

Федеральное агентство по образованию
Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Владимирский государственный университет

Н.И. ШУШКЕВИЧ
И.М. МОРОЗОВА
С.В. СОБОЛЕВА

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ПО ИММУНОЛОГИИ

Владимир 2006

УДК 577.27.: 612.017

ББК 52.523.25

У91

Рецензенты:

Доктор медицинских наук, профессор
зав. кафедрой химии и молекулярной биологии
Владимирского государственного педагогического университета
Н.П. Ларионов

Доктор медицинских наук, профессор
зав. хирургическим отделением муниципального
учреждения здравоохранения «Городская
клиническая больница скорой медицинской помощи»
Э.Г. Абдуллаев

Доктор медицинских наук, профессор
начальник медицинского центра
Владимирского государственного университета
И.П. Бойко

Печатается по решению редакционно-издательского совета
Владимирского государственного университета

Шушкевич, Н. И. Учебное пособие по иммунологии /
У91 Н. И. Шушкевич, И. М. Морозова, С. В. Соболева ; Владим. гос.
ун-т. – Владимир ; Изд-во Владим. гос. ун-та, 2006. – 100 с.
ISBN 5-89368-674-8.

Подробно изложены основные вопросы современной иммунологии. Дана характеристика иммунной структурной организации иммунной системы, функций клеточного и гуморального иммунитета, неспецифических и специфических факторов защиты. Изложена характеристика антигенов, генетических маркеров, иммуноглобулинов, а также механизм иммунного ответа и контроля качества методов исследования.

Адресовано студентам старших курсов биологических вузов специальности 020201 – биология, а также специалистам клинико-диагностических лабораторий, занимающихся вопросами лабораторной клинической иммунологии.

Табл. 9. Библиогр.: 32 назв.

УДК 577.27.: 612.017

ББК 52.523.25

ISBN 5-89368-674-8

© Владимирский государственный
университет, 2006

ПРЕДИСЛОВИЕ

Современная иммунология – наука весьма сложная, в своем развитии «углубившаяся» до понимания процессов, происходящих на молекулярном и субмолекулярном уровнях.

Расшифровка этих процессов – удел иммунологов, специализирующихся в определенной узкой области и общающихся друг с другом на языке специальных терминов и понятий. Однако нарастает потребность специалистам широкой массы смежных профессий узнать на более простом уровне цепь процессов и феноменов, которые составляют понятия «иммунологическая реакция», «иммунный ответ», чтобы иметь их в виду при интерпретации клинических заключений. Если знать последовательность взаимодействующих между собой иммунологических реакций, знать, какие клетки осуществляют эти реакции и в каких органах они, формируются, то это позволит переключиться на более сложный уровень исследований и осмысления процессов.

Настоящее учебное пособие в максимально доступной форме знакомит начинающих специалистов-иммунологов, студентов с иммунологическими феноменами на клеточном, субклеточном и отчасти на молекулярном уровне.

Материал, изложенный простым, доступным языком, рассчитан, в первую очередь, на студентов биологических факультетов вузов, но он будет интересен и широкому кругу специалистов как в области биологии, так и в медицине.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген
АПК – антигенпрезентирующие клетки
АТ – антитело
ВКР (BCR) – В-клеточный рецептор
ГКГС (MHC) – главный (большой) комплекс гистосовместимости
ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа
ИКК – иммунокомпетентные клетки
ИЛ – интерлейкины
ИФН – интерферон
ИФА – иммуноферментный анализ
КМ – костный мозг
ЛПС – липополисахарид
МИФ – миграция ингибирующего фактора
ЕК (НК) – естественные (натуральные) киллеры
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РБТЛ – реакция бластной трансформации лейкоцитов
РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов
СИН – синдром иммунной недостаточности
ТКИД – тяжелый комбинированный иммунодефицит
ТКР (TCR) – Т-клеточный рецептор
Тх – Т-хелперы
Тс – Т-супрессоры
ФГА – фитогемагглютинины
ФНО – фактор некроза опухолей
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
С – комплемент
СД – дифференцировочный антиген на мембране иммунокомпетентных клеток
СД4 – Т-лимфоциты с хелперным фенотипом
СД8 – Т-лимфоциты с супрессорным фенотипом
СД16 – натуральные киллеры
СД20 – В-лимфоциты
СКК – стволовой клеточный комплекс
HLA – система тканевой совместимости человека (human leukocyte antigens)
HTLV – человеческий Т-лимфоцитарный вирус
Ig – иммуноглобулины

Тема 1. ИММУННАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА

Иммунная система (ИС) представляет собой совокупность лимфоидных органов и скоплений лимфоидных клеток. Общая масса лимфоидных органов у человека составляет 1,0 – 2,5 кг. Это самостоятельная система: она генерализована по всему организму, ее клетки через кровоток рециркулируют по всему телу, обладает способностью вырабатывать специфические антитела к антигену. Основными клетками ИС являются лимфоциты.

Иммунная система не всегда обеспечивает только защитные реакции, направленные на сохранение здоровья. При её активном участии развиваются аутоиммунные, аллергические и другие иммунопатологические реакции.

Иммунная система включает центральные и периферические органы.

К **центральным** органам иммунной системы относятся: костный мозг, вилочковая железа (тимус), где происходят созревание, размножение клеток и их дифференцировка (*лат. differens* – разница).

К **периферическим** органам и тканям относятся: селезенка, печень, лимфатические узлы и лимфоидная ткань слизистых оболочек. Здесь зрелые лимфоциты контактируют с антигеном с последующим развитием процессов активации, пролиферации и дифференцировки. Зрелые, не контактировавшие с антигеном лимфоциты называются «наивными» (*англ. naïve*), или «девственными» (*англ. virgine*).

Кроме того, ИС подразделяют на инкапсулированные органы: (тимус, селезенка, лимфатические узлы), неинкапсулированную лимфоидную ткань слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, лимфоидную подсистему кожи (лимфоциты кожи, региональные лимфатические узлы и лимфососуды) и другие слизистые.

Органы иммунной системы содержат: афферентные (приток крови или лимфы), эфферентные (отток) сосуды; синусы, зоны размножения, созревания и дифференцировки клеток. Структура тканей волокнистая.

Костный мозг – основной источник и продуцент поликомпетентной стволовой кроветворной клетки (СКК) – предшественника практически всех иммунокомпетентных клеток и форменных элементов крови (рис. П1).

Костный мозг состоит из компактной кости, стромы, костно-мозговых синусов, проходящих через костный мозг, афферентных и эфферентных сосудов, генеративной (*лат. generatio* – рождение) зоны (субэндостальная область) и зоны созревания (центральный синус). С кровеносной сосудистой системой тесно связана иннервационная. Выделить решающие структуры практически невозможно. Вероятно, все элементы костного мозга участвуют в формировании и регуляции гемо- и лимфопоэза. Главная особенность, позволяющая лимфоидному органу выполнять свои функции, – это способность миграции клеток из зоны генерации в зону созревания и выходу предшественников ИКК в кровеносную систему.

В костном мозге клетки размножаются, созревают и проходят начальные этапы дифференцировки (В- и Т-лимфоциты: от 3,7 до 8 % соответственно).

В результате рециркуляции клеток из крови костный мозг содержит часть зрелых лимфоцитов, медиаторы, включая гормоны, приносимые с кровью обратно в костный мозг (20 млн лимфоцитов в день). Зрелые клетки ИС, в свою очередь, стимулируют процессы пролиферации стволовых клеток.

Все процессы развития и миграции клеток находятся под влиянием и контролем активных веществ костного мозга (факторов роста, гемопоэтина, эритропоэтина и др.).

Тимус известен с XIX в., но только к середине XX в. определена его роль в иммунорегуляции. Тимус синтезирует вещества с гормоноподобным действием. 70 – 80-е гг. XX столетия стали периодом систематических исследований по выделению иммуноактивных пептидов тимуса, изучению и испытанию их в клинических условиях (тимопоэтин, тимулин, тимостимулин, тимолин и др.).

Тимус – специализированный лимфоидный орган, в котором происходит развитие преимущественно Т-лимфоцитов. Относительная масса

тимуса достигает максимума к 10 – 12 годам (период «иммунной зрелости»). После 30 лет начинается инволюция органа (максимально к 50 – 60 годам), но полностью тимус никогда не исчезает. С инволюцией тимуса связывают старение ИС, что, возможно, определяет старение всего организма.

Тимус состоит из двух долей, каждая из которых включает малые дольки – структурные единицы тимуса (рис. П2).

В тимусе различают: строму (фибробласты, эпителий капилляров, волокна), корковый слой, мозговой (медуллярный). Тимус имеет хорошо развитую васкулярную сеть, формируя гематотимический барьер; эфферентный и афферентный лимфатические и кровеносные сосуды.

Корковый слой включает эпителиальные клетки (ЭК), лимфоциты, макрофаги. Эпителиальные клетки составляют большую часть тимуса и в разных зонах выполняют разные функции. Отростки эпителиальных клеток обеспечивают контакт лимфоцитов с другими клетками. Эпителиальные клетки коркового слоя удерживают лимфоциты (клетки-няньки; *англ. nurse cells*), способствуя созреванию и дифференцировке ИКК. Мигрируя из коркового слоя в мозговой (медуллярный), предшественники Т-лимфоцитов дифференцируются в зрелые Т-лимфоциты.

Весь сложный клеточно-гуморальный комплекс тимуса направлен на реализацию основной задачи обеспечения:

- 1) созревания Т-клеток до формирования антигенраспознающего рецептора (ТКР);
- 2) дифференцировки Т-клеток на субпопуляции;
- 3) отбора «нужных» клонов Т-лимфоцитов, способных распознать антиген.

При патологии вилочковой железы развиваются тяжелые иммунопатологические заболевания (тимико-лимфатические состояния, первичные

иммунодефицитные состояния; возможно участие тимуса в развитии тяжелых аутоиммунных заболеваний, например миастении, и др.).

Лимфатический узел. Центральное образование периферических лимфоидных органов, в котором формируются популяции иммунных Т-и В-клеток, специфически распознающих антиген, взаимодействующих между собой, дифференцирующихся под действием антигена и составляющих основную массу организованной лимфоидной ткани.

В лимфатическом узле различают основные иммунологически значимые области (зоны), каждая из которых выполняет конкретные функции для формирования специфического ответа на антиген: корковый слой, включающий медуллярную и паракортикальную зоны, фолликул, перифолликулярную зону, мозговой слой (рис. ПЗ).

В *наружной части коры* находятся фолликулы, содержащие В-клетки (В-зона). В *перифолликулярной зоне* располагаются Т-клетки, макрофаги. В строме фолликула находятся дендритные клетки, длительно сохраняющие антиген. При развитии иммунного ответа (ИО) в фолликуле формируется зародышевый центр, в котором под действием антигена лимфоциты дифференцируются в клетки памяти. *Паракортикальная зона* содержит преимущественно Т-клетки. В *мозговой зоне* содержатся Т- и В-лимфоциты и плазматические клетки.

При активном иммунном ответе количество плазматических, нелимфоидных клеток, рециркулирующих лимфоцитов резко возрастает. Процесс сопровождается отеком ткани, что создает картину «увеличения» лимфоузла (например, при различных воспалительных, инфекционных процессах).

В лимфатическом узле Т-лимфоциты составляют 55 – 65 %, В-лимфоциты – 35 – 40 %. Таким образом, на территории лимфоузла раз-

виваются иммунологические специфические реакции как гуморального, так и клеточного типа. Лимфатический узел – динамическая система, строение которой обеспечивает контакт ИКК с чужеродными или измененными структурами. Структура и функция лимфоузлов различных лимфоидных систем практически идентичны.

Селезенка. Лимфоидный орган, снаружи покрыт фиброзной капсулой, от которой отходят перегородки (трабекулы). Между ними находится паренхима селезенки, состоящая из белой и красной пульпы. Белая пульпа – область Т-лимфоцитов (тимусзависимая зона), расположенная вокруг артерий. Область В-лимфоцитов – это зародышевые центры с фолликулами (места размножения клеток), прилегает к фолликулярной артерии. Красная пульпа – депо эритроцитов, место для удаления поврежденных эритроцитов, содержит большое количество плазматических клеток, макрофагов, нагруженных антигенами. Четкой границы между областями нет, что позволяет клеточным элементам активно мигрировать (рис. П4).

Печень выполняет особые функции. Здесь локализована большая часть ЕК, практически половина всех тканевых макрофагов. Возможно, лимфоциты печени обеспечивают иммунологическую толерантность к пищевым аллергенам. В синусах печени, так же как и в синусах селезенки, макрофаги фагоцитируют и расщепляют иммунные комплексы, доставляемые «устаревшими» эритроцитами.

Неинкапсулированная лимфоидная ткань слизистых оболочек. К ним относятся лимфоидная ткань глоточного кольца, устья евстахиевой трубы, миндалина (источник В-клеток), пейеровы бляшки тонкой кишки, аппендикс, слизистые оболочки бронхолегочного аппарата, мочеполовой системы и др.

Пейеровы бляшки (или групповые лимфатические фолликулы) (рис. П5) примыкают к М-клеткам эпителия кишки (клетки, которые не

имеют ворсинок) и состоят из В-клеточного фолликула с зародышевым центром, окруженным Т-клеточной зоной. В-лимфоциты составляют 50 – 70 %, Т-лимфоциты – 10 – 30 % клеток пейеровой бляшки [27]. Основная функция лимфоидной ткани бляшек – иммуногенез В-лимфоцитов, продуцирующих секреторные формы иммуноглобулина А, а также иммуноглобулина Е (70 % общего количества иммуноглобулинов и 90 % всего синтезируемого IgE в организме соответственно). ИКК местных иммунных подсистем имеют свои особенности. Для миграции в определенные лимфоидные ткани лимфоциты несут на своей мембране специальные адгезивные молекулы (молекулы прикрепления, прилипания) и рецепторы, определяющие направленность ИКК к своей территории (так называемые хоминг-рецепторы).

Таким образом, иммунная система, представляющая совокупность лимфоидных органов и скоплений лимфоидных клеток, осуществляет иммунологический надзор, обеспечивая защиту организма от живых тел или веществ, несущих в себе признаки чужеродной генетической информации: вирусов, бактерий, стареющих, больных, злокачественных, высокомолекулярных, трансплантированных и других клеток.

Контрольные вопросы для тестирования

1. Иммунная система человека. Определение. Структура. Функции.
2. Определение (а) специфических, (в) неспецифических гуморальных факторов ИС.
3. Основные параметры и методы исследования гуморальных факторов ИС человека.
4. Костный мозг, его строение и функции.
5. Характеристика центральных и периферических органов ИС.
6. Тимус-зависимые и тимус-независимые области лимфатических узлов и селезенки.
7. Созревание В- и Т-лимфоцитов.

Тема 2. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

Сохранение целостности организма, его выживаемость обеспечиваются совокупностью неспецифических и специфических факторов защиты.

Неспецифические (естественные) факторы защиты обусловлены врожденными биологическими особенностями организма. Они устойчивы, передаются по наследству и не являются результатом развития специфического иммунного ответа. Защита от чужеродных, проникающих в организм молекул при этом зависит от непроницаемости нормальных кожных покровов, бактерицидности секретов, кислотности желудочного сока, температуры тела, присутствия в крови, слюне и других биологических жидкостях таких ферментов, как пропердин, лизоцим, от активности фагоцитирующих клеток и других биологических свойств организма. Роль естественных неспецифических факторов защиты возрастает и становится ведущей при дефектах иммунной системы.

Естественные факторы характеризуются неспецифичностью по отношению к антигену, не сохраняют память от первичного контакта с ним. Их условно можно разделить на гуморальные, клеточные, физические и физиологические (табл. 1).

Антимикробным действием обладают метаболиты жизнедеятельности микроорганизмов, заселяющих кишечник. Нормальная микрофлора кишечника человека помимо прямого антагонистического воздействия на патогенные микроорганизмы обладает стимулирующим влиянием на иммунную систему.

Таблица 1. Неспецифические (естественные) факторы защиты

Факторы	Продукты
Гуморальный	Белки острой фазы (фибриноген, α -антитрипсин, фибронектин P ₂ микроглобулин, СРВ, гаптоглобин и др.). Медиаторы воспаления. Система комплемента. Ферментные системы клеток (каталаза, глутатион пероксидаза и др.). Пропердин. Лизоцим. Воспалительные пептиды (фактор, активирующий тромбоциты). Продукты расщепления арахидоновой кислоты (эйкозаноиды: лейкотриены, тромбоксан, простагландины). Система кининов (брадикинин, каллидин). Интерфероны. Факторы свертывающей системы крови (фибриноген, процессы фибринолиза). Медиаторы аллергического воспаления (гистамин, серотонин, гепарин). Бактерицидная активность крови, вирусные ингибиторы и др.
Клеточный	Нейтрофилы. Макрофаги. Моноциты. Естественные (натуральные) киллеры
Физический, физиологический	Механический барьер: кожные покровы, слизистые дыхательных путей и ЖКТ. Физиологический барьер: температура тела, рН, бактерицидность крови, секретов слезных, слюнных желез и др.

Следует признать, что механизмы защиты общепфизиологического характера до конца не изучены, хотя и установлено, что они регулируются нейроэндокринными системами организма.

Схематично первую фазу неспецифической защитной реакции организма можно представить следующей условной последовательностью событий:

- проникновение микроорганизмов;
- усиление кровотока;
- изменение в свертывающей системе крови;
- увеличение проницаемости капилляров;
- активный синтез белков острой фазы.

Выход из кровяного русла фагоцитирующих клеток (прикрепление к эпителию сосудов, проникновение через эпителий сосуда), скопление их в области повреждения и нахождения повреждающего антигена – воспаление:

- синтез медиаторов воспаления;
- опсонизация антигена, непосредственный лизис, или эндоцитоз антигена;
- переработка антигена (так называемый процессинг);
- элиминация антигена.

Воспаление как первая и основная защитная реакция направлено не только на ликвидацию очага повреждения, но и на восстановление нарушенных функций. В воспалении участвуют клетки иммунной и других систем организма (макрофаги тканей, моноциты и нейтрофилы крови, ретикулоэндотелиальная система) и гуморальные факторы, активно синтезируемые этими клетками.

Известна также защитная роль эозинофилов при паразитарных инфекциях и аллергических реакциях. Эозинофилы особенно богаты катионными белками, обеспечивающими их высокую цитотоксичность. Наибольшее внимание в настоящее время привлекает группа белков воспаления, синтезируемых клетками иммунной системы и активно участвующих в защитных реакциях организма. Это так называемые медиаторы (*лат. mediator* – посредник), или цитокины (*греч. cytos* – клетка, *kinos* – выделять).

В настоящее время известно более 30 цитокинов, но максимальными провоспалительными свойствами обладают только три из них: ИЛ-1 (α - и 3-формы), ФНО- α , ИЛ-6 (табл. 2).

Таблица 2. Основные провоспалительные цитокины [31]

Название	Клетки-продуценты	Участие в воспалительной реакции
ИЛ-1	М, Эн, Эп, СК, ДК, Т, В	Усиление прокоагулянтной активности, расширение сосудов, усиление экспрессии молекул адгезии, активация хемотаксинов, усиление образования супероксид-радикалов и оксида азота, монокинов и простагландинов E2, активация Т- и В-клеток, резорбция кости и хряща. Стимуляция миелопоэза (нейтрофильный лейкоцитоз), повышение температуры тела, усиление синтеза белков острой фазы
ФНО- α	М, Эп, Тх, СК	Расширение сосудов, усиление экспрессии молекул адгезии, стимуляция ангиогенеза, усиление катаболизма липидов, активация хемотаксинов, усиление выработки монокинов и простагландинов E2, образования супероксид-радикалов и оксида азота, гибель клеток (апоптоз), активация Т-клеток, регуляция миелопоэза. Вызывает септический шок
ИЛ -6	Ф, Эн, М, Тх2, СК, ТК	Усиление синтеза белков острой фазы, активация Т- и В-клеток. Активация хемотаксинов, усиление выработки супероксид-радикалов, активация экспрессии молекул адгезии, противовоспалительное действие через подавление выработки провоспалительных монокинов и простагландинов E2

Примечание. М – моноциты и макрофаги, Т – лимфоциты, Тх – Т-хелперы, В-клетки В-лимфоциты, Эн – эндотелиальные клетки, Эп – эпителиальные клетки, Ф – фибробласты, ТК – тучные клетки, СК – синовиальные клетки, ДК – дендритные клетки.

Большинство медиаторов секретируется макрофагами клеток, которым принадлежит основное решение, каким путем закончится встреча организма с антигеном: здоровьем или болезнью.

Система комплемента. Одно из ведущих мест в реакциях неспецифической защиты принадлежит системе комплемента, связывающей, разрушающей чужеродные агенты или измененные клетки хозяина. Эта система включает более 25 плазменных и мембранных белков (протеолитических, литических, регулирующих). Обладает высокой цитолитической активностью, опосредованно взаимодействует со многими типами клеток, что ведет к секреции растворимых медиаторов, стимуляции фагоцитоза, иммуномодуляции.

Основными иммунобиологическими функциями системы комплемента являются:

- лизис (цитолитическая гибель) клеток-мишеней (бактерий, микробов, грибов, соматических и других клеток), хемотаксические действия для клеток фагоцитарной системы (обеспечение быстрого продвижения фагоцитов к микробной клетке);
- некоторые свойства опсонизации (прилипания), усиливающей фагоцитоз;
- стимулирование активности фагоцитов, гранулоцитов, дегрануляция клеток, высвобождение лизосомных ферментов.

Белки системы комплемента принимают участие в регуляции воспалительных процессов, в регуляции гуморального ответа.

Система не автономна, кооперативно взаимодействует с другими гуморальными и клеточными защитными механизмами. Иными словами: система комплемента – **сложный комплекс протеолитических ферментов, регуляторных белков**, способных вызывать:

- 1) образование медиаторов воспаления;
- 2) лизис клеток.

В норме система комплемента находится в неактивной форме. Активация происходит при появлении в организме генетически чужеродных клеток.

Различают два пути активации системы комплемента: классический и альтернативный (рис. Пб).

Быстрый, эффективный классический путь активации требует организации комплекса антиген-антитело (АГ-АТ). Медленный, малоэффективный альтернативный путь может быть запущен некоторыми полисахаридами, липополисахаридами бактерий без участия антител.

Таким образом, основные факторы, активирующие систему комплемента *классическим путем* – комплекс антиген-антитело, некоторые вирусы, агрегированные миеломные белки; *альтернативным путем* – полисахариды, липополисахариды, иммуноглобулины классов А и Е.

Ключевыми компонентами реакции – С1-протеазная активность, С3-конвертаза, С3в-мембраносвязанный белок. Конечным событием в процессе служит образование мембраноатакующего комплекса (МАК), представляющего собой трансмембранный канал, проницаемый для воды, в результате чего клетка набухает (присутствие натрия) и лизируется. Система комплемента облегчает фагоцитоз (С3в-рецептор фагоцитов), способствует выбросу медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов (С3а и С5а).

Фагоцитоз. Следующим мощным неспецифическим фактором защиты организма является *фагоцитоз* – комплекс взаимоотношений фагоцитирующей клетки с антигеном или измененной клеткой хозяина, в результате которых осуществляется их адгезия (*лат. adhesio* – прикрепление)

на поверхности фагоцита, поглощение, переработка чужеродной клетки (рис. П7).

К фагоцитирующим клеткам относятся: гранулоциты, или полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ); моноциты крови, макрофаги ткани, система мононуклеарных фагоцитов (ретикулярная и эндотелиальная ткань).

В печени фагоцитарные функции выполняют клетки Купфера, в легких – альвеолярные макрофаги, в мозге – микроглия; эндотелиальные клетки кровеносных сосудов лишь в определенных условиях обладают фагоцитарными способностями.

ПМЯЛ – главная фагоцитирующая, короткоживущая клетка крови, часто погибающая в процессе фагоцитоза.

Моноцит – образуется в костном мозге, созревает в тканях до макрофага.

Макрофаг – долгоживущая клетка, способна многократно вступать в процесс фагоцитоза; клетки находятся в свободном состоянии в тканях или прикреплены к стенкам кровеносных сосудов; обладают способностью распознавать чужеродный агент и связанные с ним антитела и/или комплемент. Макрофаги секретируют более 40 биологически активных веществ. У макрофага в меньшей степени, чем у ПМЯЛ, выражена активность (качественно и количественно) ферментативных элементов (зрелый макрофаг не содержит миелопероксидазу). Благодаря выраженным функциональным свойствам, позволяющим активно участвовать в формировании специфических иммунологических реакций (фагоцитоз, представление антигена другим клеткам иммунной системы, медиаторная активность), макрофаги относятся, как Т- и В-лимфоциты, к иммунокомпетентным клеткам.

Фагоцитоз может завершиться полным гидролизом антигена и выбросом метаболитов из клетки, либо гидролиз становится незавершенным (например, в результате недостаточного количества или качества ферментов или поступления в организм избыточного количества чужеродных клеток). В данной ситуации не полностью разрушенный антиген представляется на клеточной мембране макрофага в форме, способствующей формированию полноценных специфических иммунологических реакций.

Схематически процесс фагоцитоза можно представить в следующей последовательности событий:

1) хемотаксис (*лат.* хемо – химический, таксис – движение) – движение клеток ПМЯЛ или других фагоцитов в направлении антигена под действием медиаторов;

2) пиноцитоз – поглощение клеткой растворимых веществ (диаметр не более 1 мкм), или узнавание антигена макрофагом либо другой фагоцитирующей клеткой через специфические или неспецифические рецепторы;

3) адгезия (прилипание) антигена на поверхности фагоцитирующей клетки, образование псевдоподий фагоцита;

4) захват антигена, образование фагосомы-вакуоли;

5) активация метаболизма глюкозы в фагоците, образование фаголизосомы-вакуоли при слиянии фагосомы и лизосомы, содержащей блок гидролитических ферментов;

6) образование свободных радикалов с резким возрастанием потребления кислорода («дыхательный взрыв» или кислородозависимый гидролиз);

7) активация кислородонезависимых механизмов бактерицидности клеток;

8) повреждение мембраны фагоцитируемых антигенов;

9) полный гидролиз антигена, выброс из клетки метаболитов или неполный гидролиз антигена с представлением его фрагментов на мембране фагоцитов (макрофага).

Фагоцитоз может оказаться дефектным на разных этапах процесса: в результате угнетения большим количеством антигенного материала, при генетических нарушениях в системе ферментов, молекул адгезии и др. Вследствие этого возможно развитие хронической инфекции, хронического воспаления. Оценка фагоцитоза имеет большое практическое значение в диагностике патологии человека, особенно при хронических формах заболевания.

Критерии полноценности фагоцитоза определяются не только количественным соотношением фагоцитирующих клеток, но и активностью лизоцима, миелопероксидазы, кислой фосфатазы, бета-глюкуронидазы, катепсинов и других секретов макрофага-фагоцита.

Естественные (натуральные) киллеры (ЕК, НК). Эти клетки реализуют защитные факторы через прямой цитотоксический эффект на опухолевые и инфицированные вирусом клетки. Эта группа клеток (лимфоциты, моноциты) не имеет четко выраженных маркеров. ЕК участвуют в противовирусном и противоопухолевом иммунитете. Отнесение этих клеток к естественным факторам защиты не однозначно, поскольку, с одной стороны, естественные киллеры представляют собой лимфоциты, синтезирующие ряд медиаторов и выполняющие ряд специфических регуляторных эффектов в формировании иммунного ответа; с другой стороны, естественные киллеры в отличие от специфических лимфоцитов не имеют антиген-распознающих рецепторов, и активация их происходит под действием ряда цитокинов. Естественные киллеры – довольно гетерогенная группа лимфоцитов: незрелые лимфоциты, недифференцированные лимфоциты,

составляющие до 5 % лейкоцитов периферической крови. Морфологически – это большие гранулярные лимфоциты, плотность ядра которых ниже, чем у лимфоцитов. Максимальное количество ЕК находится в селезенке, лимфоузлах, лимфоидной системе кишечника.

Цитотоксический эффект ЕК реализуется через адгезию, распознавание клеток-мишеней. Последнее делает их похожими на фагоцитирующие клетки, но с внеклеточным лизисом антигенов.

Особенностью естественных киллеров является их полиспецифичность и отсутствие формирования памяти на антиген.

Основная роль ЕК – лизис клеток-мишеней (опухолевых или измененных вирусом клеток хозяина). ЕК играют важную роль в отторжении трансплантатов.

Фагоцитарные киллерные функции присущи и другим клеткам крови: эозинофилам, базофилам. При этом взаимодействие с антигеном или измененной собственной клеткой хозяина происходит как в крови, так и в тканях.

Последовательность событий при функционировании ЕК:

- 1) распознавание объекта через неспецифические рецепторы (к углеводным остаткам); рецепторы к интерферону, к трансферрину и др.;
- 2) контакт с клеткой-мишенью, организация комплекса «ЕК + мишень» с участием молекул адгезии, магния (Mg^{2+});
- 3) активация ЕК (секреция интерферонов, интерлейкинов, хемотаксических факторов) с активацией цитоплазмических гранул, высвобождением биологически активных веществ – перфоринов;
- 4) процесс лизиса клетки-мишени (внедрение перфорины в мембрану клетки, его полимеризация, формирование перфориновых пор в мембране клетки-мишени, проникновение в нее сериновых протеаз);

5) лизис (цитолиз) клетки.

На рис. П8 представлена схема процесса взаимодействия ЕК и клетки-мишени. Возможно повторное участие ЕК в цитолизе клеток-мишеней.

Функция ЕК угнетается ингибиторами протеаз, кортикостероидами, адреналином, эстрадиолом, прогестероном, циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК), активированными макрофагами и гранулоцитами. Лейкотриен и тромбоцитарные факторы усиливают действие ЕК. ИЛ-2, ИНФу усиливают созревание и пролиферацию ЕК. При дефиците ЕК возможны тяжелые формы вирусных инфекций и развитие опухолей.

Таким образом, до начала и проявления специфических иммунологических реакций в борьбу с антигенами включаются механизмы так называемой неспецифической защиты, без которых практически невозможно функционирование иммунной системы. Это гуморальные факторы: белки острой фазы, цитокины воспаления, система комплемента, клеточные факторы в виде естественных киллеров и фагоцитирующих клеток.

Контрольные вопросы для тестирования

1. Пример характеристики комплекса факторов естественной защиты.
2. Роль воспаления в реакциях защиты. Медиаторы воспаления.
3. Цитокины. Понятие. Примеры. Роль в иммунологических реакциях.
4. Система комплемента. Пути активации.
5. Основные функции В- и Т-лимфоцитов.
6. Функции естественных киллеров, пути активации.
7. Отличительные характеристики Т- и В-клеток.

Тема 3. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ. В- И Т-СИСТЕМЫ ЛИМФОЦИТОВ

Специфические факторы защиты организма – комплекс гуморальных, клеточных факторов иммунной системы с сетью медиаторов, направленный на уничтожение и удаление из организма чужеродных веществ с формированием памяти на его специфические структуры. Указанные функции осуществляются деятельностью лимфоидных органов, клеток лимфоидной ткани, различные уровни организации и функции которой обеспечивают индивидуальность и целостность организма. Основная характеристика специфических факторов иммунной системы – способность отличать генетически чужеродные структуры от собственных.

Для формирования полноценного специфического иммунного ответа необходимо взаимодействие трех типов иммунокомпетентных клеток:

- 1) В-лимфоцитов;
- 2) Т-лимфоцитов;
- 3) антигенпрезентирующих клеток (АПК), т.е. клеток, представляющих антиген для Т- и В-лимфоцитов. К последним относятся макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки. Наибольшей активностью и специфичностью в процессе презентации обладают макрофаги.

Предшественники Т- и В-лимфоцитов, образуясь в костном мозге из СКК, созревают от стадии лимфоидной стволовой клетки до пре-В- или пре-Т-клеток. Процесс протекает под влиянием ростовых факторов, включая цитокины-интерлейкины (ИЛ-1, 4, 6). В центральных органах ИС (для В-клеток – костный мозг, для Т-клеток – тимус) лимфоциты проходят дифференцировку до зрелых лимфоцитов. Мигрируя в периферические органы ИС (селезенка, лимфоузлы), лимфоциты заселяют в них соответственно Т- или В-зависимые зоны. Постоянная рециркуляция лимфоцитов (с кровью или лимфой) создает условия для контроля с их стороны за постоянством гомеостаза. В дальнейшем для выполнения эффекторных функций Т- и В-лимфоциты должны активизироваться, т.е. перейти из состояния «покоя» в состояние активации. Активация клеток сопровождается пролиферацией

(лат. proles – потомство, ferre – нести), т.е. размножением. Процесс активации и пролиферации проходит на фоне активации генов, которые контролируют синтез молекул межклеточных взаимодействий, дифференцировочных антигенов, медиаторов и других факторов роста клеток. При отсутствии факторов роста активированная клетка вступает в процесс физиологической запрограммированной гибели (апоптоз).

В-система лимфоцитов. В – первая буква названия органов, в которых В-клетки формируются: bursa (лат.) у птиц и bone marrow (англ. костный мозг) у млекопитающих. Это клетки, участвующие в формировании гуморального звена ИО через продукцию защитных антител различных классов. Продолжительность жизни В-лимфоцитов (зрелых, неиммунных) составляет несколько месяцев. В-лимфоциты слабо рециркулируют, не участвуют в реакциях гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

Содержание В-лимфоцитов составляет (от общих лимфоцитов органа): костный мозг – 10 – 15 %; селезенка – до 65 %; лимфоузлы – 15 – 25 %; периферическая кровь – 15 – 20 %; лимфа грудного протока – 10 %; тимус – менее 3 %.

В популяции В-лимфоцитов в зависимости от места их дифференцировки подразделяют две основные субпопуляции: В1-лимфоциты, составляющие до 20 % периферических лимфоцитов, и В2-лимфоциты [31]. Часть предшественников В-клеток костного мозга в результате циркуляции попадает преимущественно в брюшную, плевральную полости, миндалины, где проходят дифференцировку и существуют независимо от стволовой клетки и костного мозга. Эта группа В-лимфоцитов носит название В1-лимфоциты и выполняет роль быстро реагирующих клеток на проникающие через брюшную и плевральную полости (прибарьерные полости) микроорганизмы. В1-лимфоциты несут на мембране дифференцировочный антиген CD5⁺ и синтезируют преимущественно IgM-антитела. Важной особенностью В1-лимфоцитов является их способность продуцировать естественные полиспецифические IgM-аутоантитела, в связи с чем эти клетки имеют важное значение в развитии аутоиммунных и лимфопролиферативных процессов.

В2-лимфоциты («обычные») проходят дифференцировку в костном мозге от стволовой клетки до предшественников В-лимфоцитов под влиянием ростовых факторов, интерлейкинов (ИЛ-1, 4, 6), микроокружения.

Ранние, неиммунные В-клетки мигрируют через кровоток в селезенку, лимфатические узлы и другие вторичные лимфоидные органы, где проходят антигензависимую фазу развития. На этой стадии при получении сигналов от генетически чужеродных структур меняется набор поверхностных рецепторов (маркеров), соответствующих фазе активации, пролиферации, дифференцировки. Основной функцией зрелого лимфоцита является синтез большого разнообразия специфических иммуноглобулинов, или антител (стадия плазматической клетки). Для плазматических клеток костный мозг служит также периферическим лимфоидным органом, так как возвратившийся в костный мозг плазмоцит становится источником продукции антител.

В табл. 3 представлены основные различия В1- и В2-лимфоцитов.

Таблица 3. Характеристика субпопуляций В1- и В2-лимфоцитов

Субпопуляция В-лимфоцитов	Место дифференцировки	Образуемые антитела	Специфичность антител	Специфический маркер	Ауто реактивность
В1	Преобладают в брюшной, плевральной полостях, миндалинах, лимфоузлах	IgA IgM	Полиспецифичность	CD5 ⁺ , ИЛ-5p*	Есть
В2	Периферические лимфатические органы, лимфоузлы – 65 – 75 %	IgM IgG IgA IgE IgD	Моноспецифичность	CD5-	Нет

Примечание. ИЛ-5p – рецептор интерлейкина 5.

Все лимфоциты морфологически одинаковы по строению, но различны функционально. Типирование лимфоцитов и других ИКК осуществляется с помощью групп (кластеров, *англ.* Cluster) моноклональных антител (МкАт), определяющих специфический мембранный антиген (СД).

Нумерация СД соответствует нумерации специфических МкАт, с помощью которых была идентифицирована антигенная структура. Следует учесть, что не все антигенные структуры идентифицированы с помощью МкАт и поэтому не имеют обозначений СД (не кластрированы). На поверхности клеточной мембраны В-лимфоциты имеют различные рецепторы (*лат. recipere* – получать) – молекулярные структуры, принимающие сигналы и распознающие иммунологически значимые субстанции. Разделение антигенраспознающих структур на рецепторы и специфические антигены достаточно условно (чаще всего рецепторы – некластрированные структуры). И те и другие определяют функциональные особенности и могут быть отнесены к общей группе «маркеров» (*фр. marquer* – отмечать). Уникальной особенностью основного антигенраспознающего рецептора В-лимфоцитов (ВКР, или BCR-B cell receptor) является его иммуноглобулиновая структура. В-лимфоциты распознают антиген с помощью молекул иммуноглобулинов, встроенных в мембрану (мембранные или поверхностные иммуноглобулины, mlg). В результате распознавания антигена В-лимфоцит дифференцируется в плазмочит и секретирует иммуноглобулины (sIg).

Общее для всей популяции лимфоцитов – рецепторы для Fc участка иммуноглобулинов, С3 компонента комплемента; характерны для отдельных линий В-лимфоцитов – мембранные и секретируемые иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG, IgD, IgE). Все рецепторы равномерно расположены на поверхности клетки, способны перемещаться по поверхности клеточной мембраны. При активации лимфоцита рецепторы концентрируются на одном из полюсов клетки в виде «шапочки» (*англ. cap formation*).

Основной фенотип большинства зрелых В-лимфоцитов мало отличается от фенотипа незрелых (табл. 4). Решающим отличием является экспрессия рецепторов иммуноглобулинов: IgM – у незрелых В-клеток; IgM и IgD – у зрелых В-клеток.

На рис. П9 схематично представлены основные рецепторные структуры, характерные для В-лимфоцита.

После контакта с антигеном незрелые В-лимфоциты приобретают набор так называемых активационных рецепторов, способствующих передаче сигналов с мембранной поверхности к ядру клетки. Активированные

лимфоциты называются премированными (*лат. premia* – первый). Основные признаки активированных В-лимфоцитов:

- изменение пространственных форм (конформации) клеточных рецепторов;
- активация ассоциированных с мембраной внутриклеточных ферментов;
- увеличение в клетке содержания кальция;
- увеличение синтеза белков, включая цитокины;
- увеличение высвобождающихся медиаторов;
- увеличение синтеза ДНК.

Таблица 4. Основные этапы развития В-клетки и характеристика антигенных структур

№ п/п	Этап развития	Основные антигенные структуры	Основные функции антигенных структур
1	В-общая популяция	СД19 СД20 Система комплекса гистосовместимости	Рецепторы для компонентов комплемента (корцептор). Процесс узнавания антигена, дифференцировки, усиление прохождения сигнала внутрь клетки
Костномозговое антигеннезависимое развитие			
2	ПРЕ-В-клетка	Те же +	–
Формирование тяжелой цепи IgM (Мю-цепь)			
3	Незрелая В-клетка	Те же + СД79	Мембранный рецептор IgM
Периферическое антигензависимое развитие			
4	Зрелая В-клетка неиммунная	Те же + СД21 СД22 экспрессия IgD	Рецептор для С3d компонента 1 комплемента и Эпштейн-Барра вируса. Рецептор для IgG
5	Зрелая активная В-клетка Пролиферация	Те же + СД23 СД25 СД71	Рецептор для IgE Рецептор для ИЛ-2 Рецептор к инсулину Рецептор для трансферрина
6	Плазматическая клетка	Те же + СД38 экспрессия рецепторов всех классов Ig	Специфический рецептор ПК, массовый синтез иммуноглобулинов

Активация В-лимфоцитов сопровождается увеличением поверхности клетки, ее ворсинчатости, содержания мембраноассоциированных молекул. Конечная форма дифференцировки В-лимфоцитов – плазматическая клетка, отличающаяся от других несколькими основными признаками:

- большим размером клетки с хорошо развитым цитоплазматическим ретикулулом аппарата Гольджи;
- большим количеством продуцируемых иммуноглобулинов в цитоплазме клетки (slg до 90 %). В сравнении: у зрелого лимфоцита 90 % иммуноглобулинов связано с мембраной (mlg);
- высокой способностью переключения синтеза IgM на синтез иммуноглобулинов других классов. Плазматические клетки живут до трех недель, синтезируя за это время тысячи молекул антител.

Часть В-лимфоцитов формирует поколение антигенспецифических клеток (клон), при повторной встрече с антигеном активно и быстро продуцирующих специфические антитела преимущественно IgG класса (клетки памяти). Формирование полноценных иммунологических реакций возможно при наличии качественного и количественного набора структур ВКР, рецепторного аппарата, структур, представляющих антиген Т-лимфоцитам, способности контактировать с другими ИКК. При отсутствии антигена или отсутствии дополнительной информации от других ИКК, особенно Т-клеток, В-клетки погибают (апоптоз).

Суть полноценной иммунологической реакции (иммунного ответа) – баланс процессов активации клеток и апоптоза.

Апоптоз (греч. апо – без, птоз – разрушение, т.е. гибель без разрушения) – запрограммированная физиологическая гибель клетки, сопровождающаяся деградацией ядерной ДНК и дегенерацией ядра. В последующем деградированная клетка фагоцитируется. Процесс апоптоза обусловлен рядом мембранных и внутриклеточных изменений. На клеточной мембране имеются специфические рецепторы апоптоза, проводящие сигнал от индукторов апоптоза. Схематично апоптоз складывается:

- из сигнала;
- активации рецептора апоптоза CD95 (Fas);
- повышения концентрации индукторов апоптоза (Ca^{2+});
- активации эндогенных ферментов гена апоптоза p53;
- фрагментации ДНК (деградации);
- деградации хроматина;
- гибели клетки и ее фагоцитоз.

В приложении представлено содержание В-лимфоцитов и основных субпопуляций В- и Т-лимфоцитов в периферической крови.

Имунофенотип активированного В-лимфоцита фиксируется в виде: CD9⁻, CD10⁻, CD23⁺, CD25⁺, ИЛ-2R⁺, CD71⁺, инсулин R⁺. Основные свойства зрелых В-лимфоцитов – способность распознавать антиген через поверхностные иммуноглобулиновые рецепторы, взаимодействовать с другими иммунокомпетентными клетками, узнавать свое «рабочее место» (хоминг) посредством рецепторов. В лабораторной диагностике полноценность функционирования В-лимфоцитов оценивается преимущественно по способности секретировать иммуноглобулины.

Т-система лимфоцитов. «Т» – первая буква названия вилочковой железы (*лат. thymus* – тимус), где проходят основные этапы созревания и дифференцировки Т-клеток.

Т-лимфоциты – вторая большая группа иммунокомпетентных клеток, отвечающая преимущественно за формирование клеточного звена ИС. Они способны:

- а) разрушать чужеродные субстанции при непосредственном контакте;
- б) регулировать формирование полноценного иммунного ответа через продукцию регулирующих медиаторов-цитокинов;
- в) формировать гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) как вариант специфического иммунного ответа клеточного типа на ряд антигенов.

Группа Т-клеток более многочисленна, чем группа В-клеток. Т-лимфоциты составляют до 65 – 80 % всех лимфоцитов периферической крови. Могут быть как коротко-, так и долгоживущими клетками.

Т-лимфоциты обладают выраженной рециркулирующей активностью, что позволяет осуществлять многочисленные иммунологические и иммунопатологические реакции. Т-лимфоциты, как и В-лимфоциты, происходят от СКК костного мозга, но уже на ранних этапах развития Т-клетки покидают костный мозг и мигрируют в тимус.

Основной антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов – ТКР, или TCR (Tcell receptor) – представляет собой сложный комплекс с набором полипептидных цепей (альфа и бета или гамма и сигма). ТКР включает и другие молекулы, ответственные за передачу сигнала антигена внутрь клетки (CD3 и др.). Т-лимфоциты классифицируются на две субпопуляции: Т-хелперы (помощники) и Т-цитотоксические (киллеры). В свою очередь,

Т-хелперные лимфоциты также подразделяются на две субпопуляции: Тх1 и Тх2. Т-лимфоцитам разной стадии дифференцировки присущи соответствующие специфические маркеры (табл. 5).

Таблица 5. Характеристика основных дифференцировочных антигенных структур Т-лимфоцитов

Основные антигенные структуры	Тип клеток	Основные функции антигенных структур
CD2 ⁺	Т-общая популяция	Рецептор к эритроцитам барана; маркер ранних Т-лимфоцитов субкапсулярной зоны; проводит импульс для дальнейшей дифференцировки стимулирует пролиферацию, продукцию ИЛ-2
CD3 ⁺	Т-общая популяция	Маркер зрелых Т-клеток корковой зоны тимуса, входит в состав ТКР, проводит «информацию» к ядру клетки (пролиферация, дифференцировка)
CD5	Незрелые Т-клетки	Маркер Т-лимфоцитов
ТКР-CD3	Т-общая популяция	Главный антигенраспознающий рецептор
CD4 ⁺	Тх1 – клетка воспаления (Т-индукторы, ТГЗТ), Тх2	Общий маркер для Тх1 и Тх2. Входит в состав ТКР (корцептор). Участвует в распознавании ГКГС (МНС II класса), рецептор к ВИЧ-вирусу. Распознавание антигенного комплекса на мембране макрофага (МФ); активирует МФ распознавание комплекса «МНС II + антиген»: помощь В-клеткам в синтезе иммуноглобулина
CD8 ⁺	Т-цитотоксические (ЦТЛ), киллеры, супрессорно-киллерные клетки	Входит в состав ТКР (корцептор), распознает комплекс антиген + МНС I класса. Лизис клеток-мишеней
CD71 ⁺	Активационная Т-клетка	Рецептор для трансферрина
HLADR, DQ ⁺ , DP	Активационная Т-клетка	Рецептор тканевой гистосовместимости (МНС I, МНС II)
CD25 ⁺	Активационная Т-клетка	Рецептор для ИЛ-2
CD95		Рецептор апоптоза

Примечание. Корцептор – помощник основного рецептора.

При появлении мутаций в клетках сразу же включаются процессы апоптоза.

В корковой зоне (85 % Т-клеток) в процессе созревания Т-лимфоциты приобретают соответствующие маркеры дифференцировки: CD1⁺, CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻, CD25⁻, CD44⁻. В медуллярной зоне происходит окончательное формирование ТКР, дифференцировка на хелперы и цитотоксические Т-клетки (ЦТЛ) с фенотипами: Т-хелперы – CD1⁻, CD2⁺, CD3⁺, CD4⁻, CD8⁺, ТКР αβ⁺; Т-цитотоксические – (ЦТЛ) CD1⁻, CD2⁺, CD3⁺, CD4⁻, CD8⁺, ТКР αβ⁺.

На рис. П10 схематично представлены основные маркеры зрелых Т-лимфоцитов.

Мигрирующие из тимуса Т-клетки, не встретившие антиген и не вступившие с ним во взаимодействие, получили название «наивные» [3]. Созревание наивных Т-клеток происходит в периферических лимфоидных органах (в Т-зоне), где антиген распознается Т-клетками лишь в иммунной форме через АПК.

Как уже говорилось выше, для формирования антигенспецифических Т-лимфоцитов Т-предшественники должны мигрировать из костного мозга в тимус. Этот сложный процесс реализуется через поверхностные структуры клетки с адгезивными свойствами (CD44), распознающие клетки гематимического барьера и обеспечивающие его преодоление.

Основной особенностью Т-лимфоцитов является способ распознавания генетически чужеродных молекул: Т-клетки распознают их только в ассоциации с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС). В зависимости от того, с каким классом ГКГС (МНС I или МНС II) ассоциирован антиген, антигенраспознающий рецептор может принадлежать к двум разным типам Т-лимфоцитов (субпопуляции). Тип клеток, распознающий комплекс «антиген + МНС I», относится к цитотоксическим (ЦТЛ), супрессорно-киллерным, или CD8⁺ клеткам. Тип клеток, рас-

познающий комплекс «антиген + МНС II», относится к хелперным, или CD4⁺ Т-лимфоцитам. Четких маркеров Th1 и Th2 не обнаружено.

На рис. П11 и П12 схематично представлены пути дифференцировки CD4- и CD8-лимфоцитов.

В качестве клеток-мишеней для CD8 цитотоксических лимфоцитов служат:

- 1) инфицированные клетки;
- 2) опухолевые клетки;
- 3) клетки трансплантата;
- 4) измененные собственные клетки хозяина.

Все процессы взаимодействия активации и дифференцировки Т-клеток происходят под влиянием растворимых медиаторов-цитокинов и молекул адгезии.

Среди Т-лимфоцитов выделяются функционально различные субпопуляции, тесно взаимосвязанные друг с другом и другими иммунокомпетентными клетками (ИКК) через активно синтезируемые растворимые цитокины и молекулы адгезии. Каждая из функционально отличных субпопуляций Т-клеток характеризуется соответствующей специфичностью, идентифицируемой по комплексу специфических антигенных или рецепторных структур. Методические приемы с использованием МкАт позволяют выявить субпопуляции по CD⁺ (кластрируемые структуры) либо по эффекторным продлениям в культуре клеток (пролиферация под действием специфических митогенов), по опосредованным реакциям пролиферации и дифференцировки других ИКК, гиперчувствительности замедленного типа и др. Таким образом:

- Т-лимфоциты происходят из унипотентной стволовой Т-клетки предшественника костного мозга с последующим созреванием в тимусе;
- основные маркеры Т-лимфоцитов – CD2 (рецептор к эритроцитам барана); ТКР – CD3 антиген, распознающий рецептор; связанные с мембраной антигены CD3, CD4 и CD8 (рецепторные белки продуктов генов соответственно МНС-I и МНС-II); рецептор к Fc-фрагменту IgG или IgM;

- основные субпопуляции Т-лимфоцитов: Т-помощники (хелперы) и Т-цитотоксические (киллеры);
- основные маркеры Т-хелперных лимфоцитов – CD4, CD3, рецепторы к антигенам и Т-клеточным митогенам;
- основные субпопуляции Т-хелперных лимфоцитов: Th1 и Th2;
- Т-хелперы распознают антиген с помощью антигенраспознающего комплекса ТКР- CD3 и CD4 на мембране в ассоциации с белками 2-го класса главного комплекса тканевой гистосовместимости (МНС II);
- основной маркер цитотоксических лимфоцитов – CD8;
- цитотоксические Т-лимфоциты распознают клетки-мишени (антиген) с помощью антиген распознающего рецептора ТКР – CD3 и CD8;
- фенотипические маркеры активированных Т-лимфоцитов – CD3, CD25 (рецепторы к ИЛ-2);
- фенотипическая характеристика Т-хелперных лимфоцитов – CD4⁺, CD8⁻; цитотоксических – CD4⁻, CD8⁺.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить:

- 1) В- и Т-лимфоциты – основные клетки, осуществляющие специфические иммунологические реакции;
- 2) Т- и В-лимфоциты отличаются по структуре антигенраспознающего рецептора;
- 3) Т- и В-лимфоциты ответственны за проявления своего действия преимущественно: В – в реакциях гуморального типа, Т – в реакциях клеточного типа;
- 4) для формирования полноценного иммунного ответа необходима кооперация Т- и В-лимфоцитов с макрофагом;
- 5) формирование иммунного ответа происходит на фоне и с помощью растворимых активных медиаторов (цитокинов), синтезируемых активными ИКК;
- 6) полноценный иммунный ответ сопровождается формированием Т- и В-клеток памяти.

Регуляция осуществляется двумя путями:

- 1) гуморальный – с участием В-лимфоцитов, которые при взаимодействии с антигеном дифференцируются в плазматические клетки, активно продуцирующие защитные антитела;

- 2) клеточный – с участием Т-лимфоцитов, которые:
- а) разрушают антиген при непосредственном контакте (цитотоксические Т-лимфоциты) аналогично ЕК, но с активацией специфического рецепторного аппарата;
 - б) реализуют регуляторную функцию Т-лимфоцитов через воздействие на гуморальные и клеточные иммунологические реакции, усиливая или подавляя их.

В табл. 6 представлена характеристика Т- и В-лимфоцитов по основным признакам.

В лабораторной клинической иммунологии идентификация Т-клеток основана на определении специфических антигенных структур CD2, CD3, CD4, CD8 и функционировании рецепторов в реакциях розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК), нагрузочных тестах; способности секретировать соответствующие цитокины; идентификации сенсibiliзированных Т-лимфоцитов при формировании ГЗТ (РТБЛ и РТМЛ) и др.

Определение относительного и абсолютного содержания Т- и В-лимфоцитов имеет большое практическое значение для диагностики дефектов иммунной системы.

Таблица 6. Основные признаки Т- и В-лимфоцитов

Признак	В-лимфоциты	Т-лимфоциты
Морфологический	Без особенностей	
Органы, в которых клетки развиваются	Костный мозг	Костный мозг, тимус
Природа антигенраспознающего рецептора	Имуноглобулиновая (ВКР) (В-клеточный антиген-распознающий рецептор)	Неимуноглобулиновая димер-ТКР $\alpha\beta$ или γ Т-клеточный антиген-распознающий рецептор
Основные антигенные структуры (маркеры)		
CD2	Нет	Есть
CD3	Нет	Есть
CD15	Есть	Есть
CD19	Есть	Нет
CD20	Есть	Нет
CD21	Есть	Нет
CD22	Есть	Нет

Окончание табл. 6. Основные признаки Т- и В-лимфоцитов

Признак	В-лимфоциты	Т-лимфоциты
Рецепторы: для комплемента	Есть	Нет
для Fc Ig	Есть	Есть
МНС I класса	Есть	Нет
МНС II класса	Есть	Есть
Пролиферативный ответ на: ФГА (фитогемагглю- тинин)	Нет	Есть
ЛПС (липополисахарид)	Есть	Нет
Циркуляция	Слабая	Выраженная
Продолжительность жизни	Преимущественно коротко- живущие, неиммунные – долгоживущие	Коротко и долгоживущие
Основные функции: Продукция антител	Секреция	Регуляция
ГЗТ	Нет	Есть
Отторжение транс- плантата	Продукция цитотокси- ческих, блокирующих АТ	Цитотоксические клетки-эффекторы
Содержание, %:		
кровь	8 – 20	65 – 80
лимфоузлы	15	85
грудной проток	10	90
костный мозг	10 – 15	Менее 3
тимус	Менее 3	Более 97

Контрольные вопросы для тестирования

1. Эффекторные функции Т- и В-клеток.
2. Рецепторные и антигенные структуры Т-лимфоцитов.
3. Рецепторные и антигенные структуры В-лимфоцитов.
4. Маркеры, характерные для Т-лимфоцитов, циркулирующих в крови.
5. Роль макрофагов в формировании иммунного ответа.
6. Созревание Т- и В- лимфоцитов.
7. Основные механизмы апоптоза.

Тема 4. АНТИГЕНЫ. ХАРАКТЕРИСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ. ГАПТЕНЫ. ТИМУСЗАВИСИМЫЕ И ТИМУСНЕЗАВИСИМЫЕ АНТИГЕНЫ

Антигены (греч. anti – против, genos – род, происхождение) – вещества, несущие признаки генетической чужеродности для организма, способные вызывать специфические иммунологические реакции.

Антигены могут выступать:

- 1) как генетически чужеродный агент, индуцирующий специфические иммунологические реакции (вирусы, бактерии и т.д.);
- 2) как биологический маркер организма (антигены эритроцитов, лимфоцитов, генетические маркеры человека).

С точки зрения формирования защитных функций организма, наибольшее значение антигены приобретают как индукторы специфических иммунологических реакций. Для их реализации антиген должен характеризоваться антигенной иммуногенностью и специфичностью.

Антигенная иммуногенность – способность антигена активизировать специфические иммунологические реакции и формировать иммунитет (невосприимчивость к инфекциям). Иммуногенность зависит от свойств самого антигена, дозы, способа и схем его введения в организм и от характеристик воспринимающей его системы реципиента.

Антигенная специфичность – антигенные особенности, отличающие антигены друг от друга, т.е. генетическая чужеродность. Химически простые группировки, имеющие специфичность антигена, не способные вызвать специфический иммунный ответ, называются *гаптены*, т.е. гаптены имеют признаки генетической чужеродности, но не обладают качеством, необходимым для проявления антигенных свойств. Например, липи-

ды, нуклеиновые кислоты обладают специфичностью, но характеризуются низкой иммуногенностью. Повышение их иммуногенных свойств достигается путем связывания с макромолекулами-«носителями» (чаще белкового происхождения).

Вместе с тем гаптены обладают способностью вступать в реакции с готовыми специфическими антителами.

Вышеописанный феномен повышения иммуногенности гаптенотен используется в прикладной иммунологии для получения антисывороток к ряду биологически важных соединений – гаптенотен: стероидным гормонам, лекарствам, некоторым субструктурам клеток. Полученные антисыворотки используются в дальнейшем для создания диагностических тест-систем.

Для реализации всех свойств антигена необходимо функционирование системы, включающей как конкретные компоненты антигена, так и воспринимающие компоненты реципиента. Из материалов предыдущего раздела известно, что основными воспринимающими антигенструктурами в организме реципиента являются антигенраспознающие рецепторы Т- и В-клеток (ТКР и ВКР). Рассмотрим подробнее характеристики антигена, иммуногенность которого складывается из следующих свойств.

Чужеродность – генетическое различие между вводимым веществом и реципиентом. Без чужеродности нет антигена применительно к данному организму. Например, альбумин кролика будет генетически чужеродным, а значит является антигеном для морской свинки.

Количество антигенных структур или детерминантных групп. Антигенная детерминанта (*лат. determinans* – определяющий), или эпитоп (*греч. ері* – на, сверх и *topos* – место, расположение, т.е. расположенный поверхностно) – часть антигенной молекулы, способная тесно связываться с соответствующим участком воспринимающих структур и отвечающая за специфичность антигена. Количество детерминантных групп на белковой молекуле имеет существенное значение для реализации антигенной функции.

Химические особенности молекул антигена. Белковые молекулы

наиболее иммуногенны, так как являются полипептидами. Наличие ароматических аминокислот определяет большую иммуногенность антигенов.

Конформационные особенности молекулы антигена. Конформация (англ. conformity – соответствие) – пространственное расположение различных структур одной молекулы, ее соответствие трехмерности. Гомополимеры, у которых полипептидная цепочка состоит из одной многократно повторяющейся аминокислоты, не являются генетически чужеродными для организма, а потому неантигенны. Диполимеры и особенно триполимеры со случайной последовательностью аминокислот являются чужеродными для организма и поэтому высокоантигенны.

Пространственная форма антигена должна быть такова, чтобы были доступны участки для фрагментации его на пептиды в процессе фагоцитоза. Если структура антигена не способна подвергаться фрагментации под действием ферментов фагоцитов, таким антигенам свойственна слабая иммуногенность, либо иммуногенность вообще отсутствует. В результате тепловой или химической обработки происходит изменение конформации молекул антигена и усиление его иммуногенных свойств. Наибольшую значимость приобретает использование указанного феномена в вакцинологии. Вакцина должна вызвать специфические иммунологические реакции, подобные ответу на нативный антиген (микроорганизм, токсин и т.д.), но не вызывать заболевание. Такая обработка антигенов позволяет получить так называемые «убитые вакцины» (холерная, коклюшная, брюшнотифозная). Снижение вирулентных свойств возбудителей используется при производстве так называемых «живых» ослабленных вакцин (БЦЖ, сибироязвенная, гриппозная, оспа, корь, полиомиелит).

Конформационные изменения собственных молекул IgG обуславливают их иммуногенность, что может стимулировать синтез специфических антител и развитие патологии (ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания).

Молекулярная масса (Мм) антигена. Чем больше масса молекулы, тем она более иммуногенна. Так, белки более иммуногенны, чем углеводы

из-за большей Мм. Минимальная молекулярная масса, необходимая для проявления антигенности, должна быть не менее десятка тысяч. Например, яичный альбумин имеет Мм 40 000, сывороточный альбумин – 70 000.

Усиление иммуногенности возможно не только за счет связывания с белковыми молекулами, но и с неприродными синтетическими, неиммуногенными полимерами. Отечественными исследователями (Институт иммунологии РАМН) разработаны синтетические носители на основе поливинилпиридинов, полиоксидония и других соединений полиэлектролитной (полиионной) природы. В табл. П1 представлены суммарные свойства и характеристики антигенов.

Существует различная классификация антигенов.

Тканевые антигены классифицируются на аллоантигены (*греч.* allos – другой) в пределах одного биологического вида; ксеноантигены (*греч.* xenos – чужой) – антигены другого биологического вида; сингенные (*греч.* syn – вместе, общий) антигены генетически тождественных организмов (антигены однояйцевых близнецов); тканевые и органоспецифические антигены. Терминология используется преимущественно в общей трансплантологии и экспериментальных иммунологических исследованиях.

Суперантигены – группа антигенов микробного происхождения. Особенность суперантигенов – связывание их с МНС II класса вне антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов, ответная реакция характеризуется поликлональностью. К суперантигенам относятся энтеротоксин стафилококка, токсин синдрома токсического шока, суперантиген вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса инфекционного мононуклеоза (Эпштейна-Барра), бешенства и др.

Установлено, что в природе существуют вещества животного и растительного происхождения, вызывающие активацию клетки подобно специфическим антигенам. К ним относятся митогены и лектины.

Митоген – вещество, способное вызывать активацию клетки с процессом деления (митоза) и пролиферации: в случае В-лимфоцитов – это процесс дифференцировки в плазматические клетки; в случае Т-лимфоцитов – это процесс формирования клона антигенспецифических – Т-клеток.

Лектины – гликопротеины, выделенные из растений и животных, способные неспецифически связать углеводные рецепторы клеточной мембраны и активизировать клетку. Существуют митогены и лектины, общие для Т- и В-лимфоцитов, но вызывающие активацию только Т- или В-лимфоцитов.

В зависимости от того, нуждается ли развитие специфических реакций в участии Т-клеток, антигены делятся на тимусзависимые и тимуснезависимые.

Тимусзависимые антигены сами по себе не могут при взаимодействии с В-клеткой способствовать ее пролиферации и дифференцировке. Для этого необходимо взаимодействие части антигена с Т-клеткой, продуцирующей соответствующие цитокины, запускающие дифференцировку В-лимфоцитов до плазмочитов, синтезирующих специфические антитела.

Изменение конформационных свойств тимусзависимых антигенов (агрегация, полимеризация, связывание с носителями) обуславливает их **тимуснезависимость**. У некоторых тимуснезависимых антигенов имеются структурные участки, способные вызывать пролиферацию В-клеток, т.е. обладающие митогенными свойствами (так называемые митогенные участки). Многие тимуснезависимые антигены не перерабатываются фагоцитами, медленно деградируют, а значит, длительно циркулируют в организме, что, в конечном счете, поддерживает иммунные реакции на определенном уровне.

Тимуснезависимые антигены характеризуются многократно повторяющимися структурно идентичными эпитопами. Последнее обеспечивает многоточечное взаимодействие с В-клеткой.

В специальной литературе существует немало терминов, классифицирующих антигены по признакам, отражающим преимущественно интерес области медицины, в которой антигены изучаются: трансплантология – трансплантационные антигены, аллергология – аллергены, онкология – онкоантигены, микробиология – протективные, видо-, группо-, типоспецифические и др. (рис. П13).

Таким образом, независимо от области изучения антигенов, для них характерны основные свойства – специфичность и иммуногенность, т.е. способность вызывать полноценный иммунный ответ со всеми присущими ему признаками.

Развитие специфических иммунологических реакций зависит не только и не столько от свойств антигена, сколько от иммунокомпетентности организма, которая характеризуется полноценностью всех факторов, вызывающих развитие защитных реакций (неспецифические, специфические факторы, генетические характеристики). В основе запуска ИО лежит функциональная активность антигенраспознающих рецепторов Т- и В-клеток.

Специфичность антигена обуславливается его антигенными детерминантами (или эпитопами). Т- и В-клетки распознают эпитопы антигенов с помощью специфических рецепторов. В-клеточный рецептор (ВКР) распознает эпитопы антигена, расположенные на его поверхности («внешние»), т.е. относящиеся к конформационному типу. Т-клеточный рецептор (ТКР) имеет более сложную структуру, так как узнает антиген только в комплексе с МНС.

В итоге можно охарактеризовать развитие специфических иммунологических реакций как взаимодействие антигена с различными иммунологически значимыми структурами и антигенраспознающими рецепторами ИКК. Результат взаимодействия зависит от полноценности всех составляющих ответа.

Усиление защитных сил организма возможно при использовании вакцин, применяемых преимущественно для профилактики инфекционных заболеваний.

Контрольные вопросы для тестирования

1. Антиген. Понятие. Классификация.
2. Основные дифференцировочные антигены В-лимфоцитов.
3. Основные дифференцировочные антигены Т-лимфоцитов.
4. Методы идентификации популяций и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов.
5. Специфичность и иммуногенность антигена.
6. Тимуснезависимые антигены.

Тема 5. ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЧЕЛОВЕКА

Изучение разнообразия иммунологических специфических реакций на антиген, особенно активно проводимое в области трансплантации органов и тканей, привело к выводу о наличии системы генов, контролирующей силу и характер ответной реакции организма. Первые документированные факты о генетической природе несовместимости тканей относятся к 1901 г. Первый антиген несовместимости был обнаружен в 30 – 40-х гг. XX столетия. В это же время дано название всей системе генов – система гистосовместимости (*англ.* hystocompatibility: hystos – ткань, compatibility – совместимость). В 50-х гг. были определены генетические закономерности взаимоотношений донора и реципиента, сформировалось отношение к системе как контролирующей жизнедеятельность ИКК, их взаимоотношения в процессе иммунологических реакций.

Каждый вид животных и человека имеет свой главный барьер, отвечающий за реакции совместимости. Весь процесс узнавания «своего» или «чужого» развивается под контролем системы генов, называемой у человека HLA-системой (Human leucocyte antigen), поскольку выяснилось, что основную функциональную роль во взаимоотношениях трансплантата с окружением выполняет лейкоцит.

HLA-система относится к главному комплексу гистосовместимости (ГКГС). У человека гены HLA расположены в 6-й хромосоме. HLA-комплекс обеспечивает генетический контроль иммунного ответа и взаимодействие клеточных элементов, обеспечивающих иммунный ответ. HLA включает регионы (локусы) А, В, С, Д: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D.

В HLA различают два класса: МНС I и МНС II (Major hystocompatibility complex). К классу МНС I у человека относятся локусы А, В, С; к классу МНС II – локусы: ДК, ДР, ДС.

Класс I антигенов МНС – это серологически выявляемые антигены, класс II антигенов МНС выявляется в клеточных реакциях (смешанная культура лейкоцитов).

Установлены различия в генах разных индивидуумов так называемой аллели (*греч.* *allelon* – взаимно, т.е. вариантность, множественность). Для МНС характерно максимальное разнообразие аллелей из всех известных генов человека. Это биологически целесообразно, так как способствует выживаемости популяции в целом. Выживает лишь тот, кто обладает максимальным комплексом воспринимающих и отвечающих вариантов реакций. Варианты МНС закрепляются естественным отбором. Международные банки данных располагают информацией о 60 аллелях HLA-A; 111 – HLA-B; 37 – HLA-C; 62 – HLA-ДК; 28 – HLA-2Q; 122 – HLA-ДР и т.д.

Продукты генов МНС I и МНС II – это мембранные белки, основной функцией которых служит распознавание и связывание с определенными фрагментами (пептидами) антигена, несущие специфическую информацию. Конкретный аллельный вариант МНС связывает только конкретный пептид, представленный АПК. В табл. 7 дана характеристика свойств генов МНС I и II классов.

Антигены МНС отсутствуют на безъядерных зрелых эритроцитах.

Один из важных участков генов гистосовместимости – Ir-ген (I – Immunity, r – response – ответ), определяющий качество и силу иммунного ответа (D/DR локус). Ir-ген сцеплен с МНС, действие его реализуется через представление фрагментов антигена Т-хелперам, т.е. тимусзависимый ответ. Возможен запуск иммунных реакций и через активацию Ir-гена МНС I В- и С-локусов в результате кооперации ИКК: «макрофаг + Т-хелпер» или «Т-хелпер + В-лимфоцит». Существуют Ir-гены, ответственные за переработку антигена. Установлена идентичность продуктов Ir-генов и молекул МНС II класса, что определяет экспрессию Ir-гена на всех антигенпрезентирующих клетках. С Ir-геном ассоциируется регуляция иммунных реак-

ций и их специфичность по отношению к антигену: низкий или высокий уровень ответа. При низком иммунном ответе наблюдается высокая восприимчивость к болезням, при высоком ИО – наоборот, устойчивость к антигенам. Например, высокий уровень ИО на стрептококк обусловлен активностью HLA B8-гена, низкий ИО на столбнячный антиген – HLA-A24, В 32, DR2.

Таким образом, МНС комплекс характеризует иммунологическую реакцию на антиген, что определяет роль HLA-системы в поддержании резистентности организма. В связи с этим возможно планирование иммунологической реакции, которая будет ассоциирована с определенным локусом HLA-системы.

Таблица 7. Характеристика свойств мембранных белков МНС I и МНС II классов

Класс МНС	Клетки, несущие МНС белки	Зона связывания МНС на клетке	Распознающий Т-лимфоцит	Определение защиты от инфекций
МНС I	Все ядродержащие клетки максимально на лейкоцитах и лимфоцитах	Цитозоль, сообщающийся с ядром, эндоплазматический ретикулум	CD8 ⁺	Вирусные, внутриклеточные бактериальные
МНС II	Дендритные клетки, В-лимфоциты, моноциты/макрофаг, эндотелий сосудов	Внешний, внеклеточный аппарат, экзоплазматический ретикулум, лизосома, фагосома, эндосома	CD4 ⁺ ; CD4 ⁺ ; Th1, синтезирующие ИЛ-2	Внеклеточные

В связи с изложенным, иммунный статус человека можно охарактеризовать как результат активности генов, кодирующих клеточные и гуморальные факторы иммунного ответа, определяющих однотипную по силе иммунную реакцию на большинство антигенов.

Сейчас известен ген «МНС III» – часть комплекса МНС между I и II локусами, кодирующий белки системы комплемента, фактора В, цитокина ФНО α , лимфотоксина, ряда ферментов, участвующих в синтезе стероидных гормонов.

Кроме системы МНС, у человека существует семейство генов, кодирующих мембранные белки, по структуре похожие на белки МНС I. Это молекулы СД1, характеризующиеся антигенсвязывающей областью с рядом антигенов микроорганизмов (микобактерии и др.). Разные варианты СД1 экспрессированы на разных эпителиальных клетках (дендритные, кортикальные лимфоциты, В-лимфоциты, эпителиальные клетки и др.).

Таким образом, в организме человека имеются естественные генетически детерминированные маркеры иммунного статуса, по которым можно тестировать и прогнозировать реактивность организма. Тестирование проводится в реакциях: активность ЕК на линии клеток К-562, соотношение $CD4^+$ и $CD8^+$, способность клеток к бласттрансформации и др. Кроме того, активность лимфоцитов как основных клеток иммунной системы определяется уровнем метаболитических продуктов, включая внутриклеточный митохондриальный фермент альфа-глицерофосфатдегидрогеназу (альфа-ГФДГ) и сукцинатдегидрогеназу (СДГ).

HLA-антигены идентифицируют в цитотоксическом тесте с лимфоцитами из периферической крови обследуемого и набором моноспецифических антисывороток к различным HLA-антигенам. Другим методом служит реакция смешанной культуры лимфоцитов. В основе реакции лежит феномен взаимной стимуляции синтеза ДНК в культуре лейкоцитов, различающихся по HLA-антигенам.

Подытоживая изложенную информацию, можно заключить:

- антигены гистосовместимости являются составными частями клеточных мембран;
- МНС I присутствует на внутриклеточных мембранах, МНС II – на внешних структурах мембраны.

Химическая структура молекул гистосовместимости – гликопротеиды. Основные источники молекул МНС – лейкоциты и лимфоциты. Основная и стабильная функция этих клеток – способность синтезировать антигены МНС-комплекса.

Основное значение системы МНС – контроль иммунного ответа, его силы и характера. Биологическая целесообразность формирования системы МНС – контроль постоянства антигенного гомеостаза, удаление пре-

имущественно измененных «своих» клеток, а затем в процессе эволюции приобретение способности участвовать в уничтожении генетически чужеродных веществ.

Генетические маркеры человека. Значительный практический интерес представляют данные о связи генетических маркеров ГКГС с некоторыми патологическими процессами. Детерминированность генетического контроля иммунных процессов определяет формирование как защитных иммунологических реакций, так и иммунопатологических. Имеющиеся расовые различия в активности локусов HLA также определяют предрасположенность к формированию преимущественно той или иной патологии. Возможна ассоциация патологии с несколькими генами: например, инсулинзависимый сахарный диабет ассоциирован положительно с HLA D/DR-2, D/DR4, D/DR3.

Определена более высокая частота ассоциаций развития инфаркта у лиц «носителей» HLA-B12, B22, DR4; у лиц с нейродермитами в 50 раз выше частота ассоциаций с HLA-B7, DR4. Болезнь Бехтерева ассоциируется с HLA-B27 в 96 %, в то время как у здоровых он обнаружен в 9 % случаев. Группа ревматоидных заболеваний находится в тесной связи с антигеном HLA-B27, группа эндокринных заболеваний – с HLA-B8 и т.д.

Информация о гензависимых проявлениях иммунологических реакций на антиген должна особенно учитываться в области «вакцинологии». Реакция на введение вакцин у различных индивидуумов различна как по гуморальному, так и по клеточному типу. Сила гуморального ответа на вакцинацию против гриппа у лиц с антигеном HLA-B16 ниже, чем у лиц, не имеющих данный антиген; более высокий гуморальный ответ на вирус краснухи отмечен у детей с антигеном HLA-A28. Высокая частота развития менингококкового менингита возможна у лиц с антигеном HLA B16.

Течение болезни также может зависеть от HLA-антигенов: тяжелое течение СКВ с поражением почек и проявлением аутоагрессии чаще ассоциируется с антигенами HLA-A1 и HLA-B8, более легкое – с HLA-A2 и HLA-B7.

Успехи медицины обеспечиваются также популяционно-генетическими исследованиями по определению распространенности различных генов системы HLA и системы групп крови ABO (страна, национальность, географические зоны и т.д.). Это позволяет прогнозировать распространение той или иной патологии, диагностировать, персонифицировать заболевание. Установление связи повышенной чувствительности к определенному антигену может способствовать уточнению этиологии и патогенеза заболевания. Например, лица с антигеном В7 характеризуются дефектом иммунной системы в отношении удаления вирусов из организма. Это влечет за собой развитие латентной формы вирусной инфекции с возможным формированием аутоиммунного синдрома. Причинами формирования аутоиммунного синдрома могут быть изменения вирусом собственных клеток HLA-антигена, перекрестно реагирующих с антителами к определенным микроорганизмам.

Важный практический вывод из имеющейся на сегодняшний день информации состоит в необходимости разработки специфических вакцин с заданной направленностью, развитии защитных реакций с учетом индивидуального «HLA-паспорта».

Другим мощным генетическим аппаратом человека являются гены системы групп крови ABO, контролирующие образование конкретной группы крови. Гены ABO системы расположены в 9-й хромосоме. Установлена тесная связь между фенотипом (*греч.* *phaino* – являю + тип, т.е. совокупность индивидуальных признаков) ABO системы и частотой возникновения той или иной патологии. Изменения показателей иммунной системы в известной степени определяются принадлежностью к конкретной группе крови. Так, отмечались изменения в иммунной системе: у здоровых лиц I группы по 8 параметрам снижение показателей, а по 9 – повышение; у людей II группы крови отмечено снижение показателей по одному параметру, повышение по 13 параметрам; у лиц III группы – соответственно по 16 и 5; у лиц IV – по 18 и 10. Установлена также связь напряженности поствакцинального иммунного ответа у людей с различными группами крови: у лиц II и III групп ABO системы отмечены более выраженные специфические реакции на брюшнотифозные, паратифозные вакцины и столбнячный анатоксин по сравнению с лицами I группы.

Характер защитных иммунологических реакций на антиген ассоциируется также с системой резус-фактора (Rh), гены которого находятся в одной хромосоме человека.

Знание механизмов контроля деятельности ИС важно не только для понимания характера формирования патологии, направленности специфического иммунного ответа, но и для коррекции терапевтических мероприятий.

Итак, у человека существует контролирующая жизнедеятельность организма система, гены которой расположены в разных хромосомах: HLA – в 6, ABO – в 9 и резус-фактор – в одной. Предрасположенность индивидуума к ряду заболеваний генетически детерминирована. Установлена также генетическая детерминированность биохимических реакций гормонального статуса. Детерминированность связана с HLA, ABO-системами, программирующими риск заболеваемости той или иной патологией.

Таким образом, тип иммунологической реактивности характеризуется в конечном счете набором HLA, ABO, Rh, определяющих ответную реакцию на антиген: преимущественно клеточный или гуморальный тип, сильный или слабый ответ, защитный или иммунопатологический характер.

Контрольные вопросы для тестирования

1. Понятие «иммуноглобулины», структура, функции.
2. Структура IgG. Основные области, участвующие в эффекторных функциях.
3. Основной класс иммуноглобулинов при первичном и вторичном иммунном ответе.
4. Особенности строения секреторного иммуноглобулина.
5. Классы антител, проникающие через плацентарный барьер.
6. Биологический барьер иммуноглобулинов.
7. Характеристика поликлональных антител.
8. Характеристика моноклональных антител.
9. Антигенные различия между основными классами иммуноглобулинов: изотипы, аллотипы, идиотипы.

Тема 6. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ. АНТИТЕЛА. ХАРАКТЕРИСТИКА. КЛАССИФИКАЦИЯ. ИЗОТИПЫ, АЛЛОТИПЫ, ИДИОТИПЫ. ГЕНЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ. МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА. ГИБРИДОМЫ

Введение антигена в организм вызывает защитную реакцию, включающую выработку антител, связывающих антиген. Антитела (*греч.* *anti* – против) принадлежат к классу белков, группе гликопротеинов, содержащихся в крови и других биологических жидкостях и обладающих рядом общих свойств.

О существовании антител было известно еще в 1881 г., когда микробиологи занимались изготовлением вакцин против инфекционных болезней. Смешивая сыворотки переболевших с бактериями, удалось обнаружить агглютинацию возбудителей и выпадение агглютинатов в осадок. Эти компоненты крови называли глобулинами (*лат.* *globulus* – шарик, т.е. простая форма). Позднее, используя электрофорез, затем иммуноэлектрофорез, в зависимости от электрофоретической подвижности, глобулины разделили на три фракции: альфа, бета и гамма. Однако в 1939 г. было доказано, что функции антител несут преимущественно гамма-глобулины. Термины «антитела» и «гамма-глобулины», таким образом, подразумевают одни и те же иммунологически значимые вещества. Позднее, с учетом рекомендаций Международной классификации, «гамма-глобулины» получили название *иммуноглобулины (Ig)*.

В качестве защитных факторов иммуноглобулины выполняют следующие основные эффекторные функции:

1. Агглютинируют антигены, связываясь с соответствующими антигенными детерминантами.
2. В комплексе с компонентами комплемента участвуют в цитотоксических реакциях (комплемент-антителозависимый цитолиз).

3. В комплексе с антигенами (опсонизация) способствуют поглощению, переработке и элиминации антигена фагоцитами.

4. Нейтрализуют токсины, вирусы и ферменты микроорганизмов.

Реализация эффекторных функций иммуноглобулинов зависит от особенностей структуры молекул иммуноглобулинов, основная информация о которой получена при исследовании иммуноглобулина G.

Структура иммуноглобулинов. При анализе структуры и функции иммуноглобулинов различают понятия *гетерогенность* и *вариабельность* иммуноглобулинов.

Гетерогенность Ig – свойство Ig, обусловленное константными участками (C) (лат. constans – постоянный) молекулы, позволяющими различать классы Ig, подклассы Ig, аллотипы тяжелых и типы легких цепей.

Вариабельность (*лат. varians* – изменяющийся, V) Ig – индивидуальная характеристика иммуноглобулинов.

Основная структурная единица иммуноглобулинов – четырехцепочечный полипептидный комплекс, состоящий из двух идентичных «легких» (Light – L) цепей и двух идентичных «тяжелых» (Heavy – H) цепей. Они существенно отличаются по Мм. Легкие цепи разделяются на два типа – каппа (χ), ламбда (λ) и являются общими для всех типов Ig. Легкие и тяжелые цепи связаны между собой дисульфидными мостиками (рис. П14).

Тяжелые и легкие цепи всех иммуноглобулинов включают несколько участков, каждый из которых состоит приблизительно из 20 аминокислот, так называемых доменов. Иммуноглобулины различаются по количеству доменов тяжелых цепей: IgM и IgE имеют по пять доменов, остальные Ig – по 4 домена. Концевые участки цепей составляют вариабельную и константную области.

Домены константных участков способны связывать комплемент, взаимодействовать с рецепторами Fc, т.е. отвечают за эффекторные функции Ig. Строение константных (C) участков L-цепей определяет принадлежность к типу легких цепей – χ или λ . Строение константных участков H-цепей определяет их изотипию или классы иммуноглобулинов. Различия аминокислотной последовательности H-цепей определяют существование подклассов Ig.

Цепи концевой участка молекулы Ig у разных индивидуумов отличаются первичной структурой, т.е. характеризуются вариабельностью. Вариабельные части тяжелых и легких цепей (VL+VH) образуют активный центр, ответственный за специфическое связывание антигена. Вариабельность аминокислотных остатков может быть различна. В структуре молекулы Ig имеются участки, где разница в аминокислотных остатках у разных молекул очень велика. Эти участки называются гипервариабельными. Они расположены в области антигенраспознающего центра и составляют до 20 % всей области.

В молекуле иммуноглобулина различают три функционально важных участка, выделяющихся при обработке молекулы IgG протеолитическими ферментами:

1) Fab-фрагмент (*англ.* fragment antigen bilding) – образуется при обработке Ig-папаином. Обладает свойствами антител, так как содержит антигенсвязывающий центр;

2) Fc-фрагмент (*англ.* fragment crystalizable) образуется при обработке Ig-пепсином. Включает два C концевых участка половин тяжелых цепей, соединенных дисульфидными связями. Ответствен за связывание компонентов комплемента и Fc-рецепторов ИКК. В количественном отношении Fab-фрагментов в два раза больше, чем Fc-фрагментов;

3) «шарнирный» участок – связывает Fc- и Fab-фрагменты. Представляет собой полипептид. Количество дисульфидных связей, входящих в него, определяет функциональные различия между классами и подклассами Ig. От «шарнирного» участка зависит гибкость молекулы Ig, способность связывать комплемент, степень чувствительности к протеолитическим ферментам. Наибольшая протяженность «шарнирного» участка у IgG3 и IgD. IgM и IgE не имеют специальных «шарнирных» участков и связывание Fab- и Fc-фрагментов осуществляется дополнительным доменом. После взаимодействия Fab-фрагмента с АГ в Fc-фрагменте происходят изменения, реализующиеся через эффекторные функции молекулы Ig.

Антигенные различия между основными классами Ig делятся:

- на изотипы – антигенные детерминанты, ассоциированные с константной частью тяжелых цепей Ig и определяющие класс или подкласс Ig.
- аллотипы (*лат. allos – другой*) – антигены, обнаруженные в константной части тяжелых и легких цепей Ig определенного типа (каппа или ламбда). Аллотипия Ig обусловлена заменой одной или двух аминокислот в молекуле одного и того же класса Ig. Гены, кодирующие аллотипию, присутствуют не у всех индивидуумов;
- идиотипы – различные Ig отличаются вариабельными участками, которые сами могут иметь антигенные свойства и вызывать образование антител. Антитела, направленные против идиотипов, носят название *антиидиотипические антитела*. Они похожи на АТ. Антиидиотипические антитела несут важные иммунорегуляторные функции.

В настоящее время известно 5 классов (изотипов) иммуноглобулинов человека, отличающихся физико-химическими свойствами и биологическими функциями: IgA, IgM, IgG, IgD, IgE. Все антитела являются иммуноглобулинами, но не все иммуноглобулины являются антителами. По рекомендации ВОЗ, к иммуноглобулинам отнесены также белки, не несущие активности антител, но антигенно (химически и генетически) родственные с ними. Это белки Бенс-Джонса, миеломные белки, макроглобулины Вальденстрема, фрагменты цепей иммуноглобулинов и др.

Классы иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE, IgD отличаются друг от друга по структуре тяжелых цепей, обозначаемых греческими строчными буквами соответственно альфа (α), мю (μ), гамма (γ), эпсилон (ϵ), дельта (δ).

Внутри каждого класса тяжелых цепей могут существовать субклассы (подклассы), обозначаемые тяжелыми цепями с номерной цифрой (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). Субклассы различаются между собой небольшими особенностями структуры тяжелых цепей и выявляются специфическими антитысыворотками.

IgM (μ H) относятся к наиболее ранним в онто- и филогенезе иммуноглобулинам. IgM первым появляется в процессе эволюции, в период

внутриутробного развития, в процессе формирования иммунного ответа организма. Как известно из предыдущего материала, IgM, появившиеся на поверхности В-клеток, дают сигнал к дальнейшей дифференцировке клеток. На ранней стадии развития В-клетка может реагировать на несколько типов антигенов в отсутствие Т-клеток (Т-независимые антигены).

Сывороточный иммуноглобулин М является пентамером, что обеспечивает множественность активных центров (валентность). IgM-пентамер составляет в сыворотке 10 – 15 % общего количества Ig. IgM – эффекторный активатор комплемента и агглютиноген. IgM не проникает через плаценту, что важно для предупреждения гемолитической болезни у новорожденного, развитие которой возможно за счет «естественных» анти-А или анти-В групповых антител.

IgM-пентамер ответствен в основном за защиту от бактериальных инфекций и выполняет функцию антигенпредставляющего рецептора на мембране В-клеток.

Он более активен, чем IgG, по способности связывать комплемент, по опсонизирующим свойствам и гемолитической активности. IgM-мономер регистрируется при некоторых аутоиммунных заболеваниях (СКВ), гаммапатиях. Не имеет подклассов, аллотипов.

У лиц, многократно получавших переливание крови, могут образовываться анти-IgM-антитела. Участие указанных антител в посттрансфузионных реакциях не доказано. Концентрация IgM повышается при перинатальных инфекциях, острых гепатитах, острой фазе инфекционных заболеваний.

IgG (γ H) – основной наиболее изученный сывороточный иммуноглобулин. Составляет 75 – 80 % всех иммуноглобулинов сыворотки. Имеет четыре субкласса: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4; два аллотипа (тяжелой и легкой цепи). Для усиления синтеза IgG требуется более длительная стимуляция антигеном, чем для синтеза IgM. Отдельные антигены стимулируют различные подклассы IgG. Так, антиген Д резус-фактора индуцирует преимущественно IgG1 и IgG3; антигены пыльцы – IgG4. Возможно, это связано с особенностями представления разных антигенов В-лимфоцитам. Макси-

мальное количество в сыворотке характерно для IgG1, минимальное – для IgG4 и др. Подклассы различаются и по функциональным свойствам.

IgG1 и IgG3 наиболее прочно связываются с рецептором Fc-фагоцита, что облегчает поглощение антигена клеткой. IgG1 и IgG3 принимают участие в активации ЕК, для них характерно проникновение через плаценту. Период полураспада наиболее продолжителен у IgG1 (до 3 нед.), что играет ведущую роль в пассивной иммунизации новорожденных. IgG по принципу обратной связи регулирует синтез иммуноглобулинов.

Концентрация IgG возрастает при инфекционных заболеваниях, болезнях печени, аутоиммунной патологии.

Выше было указано, что IgM являются антителами первичного ответа после антигенной стимуляции. Через несколько дней (5 – 7) происходит переключение синтеза IgM на IgG. При вторичном ответе сразу синтезируется IgG. Переключение синтеза IgM на IgG происходит непосредственно в антителосинтезирующих клетках.

IgA(α H) – основной класс в секреторных жидкостях человека: молозиве, слезах, слюне, кишечном соке и т.д. (до 80 % общего белка секрета). Сывороточный IgA составляет около 20 % общего количества иммуноглобулинов. Представлен в сыворотке мономером, в секретах ди- или тримером. Особенностью секреторных IgA является наличие в его структуре помимо тяжелых и легких цепей секреторного компонента (СК) – полипептида, секретируемого эпителиальными клетками (ЭК).

Комплекс «СК + IgA» образуется при прохождении IgA через мембрану ЭК, способствуя его выделению в секреты. SIgA синтезируется независимо от других Ig, продуцируемых ИКК. Плазматические клетки, синтезирующие мономер IgA, расположены в непосредственной близости от места секреции SIgA. Димерная форма IgA связывается с СК и представляет SIgA2. СК определяет устойчивость SIgA2 к воздействию протеолитических ферментов, что позволяет сохранить активность в средах секретов, содержащих значительные количества различных литических ферментов. SIgA появляется в слюне новорожденного раньше, чем сывороточный IgA.

Содержание СК в слюне максимально в момент рождения, и по мере образования IgA уровень его падает.

Существуют два изотипа IgA и два аллотипа, характерные лишь для IgA2 изотипа. К S IgA принадлежат практически все антиинфекционные антитела в секретах. Особо важное значение имеет высокая концентрация S IgA в молозиве и грудном молоке, пассивно защищающих новорожденного от патогенных микроорганизмов.

IgA может активизировать комплемент по альтернативному пути, нейтрализовать и иммобилизовать бактерии, вирусы. Нейтрализующая функция S IgA секретов резко снижается при нарушениях биоценоза слизистой (при дисбиозах).

Установлена ведущая роль S IgA в поддержании антиинфекционной резистентности. Дефицит секреторного IgA способствует развитию хронических воспалительных и аллергических заболеваний (бронхолегочная патология и др.).

Сывороточный IgA возрастает при перинатальных инфекциях, заболеваниях дыхательных путей и кишечного тракта, снижается при атаксии, телеангиэктазии и других иммунодефицитных состояниях.

IgE (ϵ H) – поверхностный клеточный рецептор поступает в сыворотку при перемещении от ПК к базофилам и тучным клеткам. В связи с этим, концентрация в сыворотке очень мала (0,003 % общего количества) и значительно возрастает при аллергических реакциях.

IgE имеет 5 доменов (дополнительный домен соединяет Fc и Fab-фрагменты). C – концевая часть молекулы термолабильна, что может быть использовано при идентификации гистаминвысвобождающих антител (IgG или IgE). Не имеет изотипов и аллотипов. Прочно связывается с Fc-участком соответствующих гистаминпродуцирующих клеток. Продолжительность жизни мембранного IgE – 14 дней, а сывороточного – 3 дня. Комплекс «IgE + АГ» высвобождает из тучных клеток гистамин и другие активные медиаторы. Возникает воспалительная реакция гиперчувствительности немедленного типа. При аллергических реакциях типа сенной лихорадки, астмы, крапивницы (атонической) концентрация IgE в сыво-

ротке в несколько сот раз превышает нормальные. Осуществляет антипаразитарную защиту.

IgE не способны преципитировать антигены, не имеют комплемент связывающей способности.

IgD (δ H) – наименее изученный Ig в связи с малым содержанием в сыворотке крови (менее 1 % всех Ig). Наряду с IgM – главный мембранный иммуноглобулин зрелых В-лимфоцитов.

Особенности IgD в значительной степени связаны с тем, что в его структуре (С-домен) содержится большое количество углеводов и пролина. Расположение углеводов Fc-домена не имеет аналогов, что, вероятно, важно для биологических функций IgD. Не имеет аллотипов.

Роль IgD в организме изучена недостаточно. Установлено увеличение концентрации IgD при остеомиелите, некоторых инфекционных и кожных заболеваниях. ПК, синтезирующие IgD, локализованы преимущественно в миндалинах, аденоидной ткани. Предполагается, что IgD участвует в формировании местного иммунитета, обладает антивирусной активностью. IgD участвует в дифференцировке В-лимфоцитов, способствует развитию антиидиотипического ответа, участвует в аутоиммунных процессах.

Аллотипы Ig как генетические маркеры используются при антропологических исследованиях (генетические связи различных рас, этнических групп, миграция генов и др.), филогенезе антител, в судебной медицинской экспертизе (установление отцовства и др.).

Определение аллотипов Ig проводится в серологических реакциях с использованием моноспецифических антисывороток (реакция пассивной гемагглютинации – РПГА, реакция торможения гемагглютинации – РТГА и др.) и радиоиммунным методом анализа (РИД).

Референтные значения иммуноглобулинов у практически здоровых лиц см. в приложении.

На рис. П15 представлена рабочая классификация антител.

Гены иммуноглобулинов. Гены, кодирующие сборку легких цепей (каппа и ламбда) и сборку тяжелых цепей, расположены у человека в трех хромосомах: 2-й (I χ), 21-й (L λ) и 14-й (H-цепь). Гены, кодирующие переменную и константную (V и C) области иммуноглобулинов и всю поли-

пептидную цепь, расположены на одной хромосоме. В незрелых В-лимфоцитах гены V и С областей пространственно удалены друг от друга. В процессе ИО происходит сближение этих генов с организацией единого генетического материала. Происходит сложный процесс рекомбинации генов, ответственных за кодирование определенной последовательности аминокислотных остатков до формы, характерной для секретируемых иммуноглобулинов. Различия генов, кодирующих участки L- и H-цепей, определяются количеством типов генов, особенностями и количеством рекомбинаций.

Количество рекомбинаций может составить $2,4 \cdot 10^8$, различающихся по специфичности антител [27]. В результате формируется значительное количество клонов В-лимфоцитов, синтезирующих Ig для множества антигенов и их детерминант.

Синтез структур антигенраспознающих рецепторов, относящихся к семейству супериммуноглобулинов, кодируются генами иммуноглобулинов. Помимо основных белков гены кодируют синтез вспомогательных белков, выполняющих функции корецепторов, белков, формирующих МНС I и МНС II классов.

Вспомогательные белки способствуют выходу mlg на поверхность клеточной мембраны.

Генетический анализ изотипов, аллотипов и идиотипов дает возможность сделать три заключения [24].

Полипептиды, составляющие иммуноглобулиновую молекулу, кодируются тремя несцепленными группами аутосомных генов. Одна группа кодирует тяжелую цепь разных классов, другая – легкую каппа-цепь, третья – легкую ламбда-цепь.

Каждая из трех групп включает в себя набор генов вариабельной (V-гены) и константной (С-гены) областей полипептидных цепей.

Набор V-генов тесно сцеплен с С-генами, т.е. располагается не только на одной хромосоме, но и в непосредственной близости. Набор генов, контролирующих идиотипы, располагается линейно на расстоянии 0,4 – 0,5 см от С-генов.

Моноклональные антитела. В результате иммунного ответа на определенный антиген образуются антитела, характеризующиеся высокой степенью гетерогенности по специфичности, способности к агглютинации, преципитации и другим физико-химическим и иммунологическим свойствам. Специфические антитела составляют не более 0,01 % всех иммуноглобулинов сыворотки. Количество иммуноглобулинов в организме практически постоянно, количество специфических антител изменяется. Специфические антитела продуцируются в организме разными линиями В-лимфоцитов и направлены к различным детерминантам антигена.

Клон – потомство одной клетки, имеющее одинаковые функциональные и морфологические свойства, т.е. в случае антителообразующих клеток – это морфологически идентичные плазматические клетки, вырабатывающие антитела с идентичными эффекторными функциями.

На определенном этапе развития иммунологии для решения диагностических и лечебных задач возникла необходимость в получении антител, идентичных по физико-химическим свойствам (моноклональных антител).

Для получения антител одной специфичности (моноклональных) необходимо культивировать моноклон, т.е. культуру антителопродуцентов, происходящих из одного лимфоцита. Создание долгоживущей культуры моноклона позволило бы получать в неограниченном количестве моносpezifические антитела. Но это требовало решения многих методических проблем, так как антителообразующие клетки не растут в питательной среде, а только злокачественные клетки костного мозга, миеломы, продуцирующие большое количество аномальных иммуноглобулинов, обладают способностью к неограниченному культивированию *in vitro*. Продуцируемые миеломой иммуноглобулины идентичны по структуре и функции. По сути это моноклональные антитела против какой-то антигенной детерминанты. У некоторых пациентов количество синтезируемых миеломой иммуноглобулинов достигает до 10 г/л крови.

Переворот в фундаментальной иммунологии произошел в 1975 г., когда Милышштейн и Кёллер разработали методику получения гибридом. При изучении мутации генов иммуноглобулинов они использовали штаммы миеломы для получения изолированного клона, растущего в питатель-

ной среде и продуцирующего единственный тип антител. Технология получения гибридов достаточно сложная и включает многие этапы. От слияния нормальных лимфоцитов иммунизированных животных (мышь, кролик и др.) с культивируемыми в питательной среде клетками миеломных штаммов (крысиные и мышинные клеточные линии) с помощью полиэтиленгликоля получен клон лимфоцитарных гибридом. Причем на первой стадии получали лимфоциты селезенки мыши, иммунизированной антигеном, на второй – проводили слияние лимфоцитов с клетками миеломы. Полученные клетки-химеры, гибридомы, наследовали способность к неограниченному росту в питательной среде и к продукции антител определенной специфичности. Антитела гибридомы были названы моноклональными антителами.

Полученные клоны могут долго храниться в замороженном состоянии. Клетки клона можно также культивировать *in vitro*, а секретируемые ими антитела получать из культуральной жидкости.

Применение моноклональных антител. Развитие гибридомной технологии позволило получать МкАт и использовать их для решения многих теоретических и практических задач здравоохранения.

Диагностические задачи. Получение МкАт к различным антигенам бактерий, вирусов, редких антигенов системы АВО, антигенам собственного организма позволяет проводить анализы по определению антигенов, клеток, тканей и их продуктов (дифференцировочные антигены, опухолевые антигены, антигены АВО, HLA и др., диагностика лейкозов и т.д.). Особое значение имеют диагностические тест-системы на основе МкАт к антигенам микроорганизмов.

Фармацевтические задачи. Получение лекарственных препаратов (инсулин, ферменты и др.)

Вакцинология. С помощью МкАт отбираются «нужные» антигены микроорганизмов, на основе которых готовят вакцины для профилактики заболеваний.

Терапевтические задачи. Использование МкАт для решения терапевтических задач (антитела против опухолей, вирусов; антитела к лимфоцитам, вызывающим отторжение трансплантата; антитела к лимфотоксинам и др.).

Другие задачи: контроль пищевых продуктов, медикаментов, косметических средств на наличие аллергенов.

В настоящее время наиболее актуальны разработки, направленные на диагностику и терапию онкологических заболеваний. Остается большой проблемой вопрос получения моноклональных антител человеческого происхождения для использования в терапии тяжелых патологий, поскольку гетерологичные антитела при повторном введении вызывают опасность развития анафилактических реакций.

Итак, гибридная технология, базируясь на последних достижениях иммунологии, молекулярной биологии, вносит значительный вклад в решение актуальных задач как прикладной иммунологии, так и здравоохранения в целом.

Определение иммуноглобулинов разных классов и подклассов в сыворотке, секретах и других биологических жидкостях имеет важное значение для диагностики преимущественно инфекционных заболеваний; изучения особенностей и дефектов иммунного звена (переключение с IgM на IgG, нарушения в системе компонентов ИО и т.д.), оценки поствакцинального ответа. Все разнообразие феноменов взаимодействия антигена и антитела (агглютинация, преципитация, нейтрализация, лизис, цитотоксичность и т.д.) используется для разработки методических подходов в оценке *in vitro* иммунологической реактивности организма (прикладная лабораторная иммунология).

Контрольные вопросы для тестирования

1. Иммунный ответ. Стадии. Первичный и вторичный иммунный ответ, характеристика.
2. Основные признаки гиперчувствительности немедленного типа. Иммунологические механизмы.
3. Основные медиаторы ГНТ.
4. Гиперчувствительность замедленного типа, иммунологические механизмы развития.
5. Пути активации тучных клеток. Медиаторы дегрануляции тучных клеток.
6. Лабораторные критерии ГНТ и ГЗТ.

**Тема 7. ИММУННЫЙ ОТВЕТ. МЕХАНИЗМЫ
ИММУННОГО ОТВЕТА.
ИММУНИТЕТ. ВИДЫ ИММУНИТЕТА.
ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ.
ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ**

Из материала предыдущих тем известно, что формирование специфических иммунологических реакций на антиген происходит с участием ИКК. Их взаимоотношения реализуются:

- через антигенраспознающий рецептор;
- непосредственный контакт;
- комплекс «АГ + АТ»;
- сеть медиаторов.

Перечисленные события и составляют собственно иммунный ответ.

Как уже говорилось, эффективность иммунологических реакций определяется полноценностью рецепторного аппарата, участвующего в иммунном ответе клеток, сетью медиаторов с регулирующим влиянием центральной нервной и эндокринной систем. Передача информации от клетки к клетке в зависимости от ее характера или происхождения осуществляется с помощью биологически активных веществ (медиаторов).

Медиаторы – сложный динамический комплекс клеток, белков крови, секретов ИКК, обладающих регулирующими функциями других клеток, участвующих в реакциях организма. К ним относятся все активные гуморальные, клеточные и неклеточные факторы (БОФ и др.).

Цитокины – более узкое понятие, включающее все медиаторы, синтезируемые ИКК в процессе их взаимодействия.

Интерлейкины (греч. интер – между, лейкос – белый) – медиаторы, синтезируемые ИКК и регулирующие их взаимодействие. Нумерация интерлейкинов устанавливается по мере их открытия с 60 – 70-х гг. прошлого столетия: ИЛ-1 открыт в 1976 г.; ИЛ-3 – в 1981 г. и т.д.

Трансммиттеры (лат. transmittere – пересылать, передавать) – как и медиаторы, биологически активные вещества, участвующие в передаче возбуждения с одной клетки на другую.

В воспалительном процессе носителями медиаторов воспаления могут быть базофилы, тучные клетки, эозинофилы.

Синтез и влияние медиаторов на клетки ИС характеризуются ритмичностью. Ритмичность изменений гормональных факторов, нейромедиаторов обуславливают ритм пролиферативно-дифференцировочных процессов в ИС и их сбалансированность. Становится понятным, что любое нарушение этого ритма (инфекция, вакцинация, стресс и т.д.) способно вызывать изменения, результатом которых может быть формирование заболевания.

Для запуска иммунного ответа необходимо взаимодействие антигена с поверхностью лимфоцитов или макрофагов, что обеспечивается специальными молекулами и рецепторным аппаратом взаимодействующих клеток. Антиген по афферентным сосудам попадает в лимфоидные органы или ткани, захватывается макрофагами или моноцитами. В лимфоидных фолликулах антиген связывается дендритными клетками и сохраняется. Это создает оптимальные условия для встречи АГ с лимфоцитом. Из материала темы «Неспецифические факторы ИС» известно, что макрофаг-фагоцит перерабатывает антиген и представляет его Т- и В-клеткам в высокоиммуногенной форме (комплекс «МНС+АГ»). Молекулы ГКГС экспрессируются на поверхности мембраны макрофага. На разных этапах иммунного ответа участвуют разные медиаторы и разные воспринимающие рецепторы. Качественные и количественные характеристики медиаторного каскада зависят от природы антигена. Вирусы, внутриклеточные паразиты, онкоклетки, как правило, стимулируют образование *ИЛ-12, ведущего интерлейкина* для дифференцировки Т-наивных в Тх1. Антигены гельминтов, большинство бактерий, аллергены стимулируют синтез ИЛ-1, ИЛ-4, способствующие дифференцировке Т-наивных клеток в Тх2.

Регуляция иммунного ответа происходит за счет проявления конкретных функций цитокинов, их стимулирующего или ингибирующего влияния. Восприятие сигналов реализуется через рецепторный аппарат клеточных мембран, специфических поверхностных молекул, проводящих информацию к ядру клетки. Направленность иммунного ответа зависит от природы антигена и реализуется через комплекс «МНС I + АГ» – преимущественно клеточный тип реакций или «МНС II + АГ» – преимущественно гуморальный тип ИО. Экспрессия молекул МНС активируется комплексом «АГ+АТ». Сила ИО контролируется не только Ir-геном, но и соотношением активирующих и ингибирующих медиаторов.

Существует путь непосредственного контакта ИКК между собой с использованием адгезивных молекул. Целесообразность наличия различных путей специфических защитных реакций определяется единственной целью – сохранением индивидуума, т. е. постоянства антигенного состава, или гомеостаза.

Одним из путей взаимодействия ИКК может быть путь непосредственного контакта. Вместе с тем, четкую границу между дистанционным и контактным взаимодействием провести трудно, поскольку экспрессия и активация специальных молекул адгезии подчиняется влиянию медиаторов. Так, ИЛ-8 активирует прикрепление ПМЯЛ к стенке сосуда, участвуя таким образом в хемотаксисе и миграции клеток. Сами адгезивные молекулы, в конечном счете, можно рассматривать как антигенраспознающие рецепторы.

Интенсивное изучение молекул адгезии началось в 60-е гг. XX в. Основное функциональное значение этих молекул заключается в усилении процессов соединения ИКК, ответственности за их кооперацию, прикрепление клеток к кровеносным сосудам и миграционные способности.

Адгезивные молекулы расположены практически на всех клетках: неиммунный лимфоцит, нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, эндотелий сосудов, стволовые кроветворные клетки, макрофаги, дендритные клетки и

т.д. Миграция предшественников Т-клеток из одних зон лимфоидных органов в другие осуществляется молекулами адгезии, без которых трудно представить процесс дифференцировки клеток.

На разных этапах миграции клеток и заселения соответствующих зон действуют разные адгезивные молекулы. На первом этапе иммунного ответа – этапе воспаления – активизируются селектины и муциноподобные молекулы. На втором этапе для прохождения через стенку сосуда (диапедез) активизируются интегрины и суперсемейство иммуноглобулинов. Таким образом, лимфоидная ткань заселяется лимфоцитами. В процессе активации возможны конформационные изменения молекул адгезии, что способствует усилению степени сродства (аффинности) молекул адгезии взаимодействующих клеток. Это необходимо для осуществления последовательности иммунологических реакций.

Наиболее важную роль в процессах миграции клеток играют молекулы адгезии – интегрины, в частности интегрин LFA-I. Он активирует практически любой Т-лимфоцит, имеет максимальное функциональное значение для проникновения иммунного Т-лимфоцита в очаг воспаления.

Селектины обеспечивают избирательное (селективное) прохождение определенных клеток через стенку сосудов и их хомминг, обладают слабой адгезивной способностью.

Таким образом, иммунный ответ как активная иммунологическая реакция на внедрение антигена обусловлен кооперацией основных типов ИКК, реализуемой через рецепторную, медиаторную, адгезивную сеть. Экспрессия распознающих или передающих сигнал молекул возможна лишь после активации ИКК антигеном, комплексом «АГ+АТ».

Полноценный иммунный ответ развивается при представлении антигена в иммуногенной форме, что обеспечивается его комплексацией с молекулами МНС. Все этапы взаимодействия ИКК контролируются соответствующими специфическими и неспецифическими медиаторами, активностью адгезивных молекул, генетическим аппаратом ГКГС и системой АВО.

Иммунитет (лат. *immunitas* – освобождение от чего-либо) – это способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих в себе признаки генетической чужеродности (вирусы, бактерии, простейшие, белки, клетки, ткани, измененные аутоантигены и др.). Главная задача иммунитета – уничтожение чужих или своих генетически отличных от организма клеток [24].

Существуют следующие понятия иммунитета:

1. Видовой иммунитет (наследственный, врожденный, естественный), присущий определенному виду человека и животных. Связан с генетическими особенностями. Не всегда обусловлен системой иммунитета.

2. Приобретенный иммунитет формируется в течение жизни. По формам приобретения подразделяется:

а) на естественный активный, постантигенный, без признаков болезни;

б) естественный пассивный – в результате пассивной передачи факторов защиты через плаценту (трансплацентарный), через молоко матери;

в) искусственный активный – в результате вакцинации;

г) искусственный пассивный, или адоптивный (*англ. adoptive* – приемный) в результате переноса реципиенту антител или лимфоидных клеток от иммунного донора.

3. Локальный (местный) иммунитет – формируется в месте локализации (колонизации) антигена. Изолированность местного иммунитета достаточно условна, поскольку через кровеносные сосуды возможно прохождение «готовых» защитных факторов. С другой стороны, степень выраженности и специфичности местных факторов защиты играет ведущую роль в формировании ИО (иммунитет ЖКТ, бронхолегочного аппарата и др.).

4. Противоиnфекционный иммунитет: антибактериальный; противовирусный; антитоксический; противопаразитарный; противогрибковый.

В основном противоинфекционный иммунитет моноспецифичен, т.е. направлен против одного вида микроорганизмов (м/о). Вместе с тем, развитие специфического иммунитета к одному виду м/о может стимулировать усиление уже существующего иммунитета к другим м/о.

5. Неинфекционный иммунитет направлен на формирование ИО на иммунологически активные неинфекционные агенты:

- аутоиммунитет – направлен на клетки собственного организма;
- трансплантационный – направлен на клетки трансплантата;
- противоопухолевый – направлен на клетки опухоли;
- репродуктивный – в системе «мать-плод». Антигены плода, включающие антигены отца, чужеродны для матери.

Кроме того, в зависимости от исхода инфекционного процесса выделяют формы приобретенного иммунитета:

- стерильный иммунитет – иммунитет с полным освобождением от антигена;
- нестерильный, или инфекционный. Данный термин используется в случаях длительной персистенции микроорганизмов. Например, наличие туберкулезной инфекции обеспечивает невосприимчивость к новому заражению туберкулезом.

Любой иммунный ответ начинается с распознавания «чужого» для передачи антигенной информации и формирования специфических антител или специфических лимфоцитов. В процессе биосинтеза антител выделяются два типа ИО – первичный и вторичный. Основным критерий различия – время формирования, качество и количество антител.

Первичный иммунный ответ (I тип). Динамика и тип антител характеризуются ранним накоплением IgM антител с момента встречи с антигеном с пиком на 4 – 6-й день. Более эффективные IgG антитела нарастают медленно с пиком на 14 – 21-й день. Затем после состояния «плато» количество антител постепенно снижается. Под действием Т-лимфоцитарных цитокинов в ходе первичного ответа формируются классоспецифические клетки памяти (В-памяти).

Последовательность событий при первичном ИО можно представить следующим образом.

1. Проникновение антигена во внутреннюю среду организма.
2. Выброс медиаторов неспецифического воспаления.
3. Эндоцитоз антигена (дендритная клетка, макрофаг).
4. Миграция клеток с антигеном в региональные лимфоидные органы.
5. Процесс презентации антигена Т- и В-лимфоцитам (комплексы АГ с МНС I или МНС II).
6. Активация Т-зависимых зон лимфоидного органа.
7. Контакт АПК с комплементарным рецептором Т-клетки.
8. Пролиферация, дифференцировка, формирование антигенспецифических Т-лимфоцитов.
9. Экспрессия специфических мембранных рецепторов, синтез цитокинов, активирующих В-лимфоцит, взаимодействие Т-лимфоцита с клетками-мишенями.
10. Взаимодействие Т-клеток с В-клетками в Т-зависимых зонах.
11. Миграция активных В-клеток в зону фолликула.
12. Пролиферация, дифференцировка В-лимфоцитов, взаимодействие с Тх₂, образование плазматических клеток в зародышевых центрах фолликулов.
13. Миграция плазмоцитов в костный мозг, где они активно синтезируют специфические иммуноглобулины.
14. Иммунные Т-лимфоциты из региональных лимфоузлов мигрируют через эфферентный лимфатический сосуд в очаг воспаления, воздействуют на клетки-мишени. Активация фагоцитоза, ЕК и т.д.
15. Фагоцитоз, элиминация микроорганизма.
16. Регуляция иммунного ответа, направленная на его снижение.

Вторичный иммунный ответ (II тип). При повторной встрече с тем же антигеном клетки памяти активизируются, пролифилируют и син-

тезируют определенный специфический класс антител в более короткие сроки. Вторичный тип иммунного ответа характеризуется преимущественной выработкой IgG-антител уже с 3 – 4-го дня с пиком на 9 – 11-й день.

Динамика IgM-антител при вторичном иммунном ответе практически не отличается от таковой при первичном ИО. Вторичный ИО ускоренный, повышенный, интенсивный. Антитела характеризуются высокой специфической активностью, называемой авидностью, или аффинностью, т.е. силой связи с антигеном. Установлено, что с увеличением времени после иммунизации аффинность антител повышается. Это связано с отбором В-лимфоцитов, секретирующих аффинные антитела. Биологический смысл явления заключается в возможности минимальному количеству антител более эффективно связывать антиген. Наиболее важное значение аффинитет имеет при повторной встрече с антигеном (иммунный ответ, II тип), когда продуцируются преимущественно IgG, IgA, IgE.

Вторичный иммунный ответ обусловлен феноменом *иммунологической памяти* Т- и В-лимфоцитов. До конца механизмы формирования иммунологической памяти не ясны. В процессе пролиферации В-лимфоцитов происходит отбор специфических клонов. Большая часть В-лимфоцитов погибает. Часть В-лимфоцитов по завершении ИО сохраняется и персистирует. При повторной встрече требуется гораздо меньшее количество антигена для запуска ИО. Не на все антигены формируется иммунологическая память. Носителями иммунологической памяти являются В- и Т-лимфоциты, отличающиеся большей частотой встречаемости и большим количеством (плотности) активных антигенраспознающих рецепторов, молекул адгезии, молекул активации и др.

Из вышеперечисленного можно выделить четыре основные стадии иммунного ответа:

1) стадия индукции (афферентная). В это время осуществляется переработка антигена, представление его в иммуногенной форме Т- или В-лимфоцитам;

2) пролиферативная – происходит активация ИКК, их взаимодействие, пролиферация клеток-предшественников;

3) продуктивная (эффекторная) – отмечается дифференцировка клеток-предшественников: В-клетка-плазмоцит с синтезом иммуноглобулинов, Т-клетка – Т-цитотоксические и др.;

4) стадия формирования иммунологической памяти – накопление Т- и В-клеток памяти.

Следует помнить, что существенную роль в иммунном ответе (качество, форма, ритм и т.д.) играют доза антигена и другие его физико-химические свойства, влияние эндокринной и нервной систем.

Иммунологическая толерантность. Толерантность (*лат. tolerantia* – терпение) – полное или частичное отсутствие иммунологической ответчаемости или потеря способности к выработке ИО на антиген – явление, противоположное сенсбилизации и отличающееся от иммуносупрессии (подавление уже развившегося иммунного ответа).

Иммунологическая толерантность лимфоцитов имеет огромную биологическую целесообразность, поскольку формируется необходимая «неотвечаемость» на собственные антигены. Основное условие для развития толерантности – введение антигена до развития собственной иммунной системы. В отличие от явления иммунологической супрессии при толерантности вообще ИО не развивается, нет активации антигенспецифического клона клеток.

Противоопухолевый иммунитет. Иммунный ответ на антигены опухоли реализуется через клеточные и гуморальные факторы ИС.

Опухолевые клетки несут на своей поверхности несколько типов антигенов: перекрестнореагирующие, опухолеспецифические и дифференцировочные. Эксперименты показали, что большинство опухолей чувствительны к воздействию Т-киллеров. Клеточно-опосредованный иммунитет к опухолям обусловлен ЕК, Т-цитотоксическими лимфоцитами и клетками, ответственными за антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность.

Таким образом, важную роль в противоопухолевом иммунитете играет Т-система лимфоцитов, в частности Тх1. Дефицит Т-клеток создает ситуацию повышенной чувствительности к развитию опухоли. По имеющимся данным, около 10 % детей с врожденным иммунодефицитным со-

стоянием заболевают раком. На фоне иммунодепрессантов риск возникновения опухоли возрастает до 80 раз.

Все опухолеспецифические агенты распознаются в составе молекул МНС I класса, но ввиду их слабой экспрессии, распознавание их CD8⁺ клетками затруднено. Кроме того, опухолевые клетки синтезируют сывороточные супрессивные факторы, что снижает активность противоопухолевого иммунитета. К сожалению, не все опухоли содержат опухолеспецифические маркеры, способные вызывать специфический иммунный ответ. В связи с изложенным в борьбе с опухолеобразованием необходимо использовать Tх1-зависимые формы ИО, активность ЕК, деформирующиеся под влиянием ИЛ-2.

Трансплантационный иммунитет. Трансплантация (*лат. transplan-tare – пересаживать*). Иммунологическая реакция на трансплантат возникает при пересадке органов и тканей от донора к реципиенту и связана с наличием индивидуальных наборов антигенов на поверхности клеток НЛА-системы, при переливании несовместимой по АВО крови, иммунизации лейкоцитами. Ключевое событие при пересадке несовместимых органов или тканей – отторжение пересаженных участков.

Отторжение обусловлено формированием активного иммунного ответа реципиента на чужеродные антигены трансплантата донора.

Знание развития трансплантационного иммунного ответа имеет огромное практическое значение, так как при пересадке органов и тканей необходимо решать основную задачу – преодоление трансплантационной реакции. При пересадке органов проводят подбор донора и реципиента с максимальной степенью совместимости по НЛА-антигенам. Кроме того, используют адекватную иммуносупрессию. Наибольшую популярность среди иммуносупрессоров приобрел циклоспорин А.

Разновидностью трансплантационного иммунитета можно считать *развитие иммунологической реакции на переливание* крови, несовместимой по антигенам эритроцитов или других клеток крови.

В 1901 г. Ландштейнером были открыты группы крови О, А, В и АВ. Оказалось, что эритроциты человека несут на поверхности антигены, обуславливающие уникальный «паспорт» групп крови каждого индивидуума. Антигены эритроцитов вызывают образование антител, агглютинирующих

соответствующие эритроциты, поэтому антигены называют агглютиногенами, а антитела – агглютинидами. Агглютинины присутствуют и в нормальной сыворотке человека. Известно более 20 аллоантигенов эритроцитов. На основании наличия или отсутствия того или иного антигена выделено четыре группы крови человека (табл. 8).

Таблица 8. Основные антигены эритроцитов крови человека, определяющие группы крови

Группа крови	Агглютиногены	Агглютинины	Генотип
0(I)	ни А, ни В или О, или Н	Анти-А + анти-В	–
А (II)	А	Анти-В (бетта)	АА или АО
В (III)	В	Анти-А (альфа)	ВВ или ВО
АВ (IV)	А+В	ни анти-А, ни анти-В	АВ

Таким образом, у индивидуума одновременно не могут содержаться соответствующие друг другу агглютинины и агглютиногены.

Антигены, благодаря которым различные особи или группы особей одного вида различаются между собой, называются *изоантигенами*.

Антитела, присутствующие в сыворотке одного индивидуума и специфичные в отношении антигенов другого индивидуума *того же вида*, были названы *изоантителами*. Определение групп крови проводится с использованием коммерческих антисывороток. В табл. 9 показано определение групповой принадлежности эритроцитов при использовании антисывороток анти-А и анти-В.

Таблица 9. Определение групповой принадлежности эритроцитов

Антисыворотка	Агглютинация			
	гр (0)	грII (А)	грIII (В)	грIV (АВ)
Анти-А (II)	–	+	–	+
Анти-В (III)	–	–	+	+

Важность определения группы крови до переливания понятна из табл. 8 и 9. При переливании следует опасаться, главным образом, агглютинации эритроцитов донора с изоантителами реципиента, так как агглютинины (антитела) донора разводятся в сыворотке реципиента или блокируются растворимыми факторами. Антигены присущи не только эритроци-

там, но и другим клеткам крови, причем эритроцитарные антигены могут присутствовать на клеточной поверхности лейкоцитов, тромбоцитов. Группа крови не изменяется в течение жизни, концентрация же агглютининов количественно может колебаться. Антитела, естественно присутствующие в организме, могут вызвать комплементзависимый гемолиз эритроцитов. Переливание несовместимой крови может привести к тяжелым осложнениям: гемолизу и поражению почек, иногда с летальным исходом.

Практика показала, что переливать лучше кровь одноименной группы. Однако оказалось, что и в таких случаях могут наступить осложнения, так как несовместимость возможна и по другим факторам крови.

Важно знать, что иммунные антитела к антигенам эритроцитов относятся к IgG-классу и образуются при повторных переливаниях крови, разногрупповых повторных беременностях.

Следует помнить, что естественные антитела к групповым антигенам могут быть резко снижены при ряде заболеваний (гипогаммаглобулинемия, лимфосаркома, вторичные иммунодефицитные состояния, множественная миелома и др.).

Наряду с системой АВО, существует система Rh (резус-фактор), классифицируемая по наличию или отсутствию антигена эритроцита Rh. Фактор Rho (D) содержится в эритроцитах 85 % людей. Фактор гетерогенен, поэтому иногда возможно развитие гемолитических болезней новорожденных у резус-положительных матерей. Антитела против Rh-резус фактора, как правило, иммунные. В отличие от системы АВО естественные антитела к Rh-антигенам отсутствуют. Вместе с тем, при беременности Rh-отрицательной женщины (Rh⁻) Rh-положительным плодом (Rh⁺) происходит иммунизация женщины антигеном D с появлением специфических антител IgG. Антитела IgG проникают через плаценту, агглютинируют с антигеном D плода. В последующем реакция вызывает гемолиз эритроцитов плода. Клиническая картина при этом – желтуха, анемия новорожденного. Феномен иммунизации антигенами эритроцитов относится к изоиммунизации, поэтому область медицины, изучающая вопросы изоантигенов, изоантител, изоиммунизацию и использующая для их идентификации серологические методы, называется *изосерологией*.

Практическое значение определения антигенов эритроцитов не вызывает сомнения. Ситуацию, при которой необходимо провести переливание крови, иногда трудно запланировать. Поэтому необходимо иметь информацию о групповой принадлежности человека. Особое значение данная информация имеет для женщин, планирующих беременность. В судебной практике при установлении отцовства, материнства, при подозрении обмена новорожденных, в уголовной практике также используют идентификацию по групповым антигенам.

Антигены системы АВО обнаруживаются в крови, тканях, в других жидкостях организма (слюна, сперма и др.), что расширяет возможности использования реакции агглютинации (или преципитации) для исключения или подтверждения определенной группы крови.

Кроме несовместимости крови по групповым факторам системы АВО и резус-фактору, причиной осложнений при переливании крови, хотя и более редкой, может явиться несовместимость по другим антигенам системы резус: rh (C), rh (E), rh (c), rh (e), а также антигенам Левис, Даффи, Келл, Кидд и др. Степень их антигенности, а следовательно, значение для практики переливания крови, значительно меньше, чем значение резус-фактора. Однако и они могут быть причиной осложнений, возникающих как у резус-положительных, так и резус-отрицательных лиц, иммунизированных в результате беременности или повторных переливаний крови.

Контрольные вопросы для тестирования

1. Структура лаборатории клинической иммунологии.
2. Понятие «охраны труда и техники безопасности». Составные части.
3. Понятие санэпидрежима. Его цели и задачи.
4. Виды и характеристика биоматериала, поступающего для исследования в лабораторию клинической иммунологии.
5. Понятие «дезинфицирующее средство». Его виды.
6. Основные документы, регламентирующие порядок проведения дезинфекции и соблюдение требований техники безопасности сотрудников лаборатории.

ТЕМЫ СЕМИНАРОВ

1. История развития иммунологии. Нобелевские лауреаты по иммунологии.
2. Современные теории иммунитета.
3. Двойственность системы – естественный и приобретенный иммунитет.
4. Клетки иммунной системы.
5. Первичные и вторичные органы иммунной системы.
6. Созревание, активация и рециркуляция лимфоцитов.
7. Главный комплекс гистосовместимости.
8. Тимусзависимые и тимуснезависимые антигены.
9. Воспаление как основа иммунных процессов.
10. Система комплемента, механизмы их активации.
11. Цитокины. Роль в иммунологических и иммунопатологических реакциях.
12. Антигенраспознающие молекулы.
13. Суперсемейство иммуноглобулинов.
14. Гуморальный иммунитет.
15. Клеточный иммунитет.
16. Генетический контроль и регуляция иммунного ответа.
17. Иммунологическая толерантность.
18. Трансплантационный иммунитет.
19. Инфекционный иммунитет.
20. Противоопухолевый иммунитет.
21. Аллергия. Стадии развития аллергических реакций.
22. Иммунодефициты и СПИД.
23. Иммунитет и экология.
24. Эволюция иммунитета. Иммунно-защитные реакции человека.
25. Старение иммунной системы.
26. Современные методы исследования в иммунологии.
27. Значение иммунологического мониторинга в экологических исследованиях.

КРАТКИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

А

Адьювант – вещества, усиливающие образование антител, путем депонирования антигена в месте введения или усиления продукции цитокинов.

Аллерген – разновидность антигена (или гаптена), вызывающая опосредованные IgE антителами реакции гиперчувствительности.

Аллогенная трансплантация – пересадка ткани (органов) между особями одного вида.

Антиген – чужеродная субстанция (вирусной, бактериальной, химической, тканевой природы), инициирующая иммунную реакцию, направленную на ее удаление. Антигенной активностью обладают белки и полисахариды, слабая активность у липидов и у нуклеиновой кислоты.

Антигенпрезентирующие клетки – клетки, в которых происходит процессинг антигена и представление процессированного антигена в комплекс с молекулами HLA Т-клетками (моноциты, макрофаги, дендритные клетки).

Антитела – молекулы белковой природы, продуцируемые организмом в ответ на антигены и специфически связывающиеся с этим антигеном.

Апоптоз – запрограммированная гибель клеток.

Аутоиммунные заболевания – поражение тканей организма, обусловленное выработкой аутоантител или аутоиммунных Т-лимфоцитов.

Ауто трансплантация – пересадка тканей (органов) в пределах одного организма.

В

Вакцинация – создание приобретенного иммунитета против бактерий и вирусов путем применения препаратов (вакцин) из тех же микроорганизмов, но с ослабленной вирулентностью.

Вторичные иммунодефициты – результат воздействия внешних или внутренних факторов (травма, радиация, иммуносупрессия), имеющие следствием ослабление иммунной активности.

Г

Гиперчувствительность замедленного типа (Гиперчувствительность типа 4) – реакция на аллергены, развивающаяся в течение 2 – 3 суток с момента контакта с аллергеном. Для развития требуется предварительная сенсибилизация.

Гиперчувствительность немедленного типа (Гиперчувствительность типа I) – аллергическая реакция, развивающаяся в течение нескольких минут после контакта с аллергеном. Обусловлена выбросом активных веществ при дегрануляции тучных клеток и базофилов, при связывании аллергена с IgE, фиксированным на этих клетках.

Гиперчувствительность типа 3 (болезнь иммунных комплексов) – «сбой» иммунной системы, приводящий к отложению в тканях иммунных комплексов.

Д

Двойное распознавание – (МНС-рестрикция) – процесс распознавания иммунокомпетентными клетками антигена обязательно в комплексе с молекулами МНС.

Е

ЕКК – естественные (или натуральные) киллерные клетки-лимфоциты, осуществляющие быстрый лизис чужеродных клеток без предварительного контакта. Лишены антигенраспознающих рецепторов, свойственных Т- и В-лимфоцитам.

И

Иммунитет – активная реакция, направленная на элиминацию из организма любой генетически чужеродной субстанции. В основе лежит распознавание «своего» и «чужого» и устранение «чужого» при помощи специальных механизмов, охраняющих постоянство внутренней среды.

Иммунитет врожденный (естественный) – иммунитет, не требующий для развертывания предварительной активации. Основные компоненты у человека: фагоцитоз, комплемент и естественные киллерные клетки.

Иммунитет приобретенный (специфический) – повышение устойчивости к антигенам, обусловливаемое выработкой АТ (гуморальный иммунитет) или сенсibilизированными лимфоцитами (клеточный иммунитет).

Имуноглобулины – молекулы, выполняющие функции антител. Подразделяются на пять классов (IgM; IgA; IgG; IgD; IgE). 70 % всей массы иммуноглобулинов составляет IgG.

Иммуностимуляция – воздействие на иммунную систему с целью ее усиления.

Иммуносупрессия – воздействие на иммунную систему с целью ее ослабления.

Интерлейкины – основной вид цитокинов; продуцируется активиро-

ванными клетками иммунной системы, отвечает за коммуникативные связи между популяциями лейкоцитов.

Интерфероны – разновидность цитокинов, способных неспецифически индуцировать устойчивость клетки к поражению вирусом.

К

Комплемент – система белков, присутствующая в сыворотке крови и действующая по принципу ферментного каскада, когда один фермент инициирует активность другого. В результате заключительного этапа образуется комплекс, атакующий клеточную мембрану. Активация комплемента ведет к опсонизации или лизису клеток-мишеней.

Костный мозг – центральный орган гемопоэза и гуморального иммунитета. Результат миелопоэза – моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы. Результат лимфопоэза – В-лимфоциты и предшественники Т-лимфоцитов, которые затем мигрируют в тимус. Место дифференцировки В-лимфоцитов.

Л

Лимфатический узел – основной периферический лимфоидный орган, несущий ответственность за определенный регион при проникновении в организм антигена.

М

Маркер – поверхностные молекулы, с помощью которых клетка отличается от прочих клеток. В иммунологии они характеризуют клетки иммунной системы, в том числе субпопуляции лимфоцитов.

О

Опсонизация – прикрепление белков комплемента к рецепторам микробов или иммунных комплексов, облегчающее связывание с ними фагоцитов и разрушение мишеней.

П

Пассивная иммунизация – введение препаратов готовых антител.

Периферические (вторичные) лимфоидные органы – органы иммунной системы, в которых происходят иммунные процессы при попадании антигена в организм (лимфатические узлы, селезенка, пейеровы бляшки).

Презентация антигена – представление антигена Т-лимфоцитам после расщепления антигена внутри антигенпрезентирующих клеток (процессинга) и связывания образовавшихся пептидов с МНС-молекулами.

Процессинг – расщепление антигена до доступной для распознавания Т-лимфоцитами формы (пептидов).

Р

Реанжировка генов Ig и Т-клеточного рецептора – перестройка области генов γ -, D-, G- в процессе созревания лимфоцитов. Состоит в «вырезании» части генетического материала и соединении сохранившихся фрагментов. В результате формируется третий гипервариабельный участок «зрелых» γ генов Ig и Т-клеточного рецептора, отличающийся высокой вариабельностью.

Рецептор – молекула, расположенная, как правило, на клеточной мембране и специфически связывающая определенные молекулы.

С

Секвестирование – метод, позволяющий непосредственно идентифицировать нуклеотидную последовательность (секвенс) исследуемой ДНК.

Селезенка – орган гемопоэза (эритроцитопоэза) и иммуногенеза. Главным образом в ней реализуются реакции гуморального иммунитета.

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита. Этиологическим фактором заболевания является ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), поражающий CD4⁺ клетки (в основном это Т-хелперы), что в конечном итоге приводит к смерти от оппортунистических инфекций, опухолей, поражения нервной системы и желудочно-кишечного тракта.

Т

Тимус – центральный орган иммунной системы, где развиваются Т-лимфоциты. В тимусе происходят реанжировка генов Т-клеточного рецептора, экспрессия рецепторов на тимоцитах, селекция их клонов, в результате чего формируется антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов.

Т-киллеры (цитотоксические лимфоциты) – субпопуляции Т-лимфоцитов, распознающие антигены в комплексе с молекулами МНСI. Вызывают гибель клеток-мишеней в результате лизиса при контактных взаимодействиях.

Трансплантационный иммунитет – иммунная реакция на пересадку чужеродной ткани (органов), обычно заканчивающаяся отторжением этих тканей (органов).

T-супрессоры – субпопуляция Т-лимфоцитов, выполняющая ингибиторные функции, подавляющие иммунную активность других Т- или В-клеток.

T-хелпер («помощник») – субпопуляция Т-лимфоцитов, распознающая антигены в комплексе с молекулами МНС класса для развития Т-цитотоксических лимфоцитов и В-клеточного ответа.

Ф

Фагоцитоз – поглощение и переваривание корпускулярных частиц (микроорганизмов, погибших клеток).

Факторы некроза опухолей (ФНО) – разновидность цитокинов. ФНО (а, b) – один из основных противовоспалительных цитокинов, ответственный за проявления токсического шока и кахексии.

Ц

Цитокины – секретируемые лейкоцитами (или другими клетками) белки, опосредующие межклеточные взаимодействия между популяциями иммунокомпетентных клеток (интерлейкины, интерфероны, ФНО, колониестимулирующие факторы).

Центральные органы иммунной системы – органы иммунной системы, ответственные за «обучение» и дифференцировку лимфоидных клеток, формирование «репертуара» антигенсвязывающих рецепторов (тимус, костный мозг).

Э

Эпитоп – часть молекулы антигена, которая взаимодействует с комплементарным ему антигенсвязывающим центром молекулы антитела или Т-клеточным рецептором.

СД – кластеры дифференцировки – обозначения мембраны маркеров клеток. Определяются с помощью моноклональных антител и обозначаются символами СД (cluster of designation).

HLA (Human Leukocyte Antigens) – система лейкоцитарных антигенов человека, также называемая большим комплексом гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex-МНС), отвечающая за презентацию антигенных пептидов Т-лимфоцитам.

ПРИЛОЖЕНИЕ

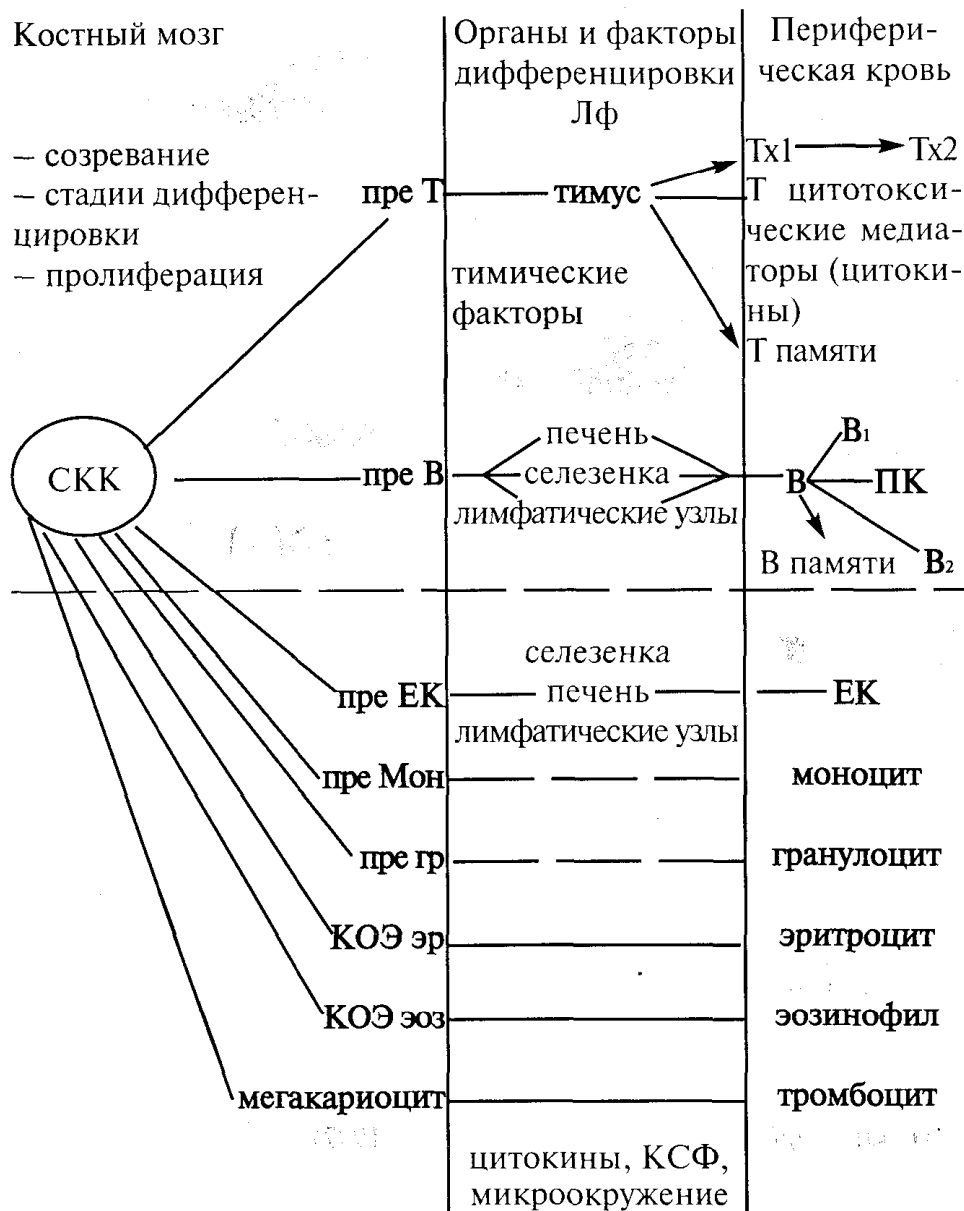


Рис. П1. Стадии иммуногенеза и гемопоэза:
 ПК – плазматическая клетка; Лф – лимфоцит;
 КСФ – колониестимулирующий фактор

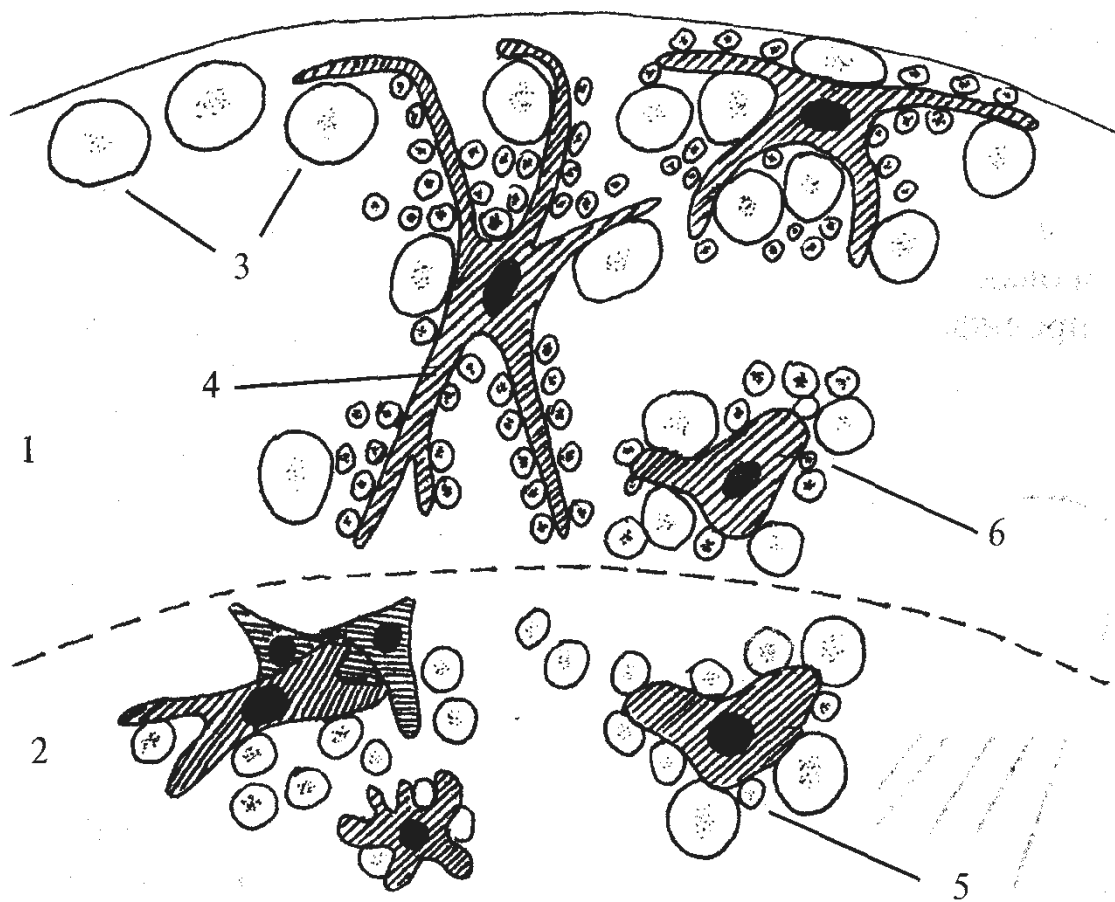


Рис. П2. Строение дольки тимуса:

- 1 – корковый слой;
- 2 – мозговой слой;
- 3 – лимфобласты;
- 4 – дендритная эпителиальная клетка;
- 5 – тимоциты;
- 6 – макрофаг

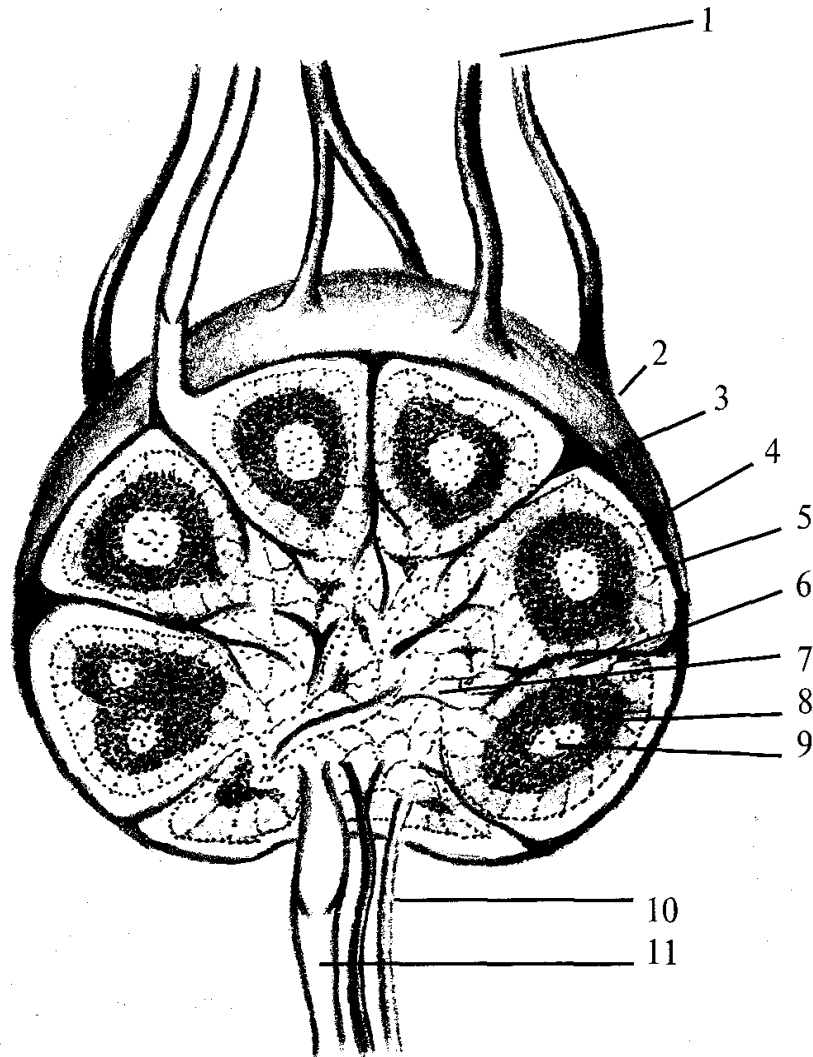


Рис. ПЗ. Строение лимфатического узла [4]:

- | | |
|--|--------------------------|
| 1 – афферентные сосуды; | 7 – мозговое вещество; |
| 2 – соединительная капсула; | 8 – фолликул; |
| 3 – трабекулы-перегородки; | 9 – зародышевый центр; |
| 4 – краевой синус; | 10 – кровеносные сосуды; |
| 5 – корковый слой; | 11 – эфферентный |
| 6 – паракортикальная область (Т-зона); | лимфатический сосуд |

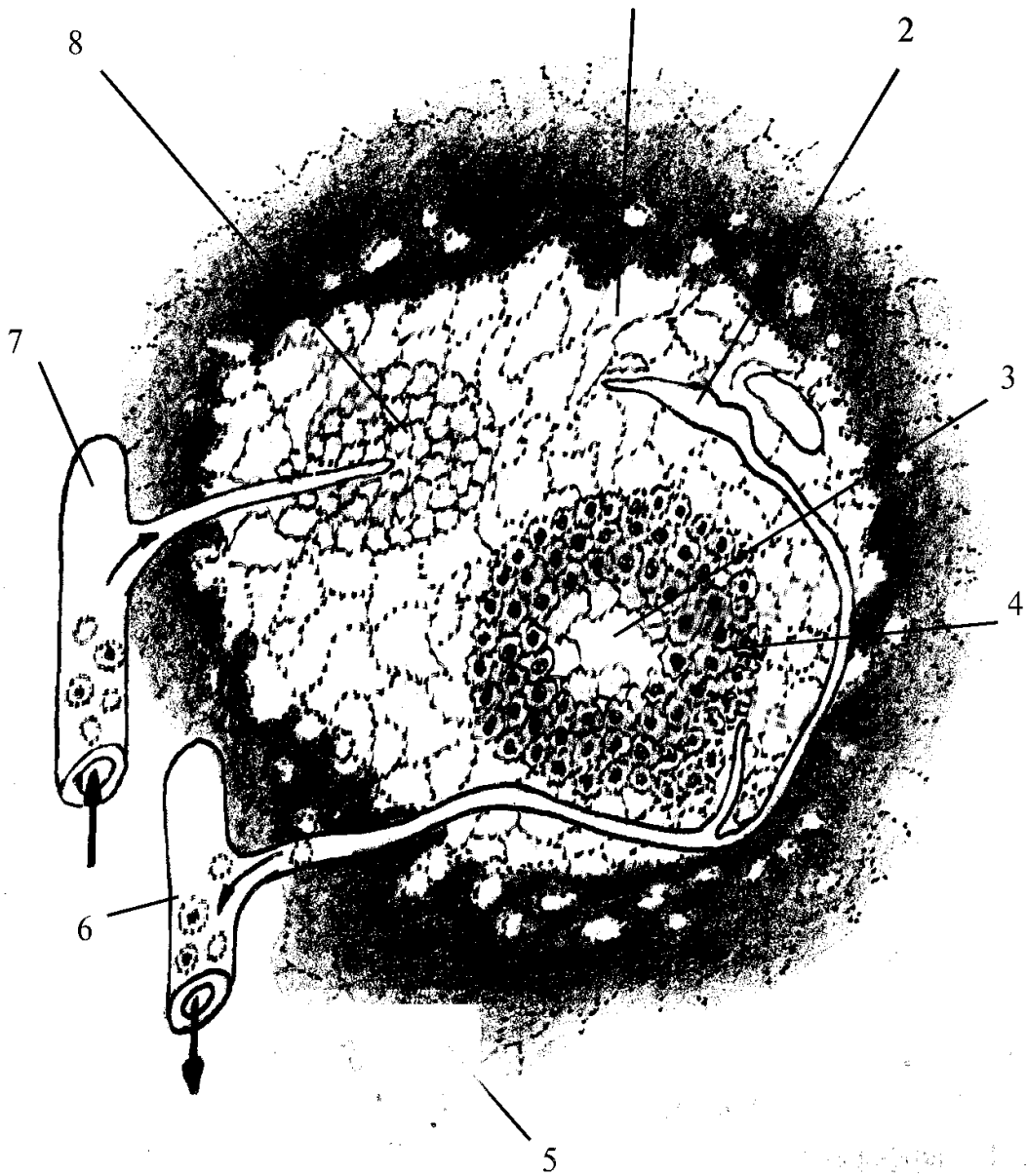


Рис. П4. Строение участка селезенки [4]:

- | | |
|---|--|
| 1 – белая пульпа; | 5 – красная пульпа; |
| 2 – венозный синус; | 6 – вена трабекулы; |
| 3 – зародышевый центр; | 7 – артерия трабекулы; |
| 4 – тимуснезависимая зона
(В-лимфоциты); | 8 – тимусзависимая зона
(Т-лимфоциты) |

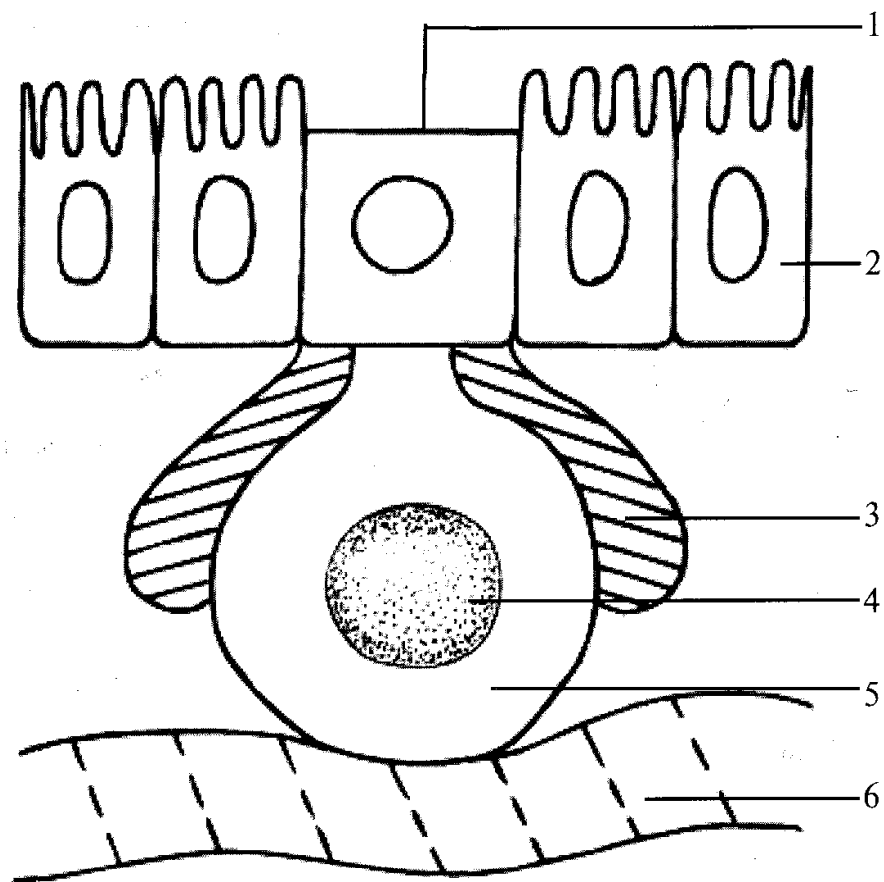


Рис. П5. Схема строения пейеровой бляшки:

1 – М-клетка;

2 – эпителий кишечника (энтероциты);

3 – Т-клеточная зона;

4 – фолликул;

5 – В-клеточная зона;

6 – серозная оболочка кишки

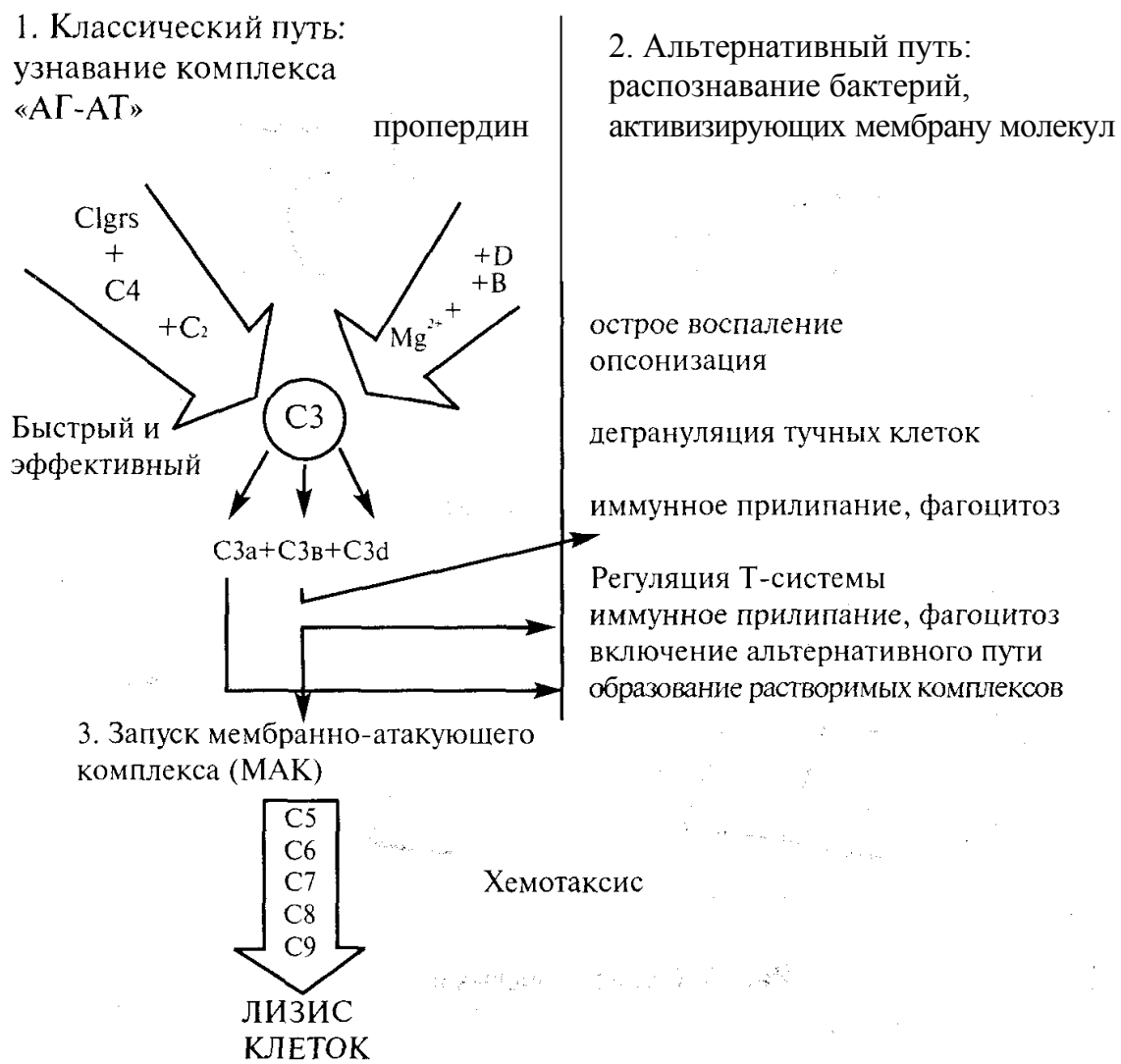


Рис. Пб. Активация системы комплемента по классическому (1) и альтернативному (2) пути:

В+ D+ – сывороточные факторы, совместно с пропердином запуская процесс расщепления С3 по классическому пути

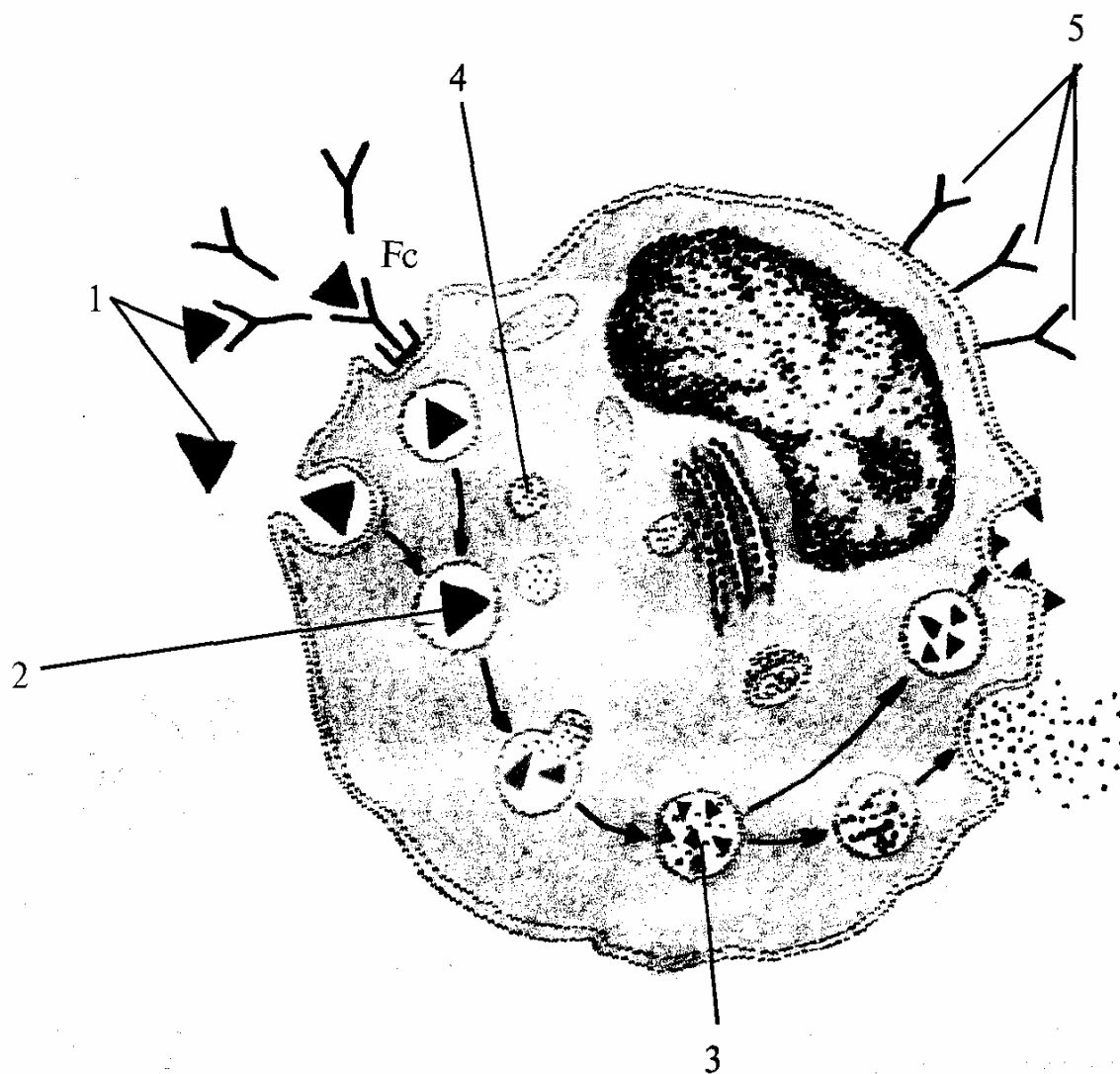


Рис. П7. Захват и переработка антигена макрофагами [4]:

1 – экзогенное вещество АГ;

4 – лизосома;

2 – фагосома;

5 – антигенспецифический

3 – фаголизосома;

рецептор Т-клеток

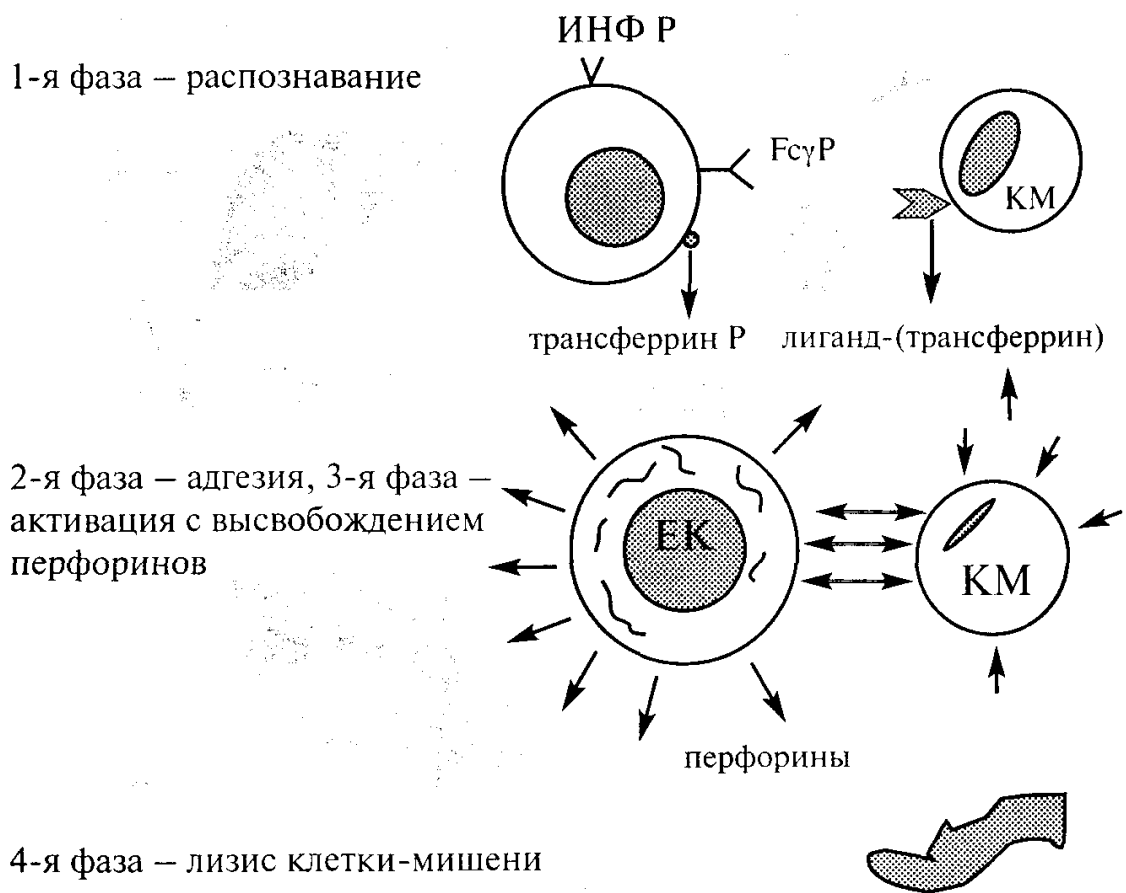


Рис. П8. Процесс взаимодействия ЕК и клетки-мишени:

«ИНФ Р» – рецептор к интерферону

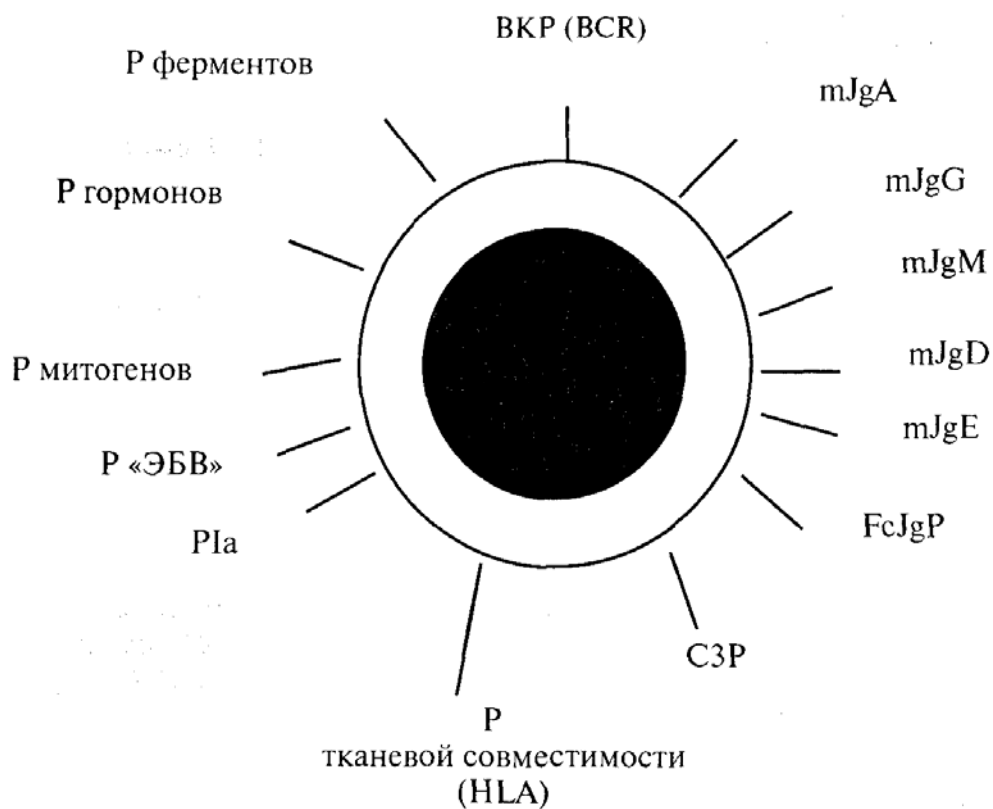


Рис. П9. Основные мембранные (mJg) маркеры
зрелого В-лимфоцита:

P – рецептор, ЭБВ – вирус Эпштейна-Барра, P_{Ia} – рецептор
узнавания взаимодействия клетки с АПК, ВКР – В-клеточный
антигенраспознающий рецептор

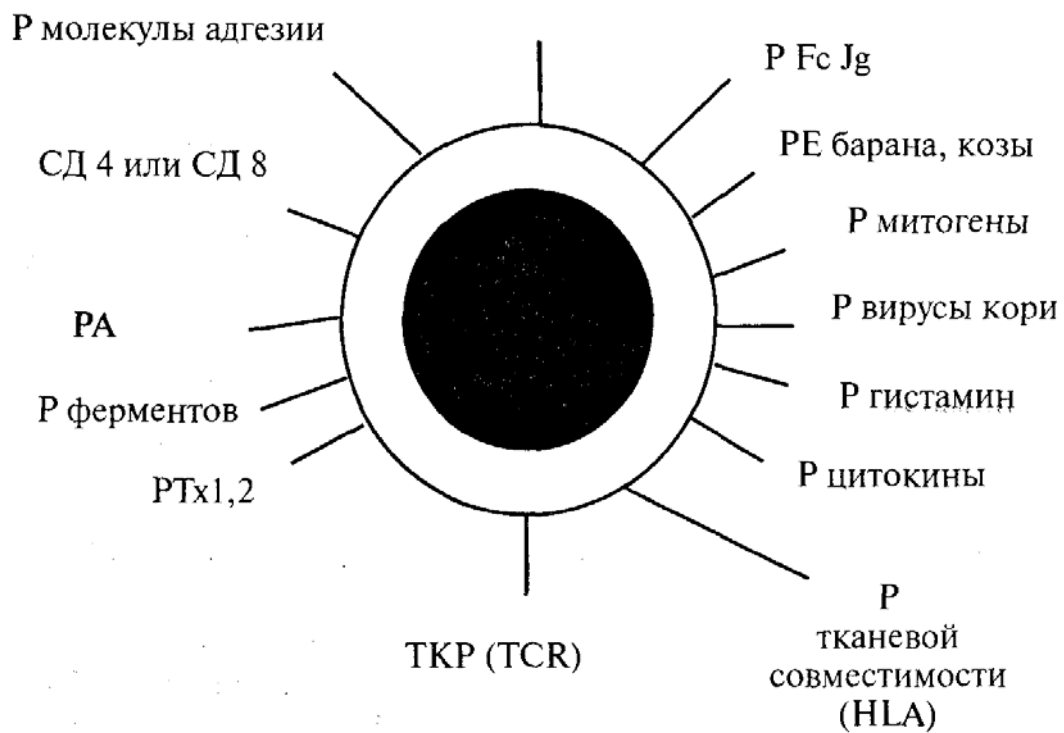


Рис. П10. Основные маркёры зрелых Т-лимфоцитов:

РА – антигенные структуры

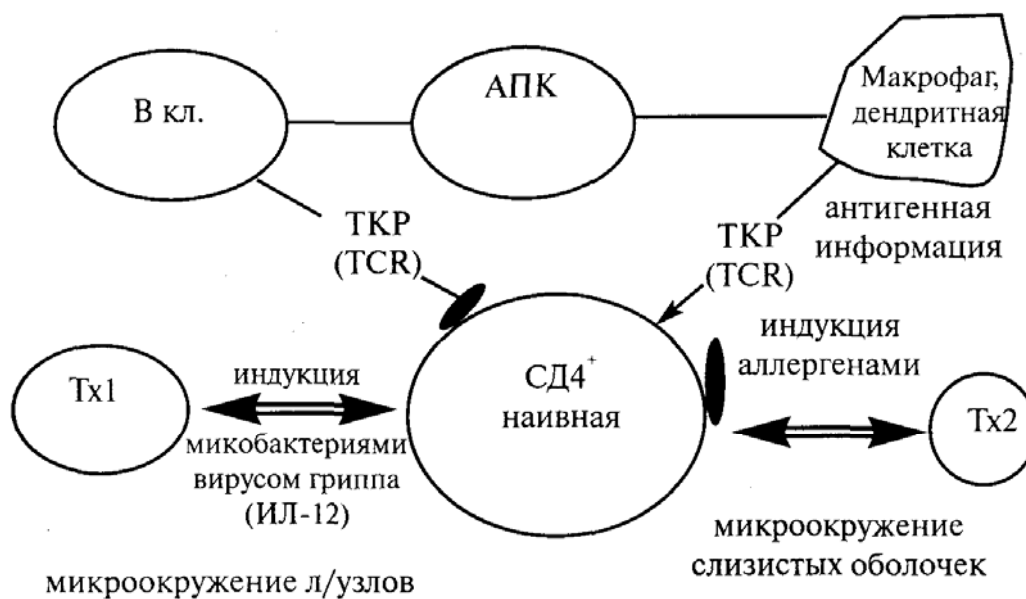


Рис. П11. Дифференцировка $CD4^+$ Т-лимфоцитов в Th1 и Th2 и некоторые их свойства:

Th1 – секретируют ИЛ-1, ИНФ γ , ФНО β и др.

Функции:

- защитные при внутриклеточных инфекциях;
- повреждающие при аутоиммунном процессе, отторжении трансплантата

Th2 – секретируют

ИЛ-4, 5, 10 и др.

Функции:

- защитные при внеклеточных инфекциях;
- повреждающие при аллергии, некоторых аутоиммунных процессах

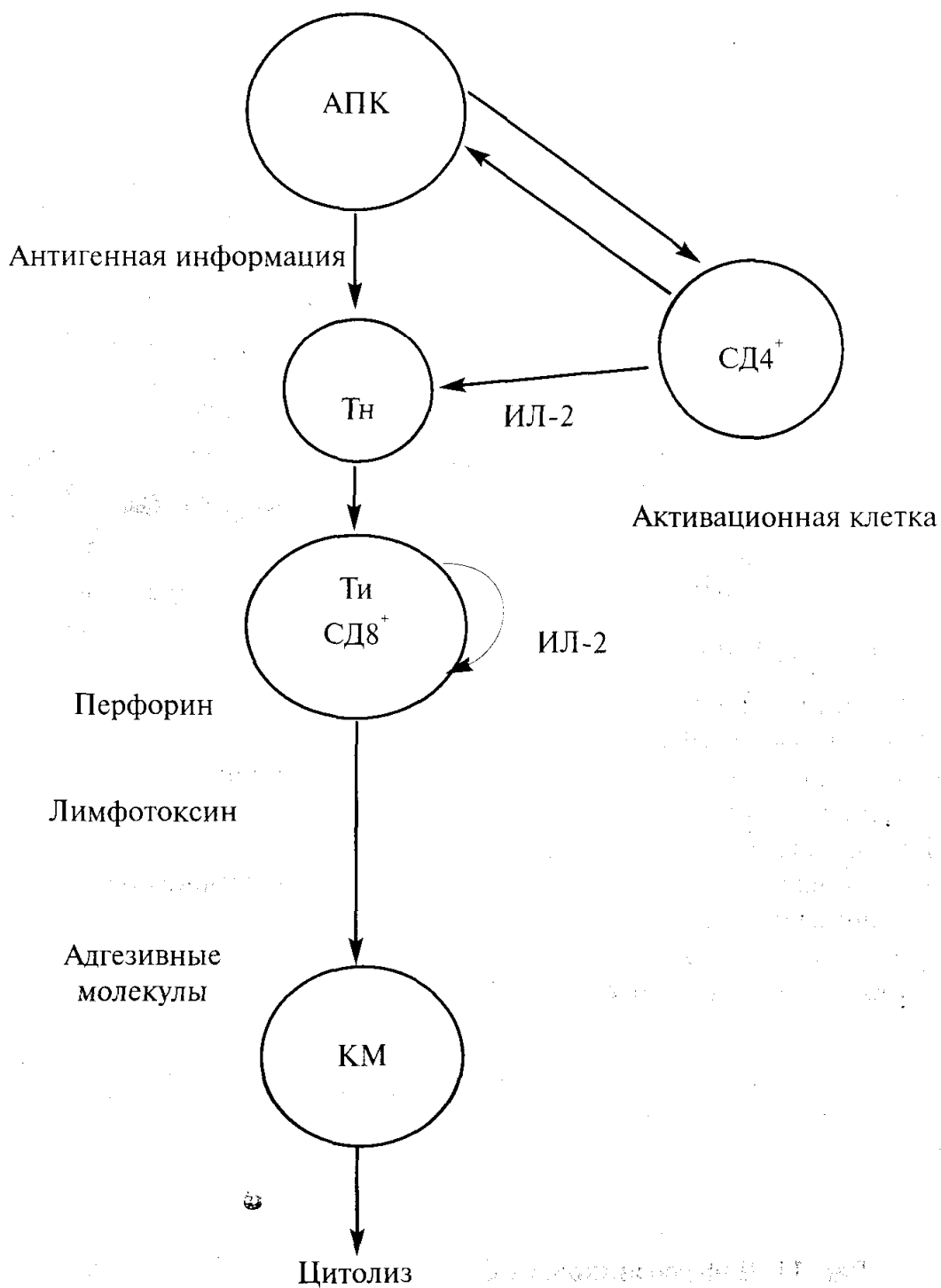


Рис. П12. Дифференцировка CD8⁺ Т-лимфоцитов:

Тн – Т-лимфоцит «наивный», Ти – Т-имунный

Таблица П1. Основные характеристики «полноценных» антигенов

Условия иммуногенности	Свойства антигенных детерминант	Основные функции антигенов
Чужеродность	Взаимодействие с ТКР, ВКР	Вызывать гуморальный ИО (синтез АТ)
Специфичность	Специфичность	Вступать в специфические реакции с антителами
Высокая Мм	Поливалентность	Вызывать развитие ИО клеточного типа
Иммунокомпетентность организма	Наличие 4-12 аминокислот	

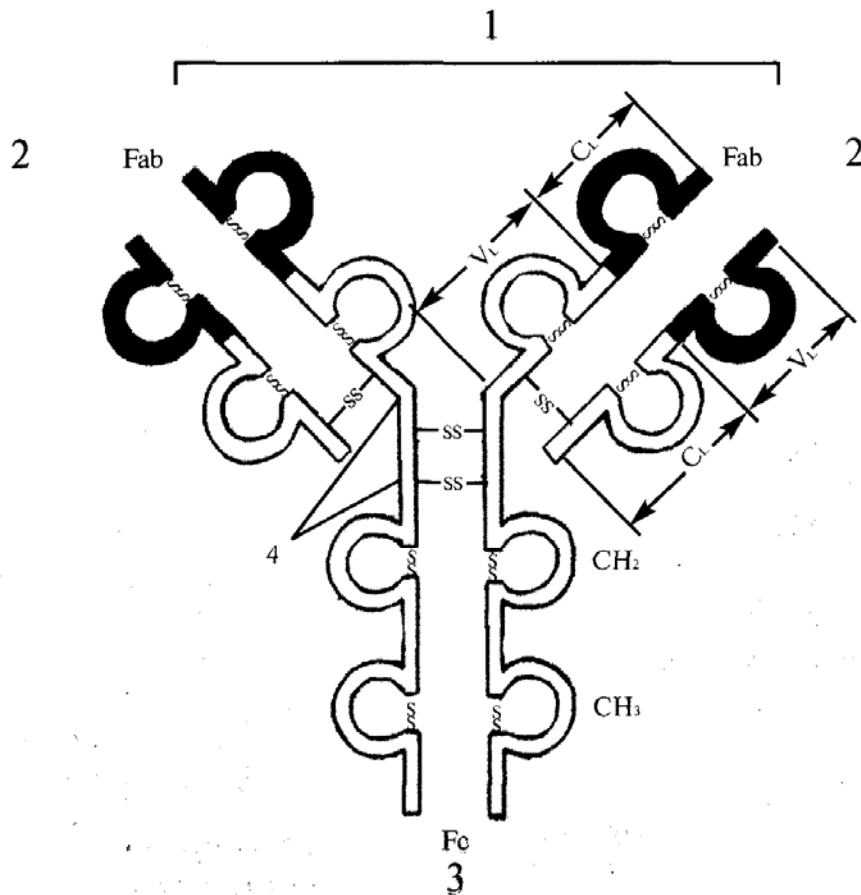


Рис. П14. Структурная единица Jg [4]:

- | | | |
|---------|-----------------------|---|
| — · · — | — дисульфидные связи | 1 — антигенсвязывающий центр; |
| ■ | — переменная область | 2 — Fab-фрагмент — определяющий специфичность Jg по отношению к антигену; |
| □ | — константная область | 3 — Fc-фрагмент — хвостовая часть, от которой зависит физиологическая функция Jg; |
| | | 4 — «шарнир» |

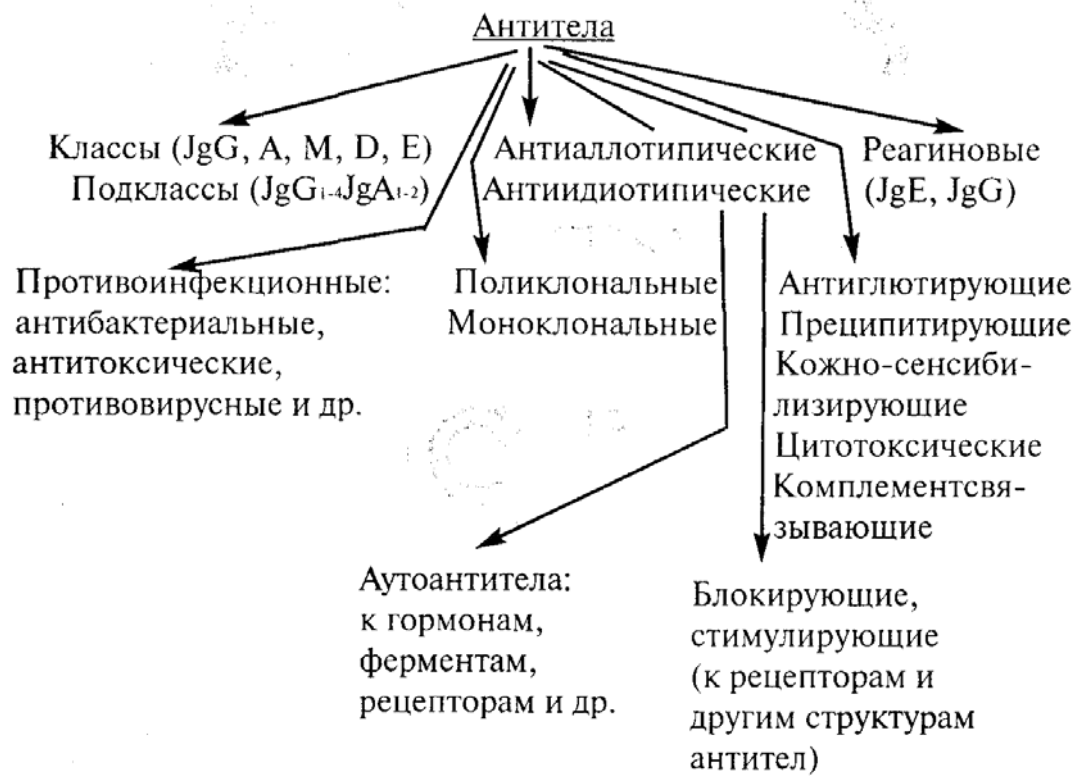


Рис. П15. Классификация антител по ряду признаков

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адо, А. Д. Общая аллергология / А. Д. Адо. – М. : Медицина, 1978. – 588 с.
2. Андреева, Н. Е. Иммуноглобулинопатии / Н. Е. Андреева, Е. В. Чернохвостов. – М. : Медицина, 1985. – 384 с.
3. Галактионов, В. Г. Иммунология / В. Г. Галактионов. – М. : Наука, 2004. – 528 с. – ISBN 5-7695-1260-1.
4. Он же. Графические модели в иммунологии / В. Г. Галактионов. – М. : Наука, 1986. – 208 с.
5. Он же. Иммунологический словарь : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / В. Г. Галактионов. – М. : Академия, 2005. – 170 с. – ISBN 5-7695-20088-4.
6. Гуцин, И. С. Немедленная аллергия клетки / И. С. Гуцин. – М. : Медицина, 1976. – 305 с.
7. Дуклас, С. Д. Исследование фагоцитоза в клинической практике / С. Д. Дуклас, П. Г. Куй. – М. : Медицина, 1983. – 303 с.
8. Зарецкая, Ю. М. Иммунология и иммуногенетика человека / Ю. М. Зарецкая, Е. Г. Хамаганова, Н. И. Губарев. – М. : Триада-фарм, 2002. – 138 с. – ISBN 5-94699-099-8.
9. Земсков, А. М. Клиническая иммунология / А. М. Земсков. – М. : Мир, 1994. – 203 с.
10. Змушко, Е. И. Клиническая иммунология : рук. для врачей / Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров, Ю. А. Митин. – СПб. : Питер, 2001. – 576 с. – ISBN 5-272-00161-3.
11. Иммуноферментный анализ / под ред. А. М. Уорда [и др.] – М. : Медицина, 1981. – 288 с.

12. Иммунология / под ред. У. Пола. – М. : Медицина, 1988. – 456 с. – ISBN 5-03-000497-3.
13. Иммуноферментный анализ / под ред. Х. Фриммеля. – М. : Медицина, 1986. – 254 с.
14. Кармейн, Р. Х. Иммунология и болезни кожи / Р. Х. Кармейн, С. С. Асгар. – М. : Медицина, 1983. – 604 с.
15. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Л. Йегера. – М. : Медицина, 1986. – 734 с.
16. Клиническая лабораторная аналитика / под ред. М. М. Меньшикова. – М. : Медицина, 1999. – 712 с. – ISBN 5-275-0045-1464-2.
17. Кондратьева, И. А. Практикум по иммунологии : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / И. А. Кондратьева, А. А. Ярилин, С. Г. Егорова. – М. : Академия, 2004. – 272 с. – ISBN 5-7695-1497-3.
18. Кашкин, К. П. Методические разработки по клинической иммунологии / К. П. Кашкин, Е. Н. Степанова, Л. М. Скуинь. – М. : Медицина, 1997. – 518 с. – ISBN 5-0234-4356-2.
19. Лебедев, К. А. Иммунограмма в клинической практике / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М. : Наука, 1990. – 224 с. – ISBN 5-02-005848-03.
20. Новиков, Д. К. Основы иммунокоррекции / Д. К. Новиков, В. И. Новикова, Ю. Н. Деркач. – Витебск, 1988. – 608 с. – ISBN 5-1976-0046-1.
21. Определение иммуноглобулина-Е в клинической практике : метод. рекомендации / под ред. Р. В. Петрова, Ю. М. Лопухина. – М. : Медицина, 1997. – 103 с.
22. Об организации лабораторий клинической иммунологии : Приказ МЗ СССР от 13.04.1986 г. – № 539.

23. О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения РФ : Приказ МЗ РФ от 25.12.1997 г. – № 380.

24. О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения РФ : Приказ МЗ РФ от 7.02.2000 г. – № 45.

25. Петров, Р. В. Иммунология / Р. В. Петров. – М. : Наука, 1987.– 416 с.

26. Потемкина, Е. Е. Пособие по лабораторной клинической иммунологии / Е. Е. Потемкина, Р. З. Позднякова, Л. М. Манукян. – М. : РУДН, 2003. – 283 с. – ISBN 5-209-02273-0.

27. Преаналитический этап : справ. пособие / под ред. М. М. Меньшикова. – М. : Медицина, 1999. – 388 с. – ISBN 5-209-04356-1.

28. Роит, А. Иммунология / А. Роит, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М. : Мир, 2000. – 334 с. – ISBN 5-0334-4652-3.

29. Хаитов, Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М. : Наука, 2000. – 432 с.

30. Хаитов, Р. М. Экологическая иммунология / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин. – М. : Мир, 1995. – 344 с.

31. Хаитов, Р. М. СПИД / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева. – М. : Медицина, 1992. – 351 с.

32. Ярилин, А. А. Основы иммунологии / А. А. Ярилин. – М. : Медицина, 1999. – 608 с. – ISBN 5-0789-1267-4.

Оглавление

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	3
ПРЕДИСЛОВИЕ.....	4
Тема 1. ИММУННАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА	5
Тема 2. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА	11
Тема 3. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ. В- И Т-СИСТЕМЫ ЛИМФОЦИТОВ.....	22
Тема 4. АНТИГЕНЫ. ХАРАКТЕРИСТИКА, КЛАССИ- ФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ. ГАПТЕНЫ. ТИМУС- ЗАВИСИМЫЕ И ТИМУСНЕЗАВИСИМЫЕ АНТИГЕНЫ.....	35
Тема 5. ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИ- МОСТИ. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЧЕЛОВЕКА	41
Тема 6. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ. АНТИТЕЛА. ХАРАК- ТЕРИСТИКА. КЛАССИФИКАЦИЯ. ИЗОТИПЫ, АЛЛОТИПЫ, ИДИОТИПЫ. ГЕНЫ ИММУНО- ГЛОБУЛИНОВ. МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИ- ТЕЛА. ГИБРИДОМЫ.....	48
Тема 7. ИММУННЫЙ ОТВЕТ. МЕХАНИЗМЫ ИММУН- НОГО ОТВЕТА. ИММУНИТЕТ. ВИДЫ ИММУ- НИТЕТА. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ.....	60
ТЕМЫ СЕМИНАРОВ	73
КРАТКИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ	74
ПРИЛОЖЕНИЕ	79
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	96

Учебное издание

ШУШКЕВИЧ Нина Ивановна
МОРОЗОВА Инна Михайловна
СОБОЛЕВА Светлана Владимировна

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ПО ИММУНОЛОГИИ

Редактор Е. В. Невская
Технический редактор Н. В. Тупицына
Корректор Т. В. Климова
Компьютерная верстка С. В. Павлухиной

Подписано в печать 24.07.06.

Формат 60x84/16. Бумага для множит. техники. Гарнитура Таймс.
Печать на ризографе. Усл. печ. л. 5,81. Уч.-изд. л. 6,21. Тираж 150 экз.

Заказ

Издательство

Владимирского государственного университета.
600000, Владимир, ул. Горького, 87.