкотриенов, простагландинов). Этот феномен благодаря морфологической перестройке клетки получил название дегрануляции тучной клетки или базофила. Роль IgE не ограничивается участием в высвобождении медиаторов воспаления. Комплекс «аллерген-IgE», связываясь с Fcε R2-рецепторами на антигенпрезентирующих дендритных клетках, усиливает Т-клеточный ответ на антиген. ИЛ-4, вырабатываемый тучными клетками, по типу положительной обратной связи взаимодействует с Th2-лимфоцитами, которые поддерживают секрецию цитокинов. Под влиянием Th2 и антигенного стимула происходит активация В-клеток в сторону синтеза IgE, специфичных данному антигену.

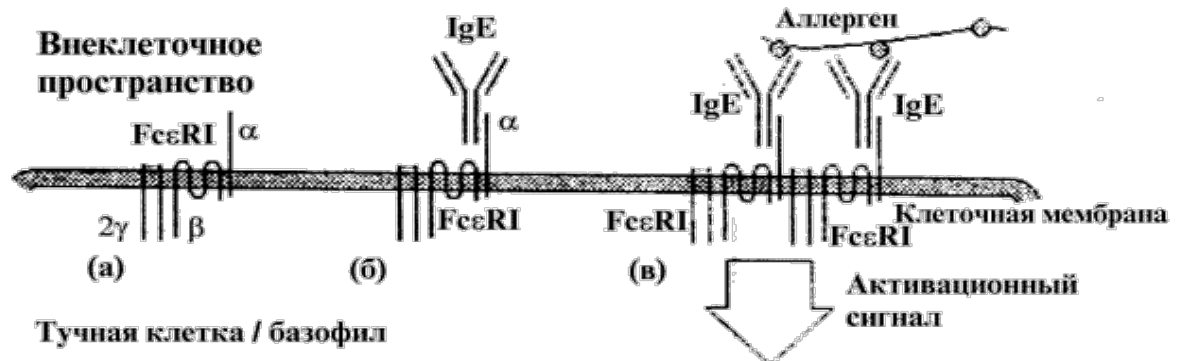


Рисунок 31 - Структура и функция высокоаффинного IgE рецептора (а) F-сε RI состоит из 3 цепей; (б) альфа цепь связывает мономерный IgE; (в) активация тучной клетки происходит при агрегации с Fcε RI за счет агрегации IgE при распознавании поливалентного аллергена

Необходимо отметить, что как в норме, так и при патологии синтез IgE происходит преимущественно в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми. Вообще, состояние слизистых является одним из наиболее важных факторов развития аллергических заболеваний, поскольку большинство антигенов поступает через слизистые, микроокружение слизистых - наиболее мощный из известных факторов дифференциации Th0

в Th2 и переключения В-клеток на синтез IgE. Фактором риска развития аллергического воспаления является широкая распространенность рецепторов для IgE на других клетках (нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, тромбоциты и др.). В отличие от рецепторов тучных клеток и базофилов они низкоафинны (второй тип рецепторов к IgE). Однако афинность этих рецепторов, как и число несущих их клеток, может увеличиваться. Иммуноглобулины E могут реагировать и с мембранными рецепторами макрофагов и тромбоцитов. Последние, в свою очередь, помимо основной функции, являются депо биологически активных веществ (серотонин, катионные белки, протеазы и др.). Наличие на них рецепторов для специфических IgE при повторном контакте с антигенами может способствовать дегрануляции их со всеми вытекающими отсюда последствиями и клиническими проявлениями аллергических заболеваний. В-клетка, имеющая аллергенспецифический иммуноглобулиновый рецептор, тесно взаимодействует с аллергенспецифической Т-клеткой, способной продуцировать ИЛ-4, ИЛ-1. Т-зависимый путь включения синтеза IgE регулируется соотношением Th1/Th2. Существует также В-зависимый путь. Известно, что в процессе иммунного ответа В-клетка экспрессирует различные изотипы иммуноглобулинов с общим варибельным регионом. Многими исследованиями была подтверждена необходимость получения В-клеткой двух типов сигналов для переключения на синтез определенного изотипа специфичных антител: цитокинзависимого, приводящего к активации транскрипции в специфическом регионе локуса иммуноглобулинов, определяющего изотипспецифичность антител, и CD40-зависимого, включающего механизм ДНК-рекомбинации. В-клетка при помощи IgM связывает аллерген, подвергает его расщеплению и представляет аллергенспецифической Th2-клетке. Взаимодействие рецептора Т-клетки с молекулами HLAII класса ведет к быстрой экспрессии CD40 лиганда (CD40L) и его связыванию с CD40 рецептором В-клетки. Т/В-клеточные взаимодействия, опосредованные через CD40/CD40L,

усиливаются второстепенными сигналами лиганд/рецептор пары CD28/B7, вызывающими избыточную выработку ИЛ-4. Последний связывается с гетеродимером - ИЛ-4-рецептором. В этот момент В-клетка получает оба вышеупомянутых сигнала: ИЛ-4 включает ϵ -транскрипцию, ведущую к последующей рекомбинации ϵ -региона; связывание CD40/CD40L активирует ДНК-рекомбинацию в ϵ -регионе, следствием чего является переключение на синтез и секрецию IgE-изотипа. Помимо активации при помощи аллергена основные клетки аллергического воспаления (эозинофилы и базофилы) активируются цитокинами и хемокинами, что приводит к персистенции воспаления. Итак, Th2-клеткам отводят ведущую роль в поддержании хронического воспаления. Именно с преобладанием у atopических индивидуумов Th2-клеток и образованием ИЛ-4 ассоциирована способность к гиперпродукции IgE (рисунок 32), а с выработкой ИЛ-5 - пролиферация и активация эозинофилов. Образованные активированными Th2-клетками цитокины наряду со стимуляцией IgE-ответа оказывают угнетающее действие на Th1-хелперы. При этом отменяется контроль Th1-клеток за активностью Th2-лимфоцитов, осуществляемый посредством реципрокного действия ИФН- γ . Вместе с выработкой ИЛ-4 это приводит к персистирующей гиперпродукции IgE при продолжающемся воздействии аллергена, что замыкает порочный круг заболевания.

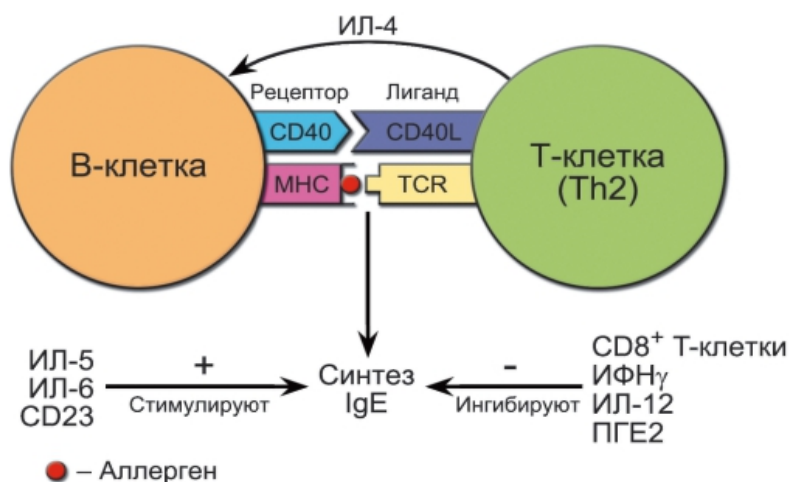


Рисунок 32 - Регуляция образования IgE у человека

IgD находятся в основном на мембранах В-лимфоцитов и выполняют роль антигенраспознающих рецепторов, в сыворотке присутствуют в незначительном количестве в виде мономеров. IgA содержатся в сыворотке преимущественно в виде мономеров, в секрете слизистых и молозиве — в виде димеров, содержащих также J-цепь и секреторный компонент, который синтезируется в эпителии слизистых. Димерный IgA соединяется с секреторным компонентом, проходя через эпителий на поверхность слизистой. IgM присутствуют в сыворотке преимущественно в виде пентамеров. Они составляют основную долю иммуноглобулинов, вырабатываемых при первичном иммунном ответе. Молекулы каждого класса Ig могут существовать в виде свободных антител и в виде молекул, прикрепленных к клеточной мембране (т.е. служить в качестве рецепторов В-лимфоцитов), что обеспечивается структурными различиями концевых участков этих двух разновидностей молекул.

Методы исследования иммуноглобулинов включают в себя определение уровня иммуноглобулинов разных классов и подклассов и антител к определенным антигенам. При оценке результатов исследования необходимо учитывать, что уровень иммуноглобулинов зависит от возраста. Изменение уровня иммуноглобулинов в сыворотке может быть следствием нарушения их синтеза, катаболизма или выведения

Цитокины- это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток. Способность регулировать перечисленные функции обусловлена тем, что после взаимодействия цитокинов с комплементарными рецепторами на поверхности клеток (рисунок 33), сигнал через элементы внутриклеточной трансдукции передается в ядро, где активируются соответствующие гены.

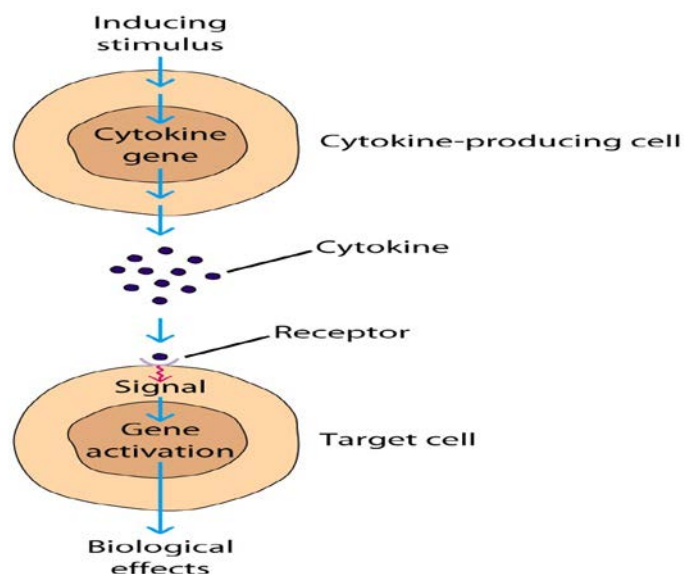


Рисунок 33 – Механизм синтеза цитокина

Белки, продукты активированных цитокинами генов, продуцируются клетками и регулируют перечисленные выше процессы.

Цитокины – гормоноподобные молекулы, действие которых на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными высокоаффинными мембранными рецепторами. Все рецепторы цитокинов представляют собой трансмембранные гликопротеины, у которых внеклеточная часть отвечает за связывание цитокина. Как правило, эти рецепторы состоят более чем из одной субъединицы, причем высокоаффинное связывание является следствием взаимодействия с разными субъединицами, каждая из которых сама способна связывать соответствующий цитокин, но с более низкой аффинностью. Нередко на клетках-мишенях цитокинов обнаруживаются несколько типов центров связывания, различающихся аффинностью к цитокину. Все рецепторы цитокинов представляют собой трансмембранные гликопротеины, у которых внеклеточная часть отвечает за связывание цитокина. В составе клеточных мембран одни цепи реагируют только с определенным цитокином, в то время как другие способны формировать общие рецепторы для разных цитокинов. Наличие общих структур в

рецепторах может обуславливать функциональное сходство ряда цитокинов. Кроме того, существуют общие групповые рецепторы, способствующие устранению избытка цитокинов в очаге поражения. Синтез рецепторов протекает более интенсивно и длительно, чем синтез соответствующих цитокинов, что обуславливает их более полную и быструю элиминацию из сосудистого русла и реализацию биологического эффекта в очаге поражения. Растворимый рецептор, связывающийся с цитокином, - это отщепленный ферментом внеклеточный домен мембранного рецептора (см. рисунок 33). Растворимые рецепторы сохраняют высокую аффинность в отношении своих лигандов и благодаря этому способны нейтрализовывать цитокины, препятствуя их доступу к интактным мембранным рецепторам; их можно обнаружить в сыворотке и моче. Растворимые рецепторы могут выполнять функции конкурирующих антагонистов, а также участвовать в транспорте, доставке цитокинов в очаг поражения и выведении их из организма.

В отличие от классических гормонов большинство цитокинов является молекулами локального (паракринного) действия. Они продуцируются и утилизируются клетками, находящимися в тесной близости. Возможно и аутокринное действие цитокинов, т.е. действие на ту же клетку, которая секретировала данный цитокин (рисунок 34).

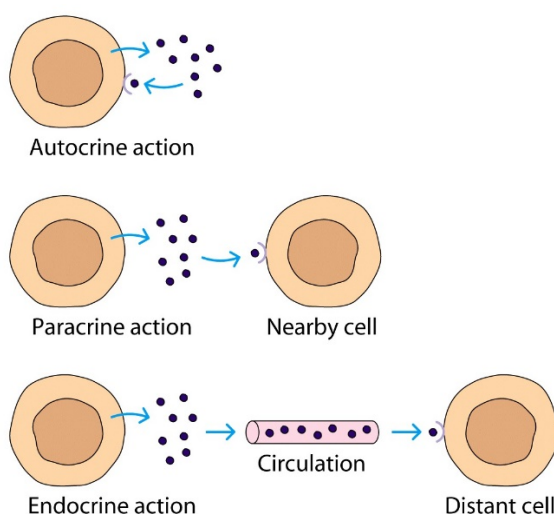


Рисунок 34 – Механизм действия цитокинов

После выделения клетками-продуцентами цитокины имеют короткий период полувыведения из кровотока. До 50% циркулирующих цитокинов катаболизируется в течение 30 минут. Выведение катаболизированных цитокинов из организма осуществляется печенью и почками. Несмотря на короткий период жизни цитокинов, в сыворотках даже здоровых доноров иногда определяются низкие уровни цитокинов. Секреция цитокинов - краткосрочный процесс. Кодирование цитокинов мРНК нестабильно, что в сочетании с краткосрочностью транскрипции генов цитокинов приводит к краткосрочности их биосинтеза. К системе цитокинов в настоящее время относят более 200 индивидуальных полипептидных веществ. Среди всех известных к настоящему времени секретируемых клетками регуляторных факторов две группы цитокинов являются наиболее хорошо изученными и, в связи с этим, наиболее часто используемыми в диагностических целях. Это факторы роста и цитокины иммунной системы (ИС). Цитокины ИС характеризуются следующими общими свойствами:

- синтезируются в процессе реализации механизмов естественного или специфического иммунитета;
- проявляют свою активность при очень низких концентрациях (порядка 10^{-11} моль/л);
- служат медиаторами иммунной и воспалительной реакций и обладают аутокринной, паракринной и эндокринной активностью;
- действуют как факторы роста и факторы дифференцировки клеток (при этом вызывают преимущественно медленные клеточные реакции, требующие синтеза новых белков);
- образуют регуляторную сеть, в которой отдельные элементы обладают синергическим или антагонистическим действием (рисунок 35);

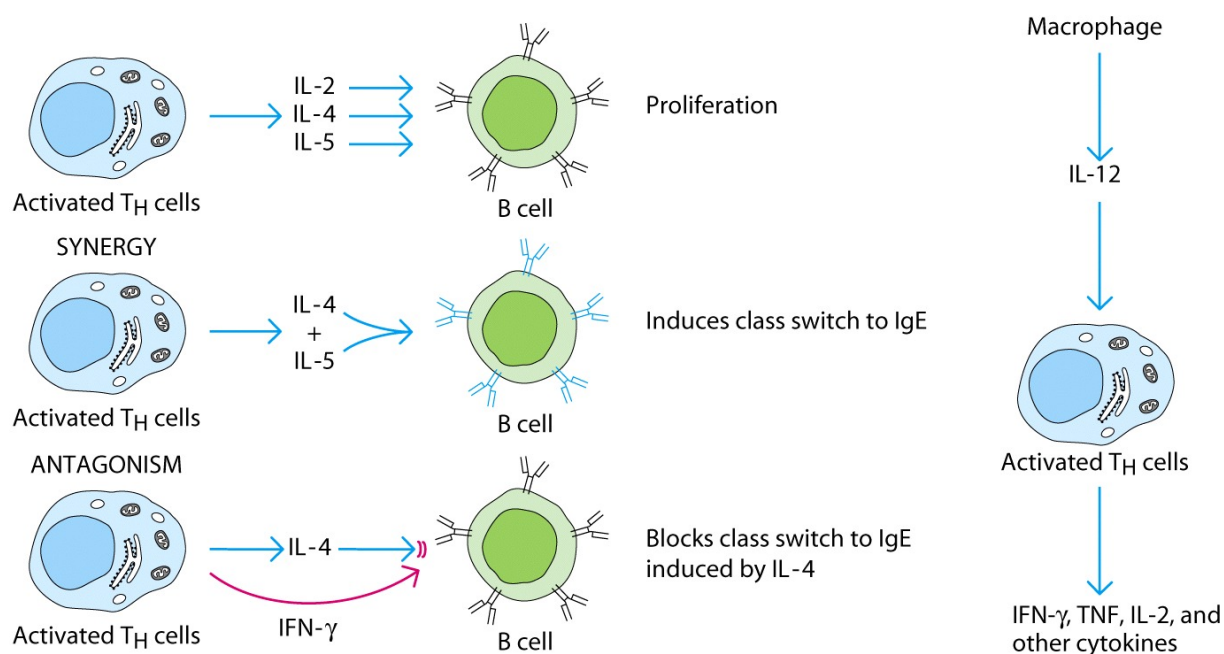


Рисунок 35 – Синергизм и антагонизм цитокинов

- обладают плейотропной (полифункциональной) активностью (рисунок 36).

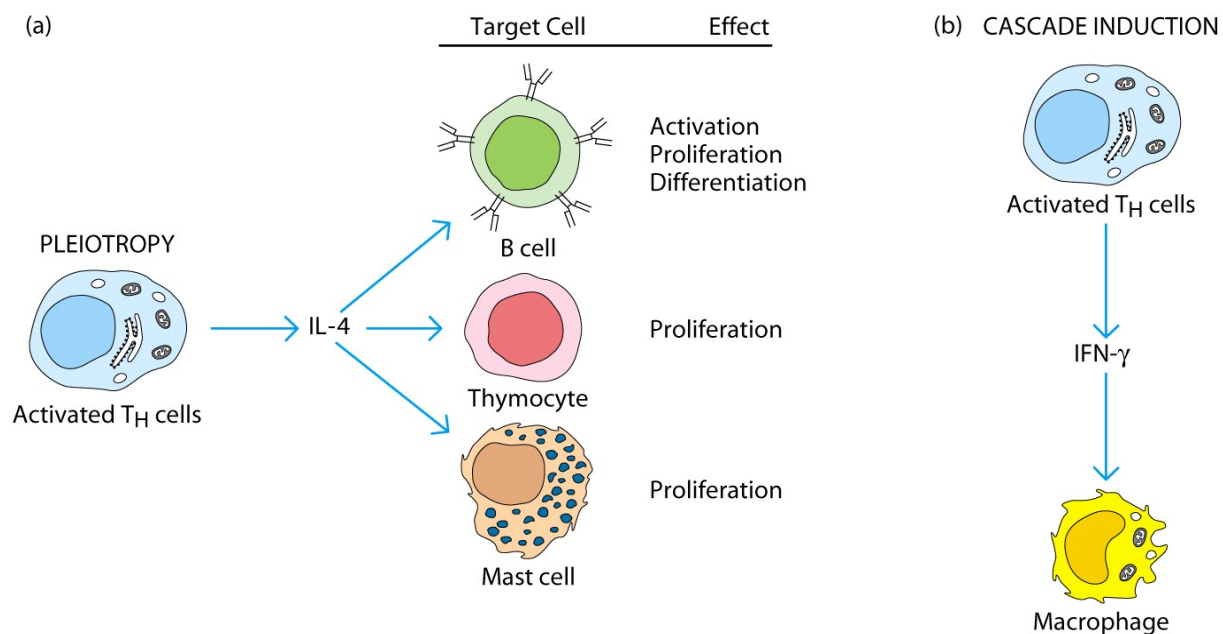


Рисунок 36 – Плейотропность ИЛ-4 и каскадная индукция IFN- γ

Цитокины ИС можно условно подразделить на 4 следующие группы:

1. Гемопоэтические факторы (CSF-G,-M,-GM, IL-3 и IL-7, эритропоэтин) – стимуляторы роста и созревания незрелых кроветворных клеток.

2. Регуляторы естественного иммунитета – провоспалительные цитокины (IFN α , β , IL-1 и IL-6, TNF α , хемокины - IL-8, MCP-1, RANTES и др.). Они участвуют в неспецифической защите организма от бактериальных и вирусных инфекций. Их основными мишенями являются клетки-фагоциты – макрофаги и гранулоциты.

3. Цитокины, регулирующие специфические иммунные реакции (IL-2 и IL-4, трансформирующий фактор роста (TGF- β) и др.). Эти белки участвуют в активации, росте и дифференцировке зрелых лимфоцитов.

4. Цитокины, регулирующие воспалительные реакции, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа (IFN- γ , лимфотоксин, IL-5, IL-10 и др.). Их основная функция – активация неспецифических эффекторных клеток: цитотоксических макрофагов и естественных киллеров.

Спектры биологических активностей цитокинов ИС в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином. Во многих случаях в действиях цитокинов наблюдается синергизм. Антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов “первого поколения” – IL-1 и IL-6, TNF- α , которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина IL-2, а также IL-3, 4, 5, INF γ и др. В свою очередь, цитокины “второго поколения” влияют на биосинтез ранних цитокинов. Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток. IL-2 появляется в цитоплазме Т-клеток через 2 часа после стимуляции; IL-4 через 4 ч, IL-10 через 6 ч, IL-9

через 24 ч. Пик выработки различных лимфокинов варьируется: 12 ч для IL-2, 48 ч для IL-4 и IL-5, 72 ч для IL-9 и INF γ .

Основными клетками-продуцентами цитокинов ИС являются Т-хелперы и макрофаги, которые выполняют главные функции в поддержке приобретенного и врожденного иммунитета. Т-хелперы 1 типа продуцируют IL-2 и INF- γ , тогда как Т-хелперы 2 типа - IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13. Th1 осуществляет хелперную функцию в формировании клеточного иммунитета, а Th2 - гуморального. Считается, что оба типа Т-хелперов образуются из Th0, синтезирующих цитокины как Th1, так и Th2. Переход Th0 в Th1 опосредуется IFN γ и IL-12. Th2 образуются под воздействием IL-4. Th1 и Th2 участвуют в различных ответных реакциях на патогенное воздействие инфекционных агентов. Это зависит от типа патогена и его локализации в клетке. Нарушение баланса цитокинпродуцирующей активности Th1 и Th2 типа играет значительную роль в развитии аутоиммунных состояний, хронизации, прогрессировании заболеваний.

На поверхности лимфоцитов локализуются структурные молекулы, служащие маркерами клеток с определенными функциональными свойствами. Действие цитокинов тесно связано с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма. При этом происходит модуляция как локальных, так и системных механизмов защиты. Одной из важнейших функций системы цитокинов является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной системы в ответ на стресс. Усиление продукции определённых цитокинов воспаления или факторов, стимулирующих рост лимфоцитов, может лежать в основе некоторых заболеваний. В то же время снижение уровня ряда цитокинов также способно провоцировать заболевание. Так, CSF играет ведущую роль в нормальном гемопоэзе, и уменьшение его продукции нарушает механизмы защиты против инфекций. Особенно большую роль цитокины играют в формировании патогенеза опухолевых заболеваний иммунной системы.

Уровни цитокинов в сыворотке или других биологических жидкостях отражают текущее состояние работы иммунной системы, т.е. синтез цитокинов клетками организма *in vivo*. Определение уровней продукции цитокинов мононуклеарами периферической крови (МПК) *in vitro* показывает функциональное состояние клеток. Спонтанная продукция цитокинов МПК в культуре свидетельствует, что клетки уже инактивированы *in vivo*. Индуцированный (различными стимуляторами, митогенами) синтез цитокинов отражает потенциальную, резервную способность клеток отвечать на антигенный стимул (в частности, на действие лекарственных препаратов). Сниженная индуцированная продукция цитокинов *in vitro* может служить одним из признаков иммунодефицитного состояния. Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, о соотношении процессов активации Т-хелперов 1 и 2 типов, что очень важно при дифференциальной диагностике ряда инфекционных и иммунопатологических процессов; о стадии развития аллергических и аутоиммунных заболеваний

Тесты оценки иммунного статуса позволяют:

1. Выявлять дефектность того или иного звена иммунной системы (врожденные и приобретенные иммунодефициты).
2. Диагностировать аутоагрессию против нормальных компонентов организма (аутоиммунные заболевания) и избыточное накопление иммунных комплексов (болезни иммунных комплексов).
3. Выявлять дисфункции, при которых в том или ином звене иммунитета развиваются признаки гиперфункции в ущерб функционированию других звеньев (гипергаммаглобулинемия, болезнь тяжелых цепей, миелома и др.).
4. Осуществлять контроль за эффективностью иммунодепрессивной или иммуностимулирующей терапии.

5. Проводить типирование и подбор доноров при пересадке органов, осуществлять мониторинг иммунодепрессивной терапии при трансплантациях.

6. Проводить фенотипирование гемобластозов.

7. Диагностировать генетическую предрасположенность к заболеваниям.

Показаниями к назначению иммунологических исследований могут являться следующие заболевания и состояния:

1. Частые инфекционные заболевания – более 4 раз в год у взрослых и более 6 раз у детей.

2. Длительное применение антибиотиков, кортикостероидов, цитостатиков.

3. Подозрение на наличие генетически обусловленных дефектов иммунной системы (первичные иммунодефициты).

4. Аутоиммунные, аллергические состояния и заболевания.

5. Инфекционные заболевания с затяжным и хроническим течением, атипичной температурной реакцией (субфебрильная температура более 12 дней).

6. Хроническая патология желудочно-кишечного тракта (гепатит, холецистит, диабет).

7. Подозрение на наличие синдрома приобретенного иммунодефицита.

8. Воспалительные и грибковые поражения кожи.

9. Хронические неспецифические воспалительные заболевания дыхательной системы (бронхиты, пневмонии).

10. Подготовка к серьезным хирургическим вмешательствам и осложненное течение послеоперационного периода.

Обследование должно проводиться в период ремиссии хронических заболеваний не менее 2-3 раз с интервалом 5-7 дней.

Для оценки иммунного статуса по патогенетическому принципу используются следующие наборы тестов (таблица 4).

1. *Оценка стадии активации лимфоцитов*: фенотипирование маркеров позитивной активации лимфоцитов (CD25, CD23, CD 69, HLA-DR) при стимуляции ФГА, изучение отвечаемости клеток иммунной системы на цитокины, фенотипирование маркеров негативной активации лимфоцитов - апоптоза (CD 95).
2. *Оценка стадии пролиферации лимфоцитов*: изучении ответа лимфоцитов на митогены, специфические антигены, факторы роста (РТМЛ с ФГА и КонА, рецепция CD 95, CD 69 при стимуляции ФГА).
3. *Оценка стадии дифференциации лимфоцитов (эффекторной функции)*: изучение продукции иммуноглобулинов, цитотоксической функции Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, продукции цитокинов.
4. *Оценка регуляции иммунного ответа*: оценка хелперных и супрессорных функций лимфоидных клеток, анализ функциональных свойств Т-хелперов 1 и 2 типов, изучение активности фагоцитов.

Таблица 4 – Оценка иммунного статуса

Этапы иммунного ответа	Лабораторные показатели, позволяющие оценить активность компонентов иммунной системы.
Распознавание чужеродного антигена в организме человека.	Обнаружение специфического антигена в отделяемом материале или крови (бактериоскопические, бактериологические, вирусологические, серологические методы, ПСР, ИЛМ, ИФА, онкомаркеры), Т-лимфоциты, фагоциты.
Опсонизация антигена, образование и элиминация иммунных комплексов, комплементзависимый лизис бактерий.	«Нормальные» иммуноглобулины IgA, IgM, IgG; C3, C4, C1q компоненты комплемента; гемолитическая активность комплемента; ЦИК; острофазовые белки в крови.
Фагоцитоз антигена и циркулирующих иммунных комплексов.	Поглотительная способность фагоцитов (ФЧ, ФЕК, ФП, КАФ); кислородзависимая бактерицидность фагоцитов (НСТ-тест); переваривающая способность фагоцитов (ЛКТ-тест, индекс завершенности фагоцитоза);
Направленность и активность иммунного ответа.	Популяции Т-хелперов (CD4, CD45Ra, CD29); Т-супрессоров (CD8); «активных» Т-лимфоцитов (CD25, HLA-DR); регуляторный индекс Тх/Тс, показатель дифференцировки Т-лимфоцитов; IL2, IL4, IL12, гамма-IFN, IL1.

Стимуляция фагоцитоза Т-лимфоцитами, образование и продукция лимфокинов.	РТМЛ с митогенами, специфическим АГ; Интерлейкин 2, 4, 6, 8, колониенстимулирующий фактор, фактор некроза опухолей.
Пролиферация лимфоцитов.	Маркеры ранней активации CD 69 на лимфоцитах, Интерлейкин 2; Т-лимфоциты с рецепторами к Интерлейкину 2 (активированные CD 25); Т-хелперы, Т-хелперы 1 и 2 (CD 45Ra, 29); активированные Т-хелперы (CD4/69); активированные Т-супрессоры (CD8/69); лимфоциты негативной активации (CD95).
Стимуляция гуморального ответа и атопического воспаления.	Т-хелперы 2 (CD29); активированные Т-хелперы (CD4/69); IL2, IL4, IL10.
Активность гуморального иммунного ответа.	В-лимфоциты (CD 20); иммунные В-лимфоциты CD5, IgD+; активированные В-лимфоциты (CD23); иммуноглобулины IgA, IgGIgM, IgE; специфические антитела; IL2, IL4, IL10.
Стимуляция и запуск клеточного иммунного ответа.	Т-хелперы 1 (CD 45Ra); активированные Т-хелперы (CD4/69); IL2, IL4, IL12, гамма-IFN, IL1.
Активность клеточного иммунного ответа.	Т-лимфоциты (CD3); натуральные киллеры (CD16, CD56); Т-лимфоциты супрессоры-/цитотоксические (CD8/69); Т ГЗТ (кожная проба).
Общее состояние иммунной системы: (нормо-, гипо-, гипер-активность).	Регуляторный индекс Тх/Тс; индекс соотношения Тх1/Тх2; уровень IL2, IL4, гамма-INF.

Заключение

Влияние системы иммунитета распространяется на все органы и ткани, регулирует процессы воспаления, регенерации, репарации, ремоделирования. Современная иммунология необходима клинической практике для решения актуальных задач здравоохранения, направленных на создание оптимальных схем иммунодиагностики, иммунокоррекции, иммунореабилитации и иммунопрофилактики различных заболеваний.

Приложение 1.

Таблица 5 – Маркеры клеток иммунной системы

Антиген	Лиганд	Клетки, несущие антиген	Функции антигена
Маркеры Т-лимфоцитов			
CD1	–	Т-лимфоциты коркового вещества тимуса	Связан с бета ₂ -микроглобулином, участвует в представлении антигена незрелым Т-лимфоцитам
CD2	LFA-3	Т- и NK-лимфоциты	Рецептор к эритроцитам барана, участвует в активации Т-лимфоцитов
CD3	–	Т-лимфоциты	Связан с антигенраспознающим рецептором Т-лимфоцитов, участвует в их активации
CD4	HLA к ласса II	Т-лимфоциты, моноциты	Присутствует на Т-хелперах, обеспечивает их взаимодействие с макрофагами
CD5	CD72	Т- и В-лимфоциты	Присутствует на зрелых Т-лимфоцитах и незначительной части В-лимфоцитов, появляется на лейкозных В-лимфоцитах при хроническом лимфолейкозе
CD7	–	Т-лимфоциты	Присутствует на костномозговых предшественниках Т-лимфоцитов и зрелых Т-лимфоцитах
CD8	HLA к ласса I	Т- и NK-лимфоциты	Присутствует на цитотоксических Т-лимфоцитах, обеспечивает их взаимодействие с клетками-мишенями
CD25	Интерлейкин-2	Т-, В- и NK-лимфоциты, моноциты	Альфа-цепь рецептора к интерлейкину-2 (p55), маркер активированных Т- и В-лимфоцитов
CD28	CD80	Т-лимфоциты	Участвует в активации Т-лимфоцитов
CD29	Фибронектин	Т-лимфоциты	Обеспечивает адгезию к внеклеточному матриксу

CD38	–	Т- и В-лимфоциты	Присутствует на Т-лимфоцитах коркового вещества тимуса, активированных Т-лимфоцитах, незрелых В-лимфоцитах и плазматических клетках, участвует в регуляции функций В-лимфоцитов
CD43	ICAM-1	Т- и В-лимфоциты, гранулоциты, моноциты	Участвует в активации Т-лимфоцитов
CD45	–	Все лейкоциты	Участвует в активации лимфоцитов, внутриклеточная часть рецептора является тирозинкиназой
CD45RA	–	Все лейкоциты	Маркер девственных лимфоцитов CD4
CD45RO	–	Т- и В-лимфоциты, гранулоциты, моноциты	Маркер клеток памяти (лимфоцитов CD4)
CD71	Трансферрин	Т-лимфоциты, моноциты	Рецептор трансферрина, маркер активированных Т-лимфоцитов
Маркеры В-лимфоцитов			
Поверхностные иммуноглобулины	Антиген	В-лимфоциты	Присутствуют только на зрелых В-лимфоцитах
CD10	–	В-лимфоциты	Присутствует на незрелых В-лимфоцитах, появляется на лейкозных клетках при остром лимфолейкозе
CD19	–	В-лимфоциты	Присутствует на пре-В-лимфоцитах и на всех зрелых В-лимфоцитах, участвует в активации В-лимфоцитов
CD20	–	В-лимфоциты	Присутствует на всех В-лимфоцитах
CD21	C3d, CD23	В-лимфоциты	Рецептор к комплементу и вирусу Эпштейна—Барр
CD23	IgE	В- и Т-лимфоциты, моноциты, эозинофилы	Низкоаффинный рецептор к Fc-фрагменту IgE

CD32	IgG	В-лимфоциты, гранулоциты	Низкоаффинный рецептор к Fc-фрагменту IgG
CD40	gp39	В-лимфоциты	Стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, по строению сходен с CD27 и рецептором фактора некроза опухолей
CD72	CD5	В-лимфоциты	Появляется на костномозговых предшественниках В-лимфоцитов, участвует в их дифференцировке
HLA-DR	Антиген, CD4	В- и Т-лимфоциты, моноциты	Антиген HLA класса II, участвует в представлении антигена Т-хелперам и их активации, маркер активированных Т-лимфоцитов
Маркеры моноцитов и макрофагов			
CD11a	ICAM-1	Все лейкоциты	Альфа-цепь LFA-1, участвует в межклеточной адгезии
CD11b	C3bi, фибронектин	Моноциты, гранулоциты, NK-лимфоциты	Альфа-цепь CR3, участвует в межклеточной адгезии
CD11c	C3bi	Моноциты, гранулоциты, В- и NK-лимфоциты	Альфа-цепь CR4, участвует в межклеточной адгезии
CD18	—	Все лейкоциты	Бета-цепь рецепторов CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18, участвует в межклеточной адгезии
Маркеры NK-лимфоцитов			
CD16	Fc-фрагмент IgG	NK-лимфоциты, моноциты и гранулоциты	Низкоаффинный рецептор IgG
CD56	—	NK- и Т-лимфоциты	Присутствует на части Т-лимфоцитов, участвует в межклеточной адгезии
CD57	—	NK- и Т-лимфоциты	Присутствует на части лимфоцитов CD8, при некоторых вирусных инфекциях увеличивается число лимфоцитов, несущих одновременно CD8 и CD57

(–) — неизвестен или отсутствует; CR — рецептор к компонентам комплемента; ICAM — молекулы межклеточной адгезии (**I**nter**C**ellular**A**dhesion **M**olecule); LFA — лимфоцитарный функциональный антиген (**L**ymphocyte **F**unction-associated **A**ntigen).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмейстер, Г.Р. Наглядная иммунология / Г.Р. Бурмейстер, А. Пецутто: перевод с англ. – М.: БИНОМ Лаборатория знаний, 2007. – 320 с.
2. Быков, А.А. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: учеб. пособие / А.С. Быков, А.А. Воробьев, В.В. Зверев. – М.: МИА, 2008. – 272с.
3. Воробьев, А.А. Иммунология и аллергология: цв. атл.: учеб. пособие для студ. мед. вузов / А.А. Воробьев, А.С. Быков, А.В. Караулов; М.: Практ. мед., 2006. – 288с.
4. Иммунология / Р.М. Хаитов [и др.]; под ред. Р.М. Хаитова. – М.: Медицина, 2000.– 432с.
5. Караулов, А.В. Клиническая иммунология и аллергология / А.В. Караулов.– М.: Медицинское информационное агенство, 2002.– 651с.
6. Кишкун, А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике / А.А. Кишкун. – М.: МИА, 2006.– 536с.
7. Полетаев, А.Б. Клиническая и лабораторная иммунология: избр. Лекции / А.Б. Полетаев. – М.: МИА, 2007.– 184с.
8. Порядин, Г.В. Молекулярные и клеточные механизмы иммунопатологии / Г.В. Порядин. – М., 2008. – 48 с.
9. Селедцов, В.И. Клеточные механизмы генерации иммунологической памяти / В.И. Селедцов[и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9. - № 4. - С. 9–15.
10. Circulating Th17, Th22, and Th1 Cells Are Increased in Psoriasis / S. Kagami [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2010. – Vol. 130, N 5. – P. 1373–1383.

11. IFN- γ and IL-12 synergize to convert in vivo generated Th17 into Th1/Th17 cells / M.H. Lexberg[et al.] // Eur. J. Immunol. – 2010. – Vol. 40. – P. 3017–3027.
12. Lencer, W.I. Eliciting mucosal immunity / W.I. Lencer, U.H. Andrian // The New England J. of Medicine. - 2011. - Vol. 365, № 12. – P. 1151 – 1153.
13. Miossec, P., Korn, T., Kuchroo, V.K. Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells / P. Miossec, T. Korn, V.K. Kuchroo // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 888–898.
14. Regulatory T cells fail to suppress CD4⁺ T-bet⁺ T cells in relapsing multiple sclerosis patients / G. Frisullo [et al.] // Immunology. – 2008. – Vol. 127. – P. 418–428.
15. T-bet is essential for encephalitogenicity of both Th1 and Th17 cells / Y. Yang [et al.] // J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 206, N 7. – P. 1549–1564.
16. Th17 and Allergy / K. Oboki // Allergol. International. – 2008. – Vol. 57. – P. 121–134.
17. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling / S. Eyerich // J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 119. – P. 3573–3585.
18. The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation / H. Chang [et al.] // Nature Immunol. – 2010. – Vol. 11. – P. 527–534.

Учебное издание

Маслова Людмила Вячеславовна

ОСНОВЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Л.В. Маслова

Подписано в печать 09. 09. 2016. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,72. Уч.- изд. л. 3,98. Тираж 50 экз. Заказ 186

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.