

№ ПЕД-15

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
"СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)



КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ №2

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
для семинарских занятий по дисциплине
КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Часть I

Владикавказ, 2020 г.

*Печатается по решению ЦКУМС СОГМА
(протокол №1 от 28.08.2020 г.)*

Составители:

*К.м.н. И.Г. Гуссоева, к.м.н. З.Ю. Созаева, д.м.н., проф. З.Д. Калоева, к.м.н.
К.М. Дзилихова, к.м.н. С.К. Каряева, к.м.н. Б.З. Албегова*

Рецензенты:

Зав.кафедрой № 1 ФГБОУ ВО КубГМУ Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Шашель В.А.

Зав.кафедрой детских болезней №1 ФГБОУ ВО Министерства
здравоохранения Российской Федерации, д.м.н. Бораева Т.Т.

Занятие №1 по теме:

«ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИСТОРИЯ ИММУНОЛОГИИ»

I. Научно-методическое обоснование темы.

Иммунология является одной из важнейших медико-биологических дисциплин. Современная иммунология осмыслена всем мировым сообществом. Врачи на практике все чаще имеют дело с больными, у которых скомпрометирована иммунная система. Опыт практической медицины показывает, что будущие врачи должны быть подготовлены по базисным разделам клинической иммунологии. В России, как и в большинстве ведущих стран мира, клиническая иммунология сформировалась как самостоятельная врачебная дисциплина. Клиническая иммунология изучает заболевания, связанные с дисфункциями иммунной системы, и заболевания, в которых иммунным реакциям принадлежит главенствующая роль. Клиническая иммунология занимается обследованием, диагностикой и лечением больных с заболеваниями или патологическими процессами, развивающимися в результате нарушений иммунных механизмов. Знания клинической иммунологии позволят решить проблемы связанные с применением новых высокоэффективных диагностических тестов и лекарственных препаратов, профилактикой и лечением ряда бактериальных и вирусных инфекций, расшифровать механизмы возникновения наиболее тяжелых заболеваний человека (опухолей, аллергий, аутоиммунных, иммунодефицитных состояний, в том числе ВИЧ (СПИД) – инфекции). Большие надежды возлагаются на медиаторы иммунной системы, которые относятся к лекарствам будущего. Поэтому врач любой специальности должен ориентироваться в современных достижениях иммунологии, организации иммунологической службы.

II. Цель деятельности студентов.

Общая цель: изучение темы направлено на формирование компетенций по ФГОС-03 по специальности (ОК1, ПК16, ПП19, ПК31, ПК32): формировать способность и готовность использовать на практике методы гуманитарных, естественнонаучных, медико-биологических и клинических наук в различных видах профессиональной и социальной деятельности, формировать умение работать с научной литературой, анализировать информацию, вести поиск, выделять основные положения, делать выводы, развивать личностные качества. Активно использовать современные достижения науки, особенно подчеркивая роль отечественных ученых в разработке данной темы.

Студент должен знать:

- понятие об иммунологии как предмете,
- основные этапы развития иммунологии,
- основоположников науки иммунология,
- современные достижения теоретической и прикладной иммунологии,
- структуру и организацию иммунологической службы,
- современные методы иммунологической диагностики;

Студент должен уметь:

- осуществлять подсчет клеток в мазке крови.

III. Содержание обучения:

1. Определение понятия "иммунология". Основные этапы развития.
2. Иммунная система: определение, особенности, основные феномены, определяющие ее свойства (специфичность, чувствительность, иммунологическая индивидуальность, клональный принцип организации, иммунологическая память, толерантность, способность к регенерации, способность клеток к рециркуляции, феномен «двойного распознавания», регуляторное действие на другие системы организма).
3. Понятие об иммунитете: виды, особенности врожденного и приобретенного иммунитета.
4. Структура иммунологической службы, иммунологическая лаборатория.
5. Современные лабораторные иммунологические методы исследования (проточная цитометрия, ПЦР, ИФА и т.д.).

IV. Учебно-материальное обеспечение.

1. Наглядные пособия: таблицы, схемы, мультимедийные презентации, видеофильмы, аудиограммы.
2. Учебная медицинская документация (истории болезни, лабораторные исследования, иммунограммы).
3. Технические средства обучения.
4. Литература.

V. Список рекомендуемой литературы.

Основная литература:

1. Хаитов, Р.М. Иммунология: учеб. Для студентов мед. ВУЗов. Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006, 2009, 2011.-311 с.: ил. Гриф УМО. CD-ROM прилагается. Глава 3. Доиммунные механизмы резистентности. С.35-52.

2. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология: учеб. Для студентов мед. ВУЗов и ун-тов/ Р.М.Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г.Сидорович.-3-е изд., перераб. И доп.- М.: Медицина, 2010. – 750 с. : ил. – (Учеб. Лит. Для студентов мед. Вузов и ун-тов).Глава 4. Врожденный иммунитет С.293-400.

Дополнительная литература:

Электронная библиотека медицинского вуза «Консультант студента»
www.studmedlib.ru:

1. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 640 с. : ил.
2. Иммунология : практикум : учеб. пособие / [Ковальчук Л. В. и др.]; под ред. Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатъевой, Л. В. Ганковской. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 176 с. : ил.
3. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с. : ил.
4. Лекции по иммунологии.
5. Методические указания для внеаудиторной работы студентов 5 курса педиатрического факультета по дисциплине "Клиническая иммунология".

VI. БАЗИСНЫЕ РАЗДЕЛЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ: к практическому занятию студент должен повторить:

- Биология: учебник: в 2 т. / под ред. В.Н. Ярыгина. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. – Т. 2. – 560 с.: ил. Радел I, глава 1.5. Приспособление и прогресс, согласованная эволюция. с.58-65, 7.Радел V, глава 14.7. Защита и поддержание целостности организма, постоянства его внутренней среды, оптимальных условий для процессов жизнедеятельности. Эволюция иммунной системы. с. 238-244.
- Сапин М.Р., Билич Г.Л. Анатомия человека: учебник: в 3 т. – изд. 3-е испр., доп. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 496 с.: ил. Органы кроветворения и иммунной системы, с. 246-308.
- Гистология, эмбриология, цитология: учебник / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 6-е изд., перераб.и доп. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 800 с.: ил. Глава 2. Методы исследования в гистологии, эмбриологии, цитологии. с.20-36. Глава 3. Краткий очерк развития гистологии, эмбриологии, цитологии. с.37-50.

VII. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Назовите определение иммунологии.

2. Что является предметом изучения иммунологии.
3. Роль Э.Дженнера и Л. Пастера в развитии иммунологии.
4. Расскажите о развитии иммунологии до середины XX века: работы И.И. Мечникова, Р. Коха, Ш. Рише, П.Портье, К. Ландштейнера и др.
5. Расскажите о Нобелевских лауреатах в области иммунологии.
6. Расскажите о современном этапе развития иммунологии – молекулярной иммунологии.
7. Расскажите о понятии «иммунитет».
8. Назовите особенности иммунной системы.
9. Охарактеризуйте основные феномены, определяющие свойства иммунной системы (специфичность, чувствительность, иммунологическая индивидуальность, клональный принцип организации, иммунологическая память, толерантность, способность к регенерации, способность клеток к рециркуляции, феномен «двойного распознавания», регуляторное действие на другие системы организма).
10. Назовите виды иммунитета.
11. Охарактеризуйте отличительные особенности врожденного и приобретенного иммунитета.
12. Какие функции реализуются системой врожденного иммунитета?
13. Какова роль паттернраспознающих рецепторов в реакциях врожденного иммунитета.
14. Расскажите о структуре иммунологической лаборатории.
15. Назовите основные задачи иммунологической лабораторий.
16. Назовите основные современные методы иммунологических исследований.
17. Проточная цитометрия: принцип метода, практическое применение.
18. Расскажите о принципе иммуноферментного анализа.
19. Полимеразная цепная реакция: принцип метода, практическое применение.

БЛОК ИНФОРМАЦИИ

Иммунитет - особое биологическое свойство многоклеточных организмов, направленное на защиту от генетически чужеродных факторов: микроорганизмов (бактерий, вирусов, простейших, грибов), инородных молекул и др. Иммунитет также обеспечивает невосприимчивость организма к инфекции при повторной встрече с патогеном. В медицинском смысле этот термин употребляли ещё до нашей эры в значениях: неприкосновенный, чистый, не затронутый заболеванием, невредимый, находящийся под хорошей защитой, устойчивый к заразной болезни.

Совокупность органных, тканевых, клеточных и молекулярных компонентов, функцией которых является осуществление иммунной защиты, называется

иммунной системой. Иммунология - наука о строении и функциях иммунной системы как в норме, так и при различных патологических состояниях, в том числе и при нарушениях самой иммунной системы - иммунопатологиях.

Иммунную защиту обеспечивают два механизма: врождённый и адаптивный.

Врождённый иммунитет является присущей каждому организму с рождения, генетически закреплённой способностью противостоять инфекции. Это передовая линия обороны организма против патогенов, пытающихся проникнуть или уже проникших в покровные ткани или внутреннюю среду. Врождённый иммунитет срабатывает мгновенно или в течение первых нескольких часов после контакта с патогеном (возбудители, выделяемые ими токсины и другие чужеродные молекулы). Он включает четыре основных уровня защиты: анатомический, физиологический, фагоцитарный и воспалительный - покровные ткани, фагоциты, микробоцидные гуморальные вещества (протеазы, сильные окислители и свободные радикалы, продуцируемые фагоцитами, эндогенные противомикробные пептиды и др.), сосудистые реакции. Первичные рецепторы врождённого иммунитета - это молекулы многоклеточных, позволяющие «считывать» эволюционную память - информацию о том, чем отличаются микроорганизмы от собственных клеток.

Эти рецепторы способны распознавать консервативные молекулярные структуры - PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*), характерные для групп сходных микроорганизмов. В настоящее время постоянно открывают новые патогенраспознающие рецепторы врождённого иммунитета. К ним относят мембраносвязанные паттернраспознающие рецепторы (*Pattern Recognition Receptors*, PRR), а также растворимые рецепторы - ряд белков сыворотки крови: С-реактивный белок (СРБ), маннозосвязывающий лектин (MBL - *Mannose-Binding Lectin*), компоненты комплемента.

Собственные возможности клеток врождённого иммунитета санировать организм от проникшего патогена часто недостаточны. Множество патогенов приспособилось выживать в присутствии факторов врождённой резистентности к инфекциям. Именно поэтому в процессе эволюции, начиная с челюстных рыб, к врождённому иммунитету добавился адаптивный иммунитет - специфический. Материальные носители адаптивного иммунитета - лимфоциты. Уникальное и отличительное свойство лимфоцитов как множества клеток - способность распознавать почти неограниченное (10^{18}) разнообразие молекулярных объектов - антигенов. Лимфоциты характеризуются экспрессией Т-клеточных (TCR) или В-клеточных (BCR) рецепторов, распознающих только одну антигенную детерминанту либо небольшое число структурно очень близких детерминант, и поэтому, в отличие от PRR, обладающих высокой специфичностью (рис. 1).

Адаптивный (приобретённый) иммунитет формируется в течение жизни индивидуума. Активно приобретённый иммунитет - состояние невосприимчивости к

инфекции после перенесённого инфекционного заболевания или после вакцинации (сам организм вырабатывает соответствующие антитела). Пассивно приобретённый иммунитет - состояние невосприимчивости к инфекции в результате поступления в организм уже готовых антител от матери или в результате инъекции (сам организм эти антитела не вырабатывает).

ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Врождённая и адаптивная системы защиты организма включают клеточный и гуморальный компоненты и активно взаимодействуют друг с другом в процессе иммунного ответа. Иммунный ответ - многоэтапный процесс, заключающийся в распознавании и деструкции патогена и повреждённых им тканей. В его основе лежит уникальное свойство иммунной системы отличать «свое» («self») от «чужого» («nonself») и применять по отношению к «чужому» механизмы нейтрализации и уничтожения, а именно - иммунные реакции. Распознавание множества чужеродных антигенов происходит благодаря наличию в организме огромного разнообразия образующихся в тимусе клонов Т-лимфоцитов (отбор клонов) и при помощи комплекса генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) классов I и II. Нейтрализацию «чужого» осуществляют циркулирующие в жидкостях организма антитела (**гуморальный иммунитет**) и цитотоксические лимфоциты (**клеточный иммунитет**).

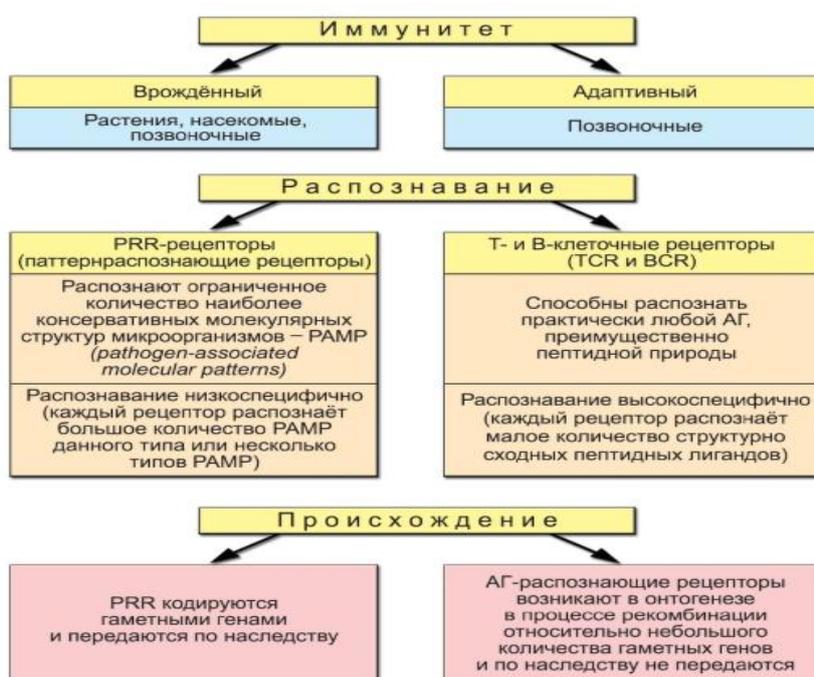


Рис. 1. Сравнение врождённого и адаптивного иммунитета

Таким образом, основными характеристиками **адаптивного иммунного ответа** являются умение различать собственные антигены от чужеродных, специфичность и иммунная память.

- **Различение «своего» и «чужого»** выражается в дифференциации компонентов собственных тканей организма и чужеродных молекул. Специфическую неответственность организма на собственные антигены обозначают как **иммунную толерантность**. Если же организм воспринимает собственные компоненты как чужеродные, развивается **аутоиммунный ответ**.
- **Специфичность иммунного ответа** проявляется в том, что иммунитет, сформировавшийся в результате контакта с определённым антигеном, будет обеспечивать защиту **только против этого** антигена.
- **Иммунная память** формируется в результате адаптивного иммунного ответа против конкретного возбудителя и сохраняется, как правило, в течение всей последующей жизни организма, защищая его от повторной инфекции, вызываемой этим же возбудителем. Такой механизм обеспечивается способностью иммунной системы к «запоминанию» антигенных детерминант патогена за счёт образования клеток иммунной памяти. Наличие иммунной памяти обуславливает развитие ускоренного и усиленного ответа (вторичный иммунный ответ) при повторном контакте с антигеном. Формирование иммунной памяти является основной целью вакцинации, т.е. процесса естественного или искусственного формирования иммунной защиты против определённой инфекции.



Рис. 2. Основные этапы иммунного ответа

- **Воспаление:** участвуют клетки, поглощающие антигены (фагоциты, антигенпрезентирующие клетки) - в частности, дендритные клетки (ДК), макрофаги,

эндотелиальные и другие клетки. Выделяются провоспалительные цитокины и хемокины.

- **Переработка антигена (процессинг).** После поглощения антигена антигенпрезентирующей клеткой (АПК) происходит его процессинг (расщепление и встраивание в молекулы МНС) и презентация на поверхности клетки. Это необходимо для распознавания антигена Т-лимфоцитами.
- **Распознавание антигена** происходит в периферических лимфоидных органах. Начало специфического иммунного ответа - пролиферация и дифференцировка эффекторных и регуляторных лимфоцитов.
- **Деструкция антигена и повреждённых патогеном тканей.** При этом одни лимфоциты (помощники - хелперы) «нанимают» для выполнения эффекторных функций другие лимфоциты (эффекторные) и/или воспалительные лейкоциты (нейтрофилы, моноциты, базофилы, эозинофилы), тучные клетки, а также гуморальные литические системы типа комплемента.
- **Выведение продуктов распада** происходит с участием известных систем выделения.

КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Клетки иммунной системы условно подразделяют на клетки врождённого и адаптивного иммунитета (рис. 1-3). Главным их различием является специфичность распознавания: низкая у первых и высокая у вторых. Существует и третья группа клеток - промежуточная, несущая черты обеих групп. Наличие этой группы показывает единство происхождения и способов защиты организма от чужеродных веществ антигенной природы.

В выполнении эффекторных иммунных функций очень важную роль играют АПК, Т- и В-лимфоциты и НК-клетки (от англ. *Natural Killer* - естественный киллер, натуральный киллер).

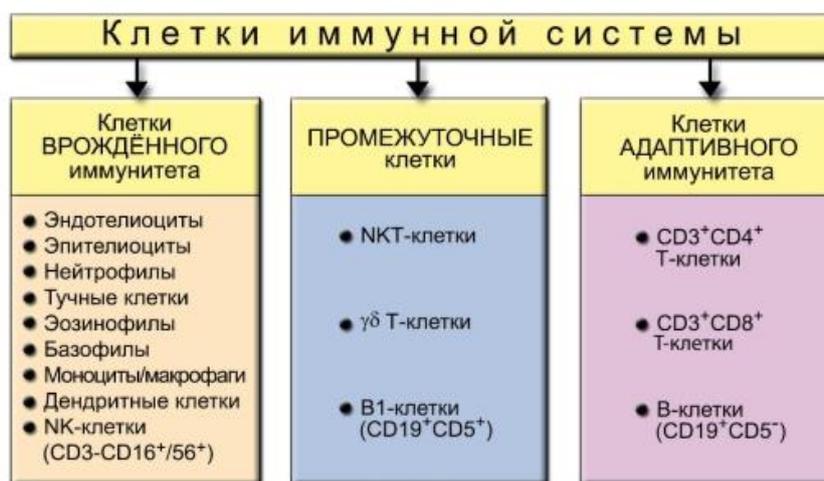


Рис. 3. Клетки иммунной системы

- **Антигенпрезентирующие клетки (АПК).** К АПК относят макрофаги, дендритные клетки (включая клетки Лангерганса эпидермиса, М-клетки лимфатических фолликулов пищеварительного тракта и других слизистых оболочек, дендритные эпителиальные клетки тимуса), а также В-лимфоциты. АПК захватывают антиген, обрабатывают его (процессируют) и презентуют антигенные фрагменты на своей поверхности Т-лимфоцитам (рис. 4).

- **Т-лимфоциты** обуславливают клеточный иммунный ответ, а также помогают отвечать на антиген В-лимфоцитам при гуморальном иммунном ответе. Каждый Т-лимфоцит несет на своей поверхности рецептор Т-лимфоцитов (TCR - *T-Cell Receptor*) (см. рис. 5,) строго одной специфичности, т.е. взаимодействующий с одним антигеном. Т-клетки по экспрессии маркерных антигенов CD (*Cluster Differentiation*) подразделяют на CD4+ и CD8+.

- **CD4+ Т-лимфоциты (хелперы).** Среди Т-клеток, экспрессирующих мембранные маркеры CD4, выделяют Т-лимфоциты с эффекторными функциями (Th1, Th2, Th17) и Т-регуляторные клетки (естественные - T_{reg} и индуцированные - Th3, или Tr1).

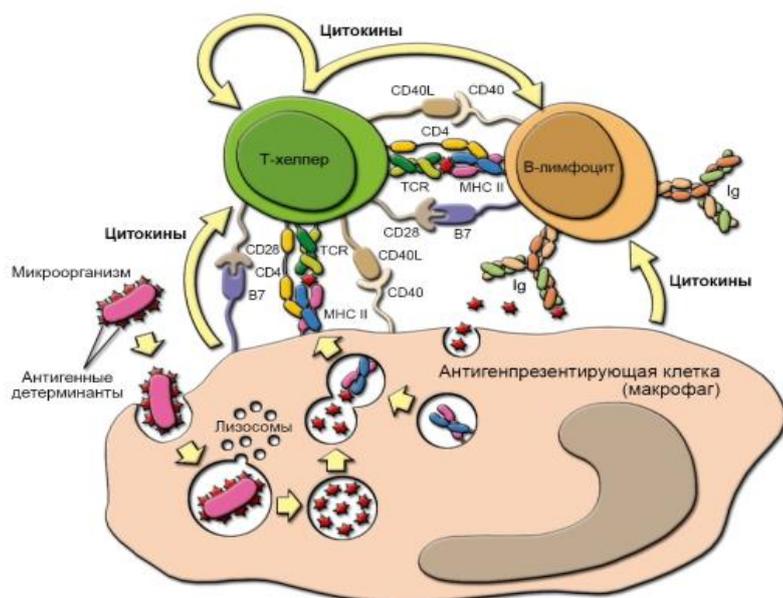


Рис. 4. Взаимодействие клеток в ходе гуморального иммунного ответа. Рецептор Т-хелпера (TCR) распознаёт антигенную детерминанту (эпитоп), экспрессированную на поверхности антигенпрезентирующей клетки вместе с молекулой главного комплекса гистосовместимости класса II (MHC-II). Во взаимодействии участвует маркерная молекула Т-хелпера - CD4. В результате подобного взаимодействия

антигенпрезентирующая клетка секретирует интерлейкин-1 (ИЛ-1), стимулирующий в Т-хелпере синтез и секрецию цитокинов, включая ИЛ-2, а также синтез и перенос на плазматическую мембрану Т-хелпера рецепторов для ИЛ-2 (ИЛ-2 также стимулирует пролиферацию Т-хелперов). Отбор В-лимфоцитов происходит при взаимодействии антигена с переменными участками антител (иммуноглобулинов) на поверхности этих клеток (правая часть рисунка). Эпитоп этого антигена в комплексе с молекулой MHC-II распознаёт рецептор Т-хелпера, после чего Т-лимфоцит секретирует цитокины, стимулирующие пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, синтезирующие антитела к данному антигену. Также показаны некоторые мембранные белки (CD40/CD40L и CD28/B7), участвующие в проведении костимуляторных сигналов, необходимых для полноценной активации взаимодействующих клеток.

◇ **Т-хелперы** при взаимодействии с АПК специфически распознают антигены и начинают вырабатывать определённый набор цитокинов соответственно типу инфекционного агента: Th2 при взаимодействии с В-клетками индуцируют гуморальный иммунный ответ (см. рис. 1-4), а Th1 - при взаимодействии с макрофагами и цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) - клеточный иммунный ответ. Th17 продуцируют ИЛ17 - мощный индуктор тканевого воспаления, привлекающий и активирующий гранулоциты и макрофаги.

◇ **Регуляторные Т-клетки (Т-регуляторы)** контролируют интенсивность иммунного ответа, подавляя активность других субпопуляций Т-лимфоцитов.

- **CD8⁺ Т-лимфоциты.** Субпопуляция Т-клеток, экспрессирующих мембранные молекулы CD8. Эти клетки выступают в роли ЦТЛ. Они лизируют клетки-мишени, несущие чужеродные или видоизменённые собственные антигены - аутоантигены: например, клетки опухоли, трансплантата, инфицированные вирусом клетки, несущие поверхностные вирусные антигены. Эффекторная функция ЦТЛ реализуется через индукцию образования в клетках-мишенях пор (под действием особых белков - перфоринов) и секрецию в поры специализированных сериновых протеаз - гранзимов. Вызванное этим нарушение осмотического баланса с внеклеточной средой приводит к гибели клетки (рис. 1-5). Под влиянием гранзимов индуцируются процессы запрограммированной гибели клетки - апоптоза.

• **Т-клетки памяти** - долгоживущие рециркулирующие малые лимфоциты, формируемые при первичном иммунном ответе. Они «запоминают» особенности детерминант антигенов и при повторном распознавании того же антигена развивают быстрый и усиленный ответ. Т-клетки памяти отличаются от наивных и эффекторных Т-лимфоцитов высоким уровнем экспрессии мембранных маркёров активации, меньшей потребностью в провоспалительных медиаторах и корецепторных сигналах для развития вторичного иммунного ответа.

• **В-лимфоциты** отвечают за гуморальный иммунный ответ. На мембране В-лимфоцитов присутствует рецептор для антигена - мономер IgM. Продолжительность жизни большинства В-лимфоцитов (если они не активируются антигеном!) не превышает 10 сут.

- **Эффекторные В-лимфоциты.** Активированные В-лимфоциты размножаются и дифференцируются в плазматические клетки (см. рис. 5-9), вырабатывающие антитела (иммуноглобулины, специфичные к конкретному антигену). При этом плазматические клетки теряют экспрессию специфических рецепторов для антигена.

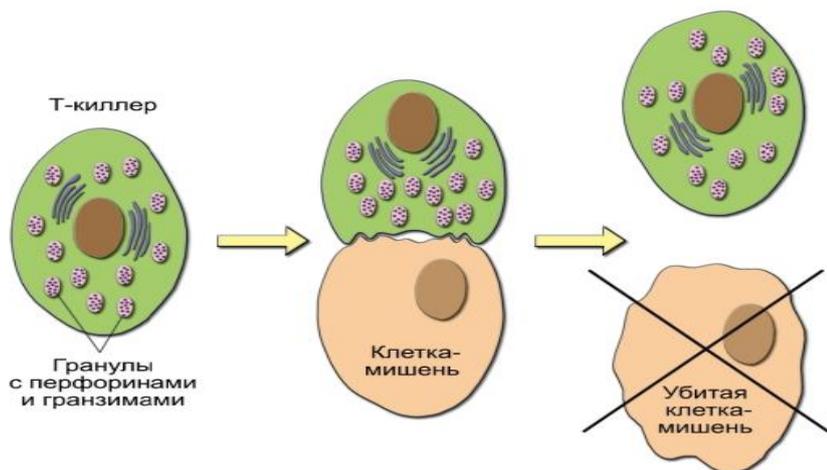


Рис.5. Уничтожение клетки-мишени цитотоксическим Т-лимфоцитом (Т-киллером). При сближении цитотоксического Т-лимфоцита с клеткой-мишенью после специфического взаимодействия мембранных молекул клеточных партнёров Т-лимфоцит убивает клетку-мишень

- В-лимфоциты иммунной памяти - долгоживущие рециркулирующие малые лимфоциты. Они не превращаются в плазматические клетки, но сохраняют иммунную «память» об антигене, с которым когда-то контактировали, за счёт продолжающейся экспрессии рецептора для антигена. Клетки памяти активируются при повторном распознавании того же антигена. В этом случае В-лимфоциты памяти, при обязательном участии Т-хелперов и ряда других факторов, превращаются в плазматические клетки, обеспечивая быстрый синтез большого количества специфических антител, взаимодействующих с чужеродным антигеном, и развитие эффективного иммунного ответа. • **НК-клетки** (от англ. *Natural Killer* - естественный киллер) - лимфоциты, лишённые характерных для Т- и В-клеток поверхностных CD-маркёров, а также антигенраспознающих рецепторов - TCR (*T Cell Receptor*) или BCR (*B Cell Receptor*). Эти клетки играют важную роль в механизмах врождённого иммунитета (см. главу 3), уничтожают трансформированные, инфицированные вирусами и чужеродные клетки.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

- I. Нарисуйте схему строения лимфоидной системы человека.
- II. Дайте письменный ответ на следующие вопросы:
 1. В чем отличие лимфатических капилляров от кровеносных и какое это имеет значение?
 2. Из чего образуется лимфа?
 3. В чем особенности лимфы, поступающей через лимфатические капилляры из периферических тканей в первичные лимфатические узлы и лимфы, оттекающей от лимфоузла?

III. Посмотрите в микроскопе мазок крови, зарисуйте нейтрофил, эозинофил, моноцит и лимфоцит.

Занятие №2 по теме:

«ИММУНИТЕТ И КОМПОНЕНТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ»

I. Научно-методическое обоснование темы.

Современная иммунология имеет большое значение для решения многих кардинальных задач медико-биологических дисциплин и клинической медицины. С успехами иммунологии связывают решение таких проблем как получение новых высокоэффективных диагностических и лечебных препаратов, преодоление инфекционных заболеваний на принципиально новых подходах (искусственные, генные вакцины), уточнение механизмов наиболее тяжелых заболеваний человека (иммунодефициты, в частности СПИД, аутоиммунные, аллергические заболевания, рак, инфекции и др.). Успехи иммунологии широко используются в клинической практике, поэтому будущему врачу необходимы знания о строении и функционировании иммунной системы в норме и нарушениях ее функций при различных патологических состояниях.

II. Цель деятельности студентов.

Общая цель: изучение темы направлено на формирование компетенций по ФГОС-03 по специальности 060103 – Педиатрия (ОК1, ПК16, ПП19, ПК31, ПК32): формировать способность и готовность использовать на практике методы гуманитарных, естественнонаучных, медико-биологических и клинических наук в различных видах профессиональной и социальной деятельности, формировать умение работать с научной литературой, анализировать информацию, вести поиск, выделять основные положения, делать выводы, развивать личностные качества. Активно использовать современные достижения науки, особенно подчеркивая роль отечественных ученых в разработке данной темы.

Студент должен знать:

- строение иммунной системы,
- особенности функционирования иммунной системы,
- компоненты и функции врожденного и приобретенного иммунитета,
- их особенности и связи

Студент должен уметь:

- осуществлять подсчет клеток в мазке крови.

III. Содержание обучения:

1. Особенности иммунной системы и ее функций.
2. Строение центральных и периферических органов иммунной системы, их функции.
3. Лимфоидная ткань: строение, функции.
4. Характеристика гемопоэтической стволовой клетки.
5. Лимфоцит – как основная структурная единица иммунной системы.
6. Особенности врожденного и приобретенного иммунитета, их взаимосвязь.

IV. Учебно-материальное обеспечение.

1. Наглядные пособия: таблицы, схемы, мультимедийные презентации, видеофильмы, аудиограммы.
2. Учебная медицинская документация (истории болезни, лабораторные исследования, иммунограммы).
3. Технические средства обучения.
4. Литература.

V. Список рекомендуемой литературы.

Основная литература:

1. Хаитов, Р.М. Иммунология: учеб. Для студентов мед. ВУЗов. Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006, 2009, 2011.-311 с.: ил. Гриф УМО. CD-ROM прилагается. Глава 3. Доиммунные механизмы резистентности. С.35-52.
2. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология : учеб. Для студентов мед. ВУЗов и ун-тов/ Р.М.Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г.Сидорович.-3-е изд., перераб. И доп.- М. : Медицина, 2010. – 750 с. : ил. – (Учеб. Лит. Для студентов мед. Вузов и ун-тов).Глава 4. Врожденный иммунитет С.293-400.

Дополнительная литература:

1. Электронная библиотека медицинского вуза «Консультант студента»
www.studmedlib.ru:
2. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 640 с. : ил.

3. Иммунология : практикум : учеб. пособие / [Ковальчук Л. В. и др.]; под ред. Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатъевой, Л. В. Ганковской. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 176 с. : ил.
4. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.
5. Лекции по иммунологии.
6. Методические указания для внеаудиторной работы студентов 5 курса педиатрического факультета по дисциплине "Клиническая иммунология".

VI. БАЗИСНЫЕ РАЗДЕЛЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ: к практическому занятию студент должен повторить:

- Биология: учебник: в 2 т. / под ред. В.Н. Ярыгина. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. – Т. 2. – 560 с.: ил. Радел I, глава 1.5. Приспособление и прогресс, согласованная эволюция. с.58-65, 7.Радел V, глава 14.7. Защита и поддержание целостности организма, постоянства его внутренней среды, оптимальных условий для процессов жизнедеятельности. Эволюция иммунной системы. с. 238-244.
- Сапин М.Р., Билич Г.Л. Анатомия человека: учебник: в 3 т. – изд. 3-е испр., доп. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 496 с.: ил. Органы кроветворения и иммунной системы, с. 246-308.
- Гистология, эмбриология, цитология: учебник / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 6-е изд., перераб.и доп. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 800 с.: ил. Глава 2. Методы исследования в гистологии, эмбриологии, цитологии. с. 20-36. Глава 3. Краткий очерк развития гистологии, эмбриологии, цитологии. с. 37-50.

VII. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Назовите определение понятия «иммунная система».
2. Назовите особенности иммунной системы и ее физиологические функции.
3. Охарактеризуйте строение тимуса, костного мозга, селезенки, лимфатического узла.
4. Перечислите виды лимфоидной ткани.
5. Расскажите об особенностях лимфоидной ткани.
6. Объясните функциональные различия центральных и периферических органов иммунной системы.
7. Назовите клеточные и гуморальные факторы врожденного и приобретенного иммунитета
8. Назовите особенности врожденного и приобретенного иммунитета.
9. Назовите виды стволовых клеток.

10. Назовите морфологические и фенотипические особенности стволовых гемопоэтических клеток.
11. Перечислите и кратко охарактеризуйте этапы развития гемопоэтической клетки.
12. Назовите группы клеток иммунной системы.
13. Какие клетки относятся к истинным иммунокомпетентным? Каковы их отличительные особенности?
14. Расскажите о лимфоците как основном элементе иммунной системы.
15. Охарактеризуйте В-лимфоциты и основные субпопуляции (В1 и В2 клетки).
16. Назовите и охарактеризуйте субпопуляции Т-лимфоцитов.
17. Каковы особенности клеток памяти.
18. Перечислите и охарактеризуйте основные клеточные элементы врожденного иммунитета.
19. Назовите факторы взаимосвязи врожденного и приобретенного иммунитета.
20. Назовите определение иммунологии.

БЛОК ИНФОРМАЦИИ

Иммунная система состоит из различных компонентов - органов, тканей и клеток, отнесённых к этой системе по функциональному критерию (выполнение иммунной защиты организма) и анатомофизиологическому принципу организации (органно-циркуляторный принцип). В иммунной системе выделяют: первичные органы (костный мозг и тимус), вторичные органы (селезёнка, лимфатические узлы, пейеровы бляшки и др.), а также диффузно расположенную лимфоидную ткань - отдельные лимфоидные фолликулы и их скопления. Особо выделяют лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми оболочками (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* - MALT).

Лимфоидная система - совокупность лимфоидных клеток и органов. Часто лимфоидную систему упоминают как анатомический эквивалент и синоним иммунной системы, однако это не вполне верно. Лимфоидная система является лишь частью иммунной системы: по лимфатическим сосудам клетки иммунной системы мигрируют к лимфоидным органам - месту индукции и формирования иммунного ответа. Кроме того, лимфоидную систему не следует путать с лимфатической - системой лимфатических сосудов, по которым происходит циркуляция лимфы в организме. Лимфоидная система тесно связана с кровеносной и эндокринной системами, а также с покровными тканями - слизистыми оболочками и кожей. Названные системы - основные партнёры, на которые в своей работе опирается иммунная система.

Органно-циркуляторный принцип организации иммунной системы. В организме взрослого здорового человека содержится около 10^{13} лимфоцитов, т.е. примерно каждая десятая клетка тела - лимфоцит. Анатомо-физиологически иммунная система организована по органноциркуляторному принципу. Это означает, что лимфоциты не являются строго резидентными клетками, а интенсивно рециркулируют между лимфоидными органами и нелимфоидными тканями через лимфатические сосуды и кровь. Так, через каждый лимфатический узел за 1 ч проходит $\approx 10^9$ лимфоцитов. Миграцию лимфоцитов обуславливают специфические взаимодействия конкретных молекул на мембранах лимфоцитов и клеток эндотелия стенки сосудов [такие молекулы называют адгезинами, селектинами, интегринами, хоминг-рецепторами (от англ. *home* - дом, место прописки лимфоцита)]. В результате каждый орган обладает характерным набором популяций лимфоцитов и их клеток-партнёров по иммунному ответу.

Состав иммунной системы. По типу организации выделяют различные органы и ткани иммунной системы (рис. 6).

- **Кроветворный костный мозг** - место локализации стволовых кроветворных клеток (СКК).

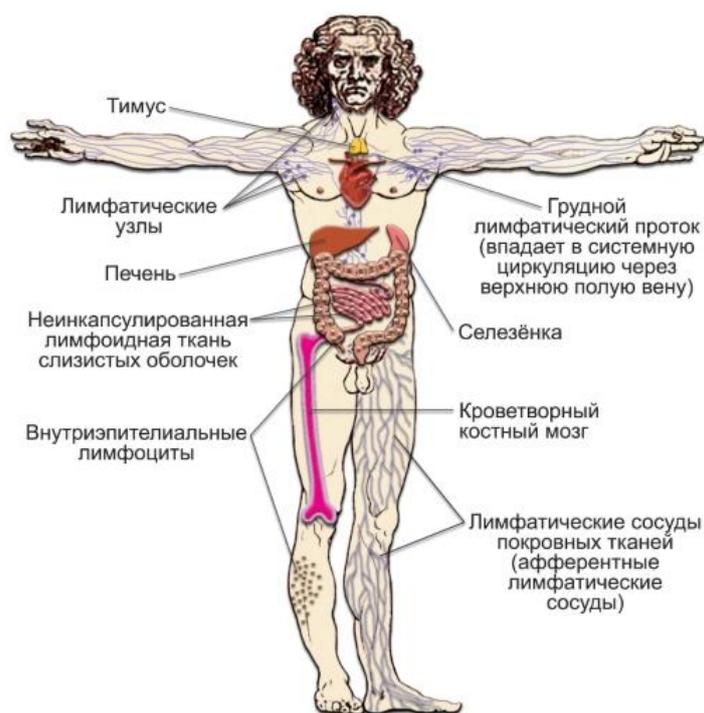


Рис. 6. Компоненты иммунной системы

Инкапсулированные органы: тимус, селезёнка, лимфатические узлы.

- Неинкапсулированная лимфоидная ткань.

- **Лимфоидная ткань слизистых оболочек** (MALT - *Mucosal Associated Lymphoid Tissue*). Независимо от локализации содержит внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки, а также специализированные образования:

◇ лимфоидная ткань, ассоциированная с пищеварительным трактом (GALT - *Gut-Associated Lymphoid Tissue*). В ней выделяют миндалины, аппендикс, пейеровы бляшки, *lamina propria* («собственная пластинка») кишечника, отдельные лимфоидные фолликулы и их группы;

◇ лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами и бронхиолами (BALT - *Bronchus-Associated Lymphoid Tissue*);

◇ лимфоидная ткань, ассоциированная с женскими половыми путями (VALT - *Vulvovaginal-Associated Lymphoid Tissue*);

◇ лимфоидная ткань, ассоциированная с носоглоткой (NALT - *Nose-Associated Lymphoid Tissue*).

- Особое место в иммунной системе занимает печень. В ней присутствуют субпопуляции лимфоцитов и других клеток иммунной системы, «обслуживающие» в качестве лимфоидного барьера кровь воротной вены, несущей все всасываемые в кишечнике вещества.

- Лимфоидная подсистема кожи - лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей (SALT - *Skin-Associated Lymphoid Tissue*) - диссеминированные внутриэпителиальные лимфоциты и региональные лимфатические узлы и сосуды лимфодренажа.

• **Периферическая кровь** - транспортно-коммуникационный компонент иммунной системы.

Центральные и периферические органы иммунной системы

• **Центральные органы.** Кроветворный костный мозг и тимус - центральные органы иммунной системы, именно в них начинается миелопоэз и лимфопоэз - дифференцировка моноцитов и лимфоцитов от СКК до зрелой клетки.

- До рождения плода развитие В-лимфоцитов происходит в фетальной печени. После рождения эта функция передаётся костному мозгу.

- В костном мозге проходят полные «курсы» эритропоэза (образование эритроцитов), миелопоэза (образование нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, базофилов), мегакариопоэза (формирование тромбоцитов), а также проходит дифференцировка ДК, НК-клеток и В-лимфоцитов.

- Предшественники Т-лимфоцитов для прохождения лимфопоэза мигрируют из костного мозга в тимус и слизистую оболочку пищеварительного тракта (внетимическое развитие).

• **Периферические органы.** В периферических лимфоидных органах (селезёнка, лимфатические узлы, неинкапсулированная лимфоидная ткань) зрелые наивные лимфоциты контактируют с антигеном и АПК. Если антигенраспознающий рецептор лимфоцита связывает комплементарный антиген в периферическом лимфоидном органе, то лимфоцит вступает на путь дальнейшей дифференцировки в режиме иммунного ответа, т.е. начинает пролиферировать и продуцировать

эффекторные молекулы - цитокины, перфорин, гранзимы и др. Такую додифференцировку лимфоцитов на периферии называют **иммуногенезом**. В результате иммуногенеза формируются клоны эффекторных лимфоцитов, распознающих антиген и организующих деструкцию как его самого, так и периферических тканей организма, где этот антиген присутствует.

Клетки иммунной системы. В состав иммунной системы входят клетки различного происхождения - мезенхимного, экто- и энтодермального.

- **Клетки мезенхимного генеза.** К ним относят клетки, дифференцировавшиеся из предшественников лимфо/гематопоеза. Разновидности **лимфоцитов** - Т, В и НК, которые в процессе иммунного ответа кооперируются с различными **лейкоцитами** - моноцитами/ макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, базофилами, а также ДК, тучными клетками и эндотелиоцитами сосудов. Даже **эритроциты** вносят свой вклад в реализацию иммунного ответа: транспортируют иммунные комплексы «антиген-антитело-комплемент» в печень и селезенку для фагоцитоза и разрушения.
- **Эпителий.** В состав некоторых лимфоидных органов (тимус, некоторые неинкапсулированные лимфоидные ткани) входят эпителиальные клетки эктодермального и энтодермального происхождения.

Гуморальные факторы. Помимо клеток, «иммунная материя» представлена растворимыми молекулами - гуморальными факторами. Это продукты В-лимфоцитов - антитела (они же иммуноглобулины) и растворимые медиаторы межклеточных взаимодействий - цитокины.

ТИМУС

В тимусе (*thymus*) проходит лимфопозз значительной части Т-лимфоцитов («Т» происходит от слова «*Thymus*»). Тимус состоит из 2 долей, каждая из которых окружена капсулой из соединительной ткани. Перегородки, идущие от капсулы, разделяют тимус на дольки. В каждой дольке тимуса (рис.7) выделяют 2 зоны: по периферии - корковая (*cortex*), в центре - мозговая (*medulla*). Объем органа заполнен эпителиальным каркасом (**эпителий**), в котором располагаются **тимоциты** (незрелые Т-лимфоциты тимуса), **ДК** и **макрофаги**. ДК расположены преимущественно в зоне, переходной между корковой и мозговой. Макрофаги присутствуют во всех зонах.

- **Эпителиальные клетки** своими отростками обхватывают лимфоциты тимуса (тимоциты), поэтому их называют «*nurse cells*» (клетки-«сиделки» или клетки-«няньки»). Эти клетки не только поддерживают развивающиеся тимоциты, но также продуцируют цитокины ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-7, LIF, GM-CSF и экспрессируют молекулы адгезии LFA-3 и ICAM-1, комплементарные молекулам адгезии на поверхности тимоцитов (CD2 и LFA-1).

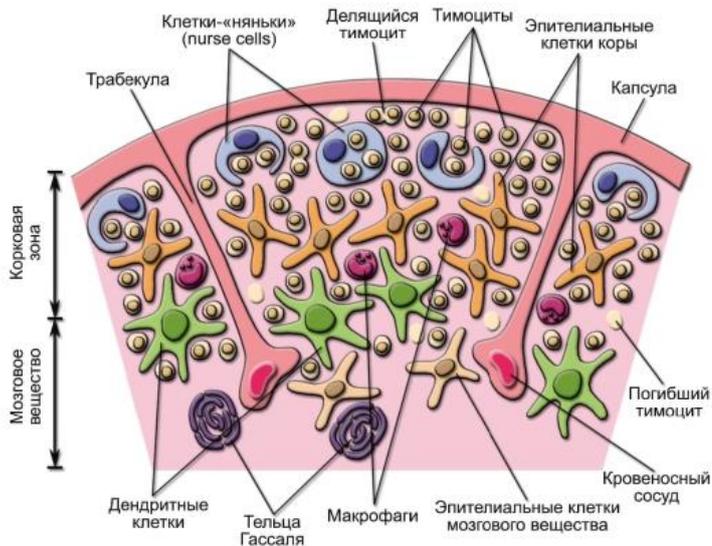


Рис.7. Строение долики тимуса

В мозговой зоне долек расположены плотные образования из скрученных эпителиальных клеток - **тельца Гассалья** (тельца тимуса) - места компактного скопления дегенерирующих эпителиальных клеток.

Тимоциты дифференцируются из костномозговых СКК. Из тимоцитов в процессе дифференцировки образуются Т-лимфоциты, способные распознавать антигены в комплексе с МНС. Однако большинство Т-лимфоцитов либо не сможет обладать этим свойством, либо будет распознавать аутоантигены. Для предотвращения выхода таких клеток на периферию в тимусе инициируется их элиминация путем индукции апоптоза. Таким образом, в норме в циркуляцию из тимуса выходят только клетки, способные распознавать антигены в комплексе со «своими» МНС, но при этом не индуцирующие развитие аутоиммунных реакций.

- **Гематотимический барьер.** Тимус сильно васкуляризован. Стенки капилляров и венул образуют гематотимический барьер на входе в тимус и, возможно, на выходе из него. Зрелые лимфоциты выходят из тимуса либо свободно, так как каждая доляка имеет эфферентный лимфатический сосуд, выносящий лимфу в лимфатические узлы средостения, либо путём экстравазации через стенку посткапиллярных венул с высоким эндотелием в корково-мозговой области и/или через стенку обычных кровеносных капилляров.

- **Возрастные изменения.** К моменту рождения тимус полностью сформирован. Он густо заселён тимоцитами в течение всего детства и до момента полового созревания. После пубертата тимус начинает уменьшаться в размерах. Тимэктомия у взрослых не приводит к серьёзным нарушениям иммунитета, поскольку в детстве и подростковом возрасте создаётся необходимый и достаточный пул периферических Т-лимфоцитов на всю оставшуюся жизнь.

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Лимфатические узлы (рис.8) - множественные, симметрично расположенные, инкапсулированные периферические лимфоидные органы бобовидной формы, размером от 0,5 до 1,5 см в длину (при отсутствии воспаления). Лимфатические узлы через афферентные (приносящие) лимфатические сосуды (их несколько на каждый узел) дренируют тка невую жидкость. Таким образом, лимфатические узлы - «таможня» для всех веществ, в том числе для антигенов.

Из анатомических ворот узла вместе с артерией и веной выходит единственный эфферентный (выносящий) сосуд. В итоге лимфа попадает в грудной лимфатический проток. Паренхима лимфатического узла состоит из Т-клеточной, В-клеточной зон и мозговых тяжей.

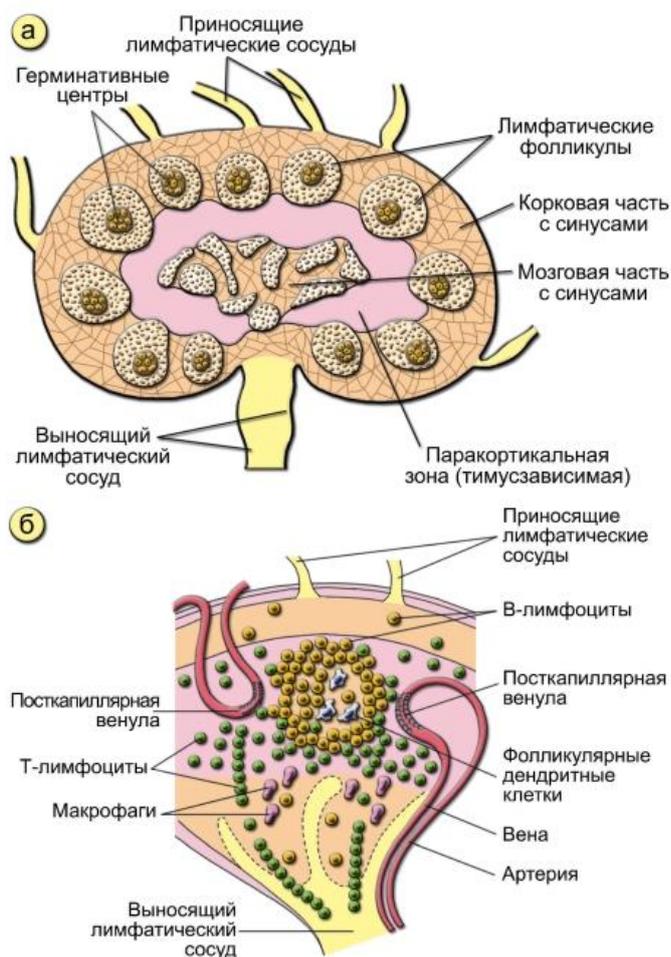


Рис.8. Строение лимфатического узла мыши: а - корковая и мозговая части. В корковой части расположены лимфатические фолликулы, от которых в мозговую часть отходят мозговые тяжи; б - распределение Т- и В-лимфоцитов. Тимусзависимая зона выделена розовым цветом, тимуснезависимая зона - жёлтым. Т-лимфоциты поступают в паренхиму узла из посткапиллярных венул и вступают в контакт с фолликулярными дендритными клетками и В-лимфоцитами.

- **В-клеточная зона.** Кортикальное вещество разделено соединительнотканнми трабекулами на радиальные секторы и содержит лимфоидные фолликулы, это В-лимфоцитарная зона. Строма фолликулов содержит фолликулярные дендритные клетки (ФДК), формирующие особое микроокружение, в котором происходит уникальный для В-лимфоцитов процесс соматического гипермутагенеза переменных сегментов генов иммуноглобулинов и отбор наиболее аффинных вариантов антител («созревание аффинности антител»). Лимфоидные фолликулы проходят 3 стадии развития. **Первичный фолликул** - мелкий фолликул, содержащий наивные В-лимфоциты. После того как В-лимфоциты вступают в иммуногенез, в лимфоидном фолликуле появляется **герминативный (зародышевый) центр**, содержащий интенсивно пролиферирующие В-клетки (это происходит примерно через 4-5 дней после активной иммунизации). Это **вторичный фолликул**. По завершении иммуногенеза лимфоидный фолликул существенно уменьшается в размере.
- **Т-клеточная зона.** В паракортикальной (Т-зависимой) зоне лимфатического узла расположены Т-лимфоциты и интердигитальные ДК (они отличаются от ФДК) костномозгового происхождения, которые презентуют антигены Т-лимфоцитам. Через стенку посткапиллярных венул с высоким эндотелием происходит миграция лимфоцитов из крови в лимфатический узел.
- **Мозговые тяжи.** Под паракортикальной зоной расположены содержащие макрофаги мозговые тяжи. При активном иммунном ответе в этих тяжах можно видеть множество зрелых В-лимфоцитов - плазматические клетки. Тяжи впадают в синус мозгового вещества, из которого выходит эфферентный лимфатический сосуд

СЕЛЕЗЁНКА

Селезёнка - относительно большой непарный орган массой около 150 г. Лимфоидная ткань селезёнки - **белая пульпа**. Селезёнка - лимфоцитарная «таможня» для антигенов, попавших в кровь. Лимфоциты селезёнки накапливаются вокруг артериол в виде так называемых периартериоллярных муфт (рис.9).

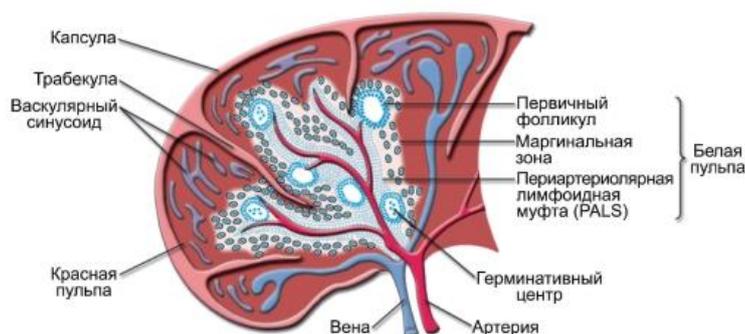


Рис.9 . Селезёнка человека.

Тимусзависимая и тимуснезависимая зоны селезёнки. Скопление Т-лимфоцитов (зелёные клетки) вокруг артерий, вышедших из трабекул, образует тимусзависимую зону. Лимфатический фолликул и окружающая его лимфоидная ткань белой пульпы формируют тимуснезависимую зону. Так же как и в фолликулах лимфатических узлов, здесь присутствуют В-лимфоциты (жёлтые клетки) и фолликулярные дендритные клетки. Вторичный фолликул содержит герминативный центр с быстро делящимися В-лимфоцитами, окружёнными кольцом малых покоящихся лимфоцитов (мантией). Т-зависимая зона муфты непосредственно окружает артериолу. В-клеточные фолликулы расположены ближе к краю муфты. Артериолы селезёнки впадают в синусоиды (это уже **красная пульпа**). Синусоиды заканчиваются венулами, собирающимися в селезёночную вену, несущую кровь в воротную вену печени. Красную и белую пульпу разделяет диффузная маргинальная зона, населенная особой популяцией В-лимфоцитов (В-клетки маргинальной зоны) и особыми макрофагами. Клетки маргинальной зоны являются важным связующим звеном между врождённым и приобретённым иммунитетом. Здесь происходит самый первый контакт организованной лимфоидной ткани с возможными патогенами, циркулирующими в крови.

ПЕЧЕНЬ

Печень выполняет важные иммунные функции, что вытекает из следующих фактов:

- печень - мощный орган лимфопоэза в эмбриональном периоде;
- аллогенные трансплантаты печени отторгаются менее интенсивно, чем другие органы;
- толерантность к вводимым перорально антигенам можно индуцировать только при нормальном физиологическом кровоснабжении печени и не удаётся индуцировать после операции по созданию портокавальных анастомозов;
- печень синтезирует белки острой фазы (СРБ, МВЛ и др.), а также белки системы комплемента;
- в печени содержатся разные субпопуляции лимфоцитов, в том числе уникальные лимфоциты, сочетающие признаки Т- и НК-клеток (НКТ-клетки).

Клеточный состав печени

Гепатоциты формируют паренхиму печени и содержат очень мало молекул МНС-I. Молекулы МНС-II гепатоциты в норме почти не несут, однако их экспрессия может возрастать при заболеваниях печени.

Клетки Купфера - макрофаги печени. Они составляют около 15% от общего числа клеток печени и 80% всех макрофагов организма. Плотность макрофагов выше в перипортальных областях.

Эндотелий синусоидов печени не имеет базальной мембраны - тонкой внеклеточной структуры, состоящей из разных типов коллагенов и других белков. Эндотелиальные клетки формируют монослой с просветами, через которые лимфоциты могут непосредственно контактировать с гепатоцитами. Кроме того, эндотелиальные клетки экспрессируют различные рецепторы-«мусорщики» (*scavenger-рецепторы*).

Лимфоидная система печени, кроме лимфоцитов, содержит анатомический отдел циркуляции лимфы - пространства Диссе. Эти пространства с одной стороны непосредственно контактируют с кровью синусоидов печени, а с другой - с гепатоцитами. Лимфоток в печени значителен - не менее 15-20% всего лимфотока организма.

Звёздчатые клетки (клетки Ито) расположены в пространствах Диссе. Они содержат жировые вакуоли с витамином А, а также характерные для гладкомышечных клеток α -актин и десмин. Звёздчатые клетки могут трансформироваться в миофибробласты.

ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК И КОЖИ

Неинкапсулированная лимфоидная ткань слизистых оболочек представлена глоточным лимфоидным кольцом Пирогова-Вальдейера, пейеровыми бляшками тонкой кишки, лимфоидными фолликулами аппендикса, лимфоидной тканью слизистых оболочек желудка, кишечника, бронхов и бронхиол, органов мочеполовой системы и других слизистых оболочек.

Пейеровы бляшки (рис.10) - групповые лимфатические фолликулы, расположенные в *lamina propria* тонкой кишки. Фолликулы, точнее Т-клетки фолликулов, примыкают к кишечному эпителию под так называемыми М-клетками («М» от *Membranous*, эти клетки не имеют микроворсинок), являющимися «входными воротами» пейеровой бляшки. Основная масса лимфоцитов расположена в В-клеточных фолликулах с зародышевыми центрами. Т-клеточные зоны окружают фолликул ближе к эпителию. В-лимфоциты составляют 50-70%, Т-лимфоциты - 10-30% всех клеток пейеровой бляшки. Основная функция пейеровых бляшек - поддержание иммуногенеза В-лимфоцитов и их дифференцировка в плазматические клетки, продуцирующие антитела - преимущественно секреторные IgA.

Продукция IgA в слизистой оболочке кишки составляет более 70% общей ежедневной продукции иммуноглобулинов в организме - у взрослого человека около 3 г IgA каждый день. Более 90% всего синтезируемого организмом IgA экскретируется через слизистую оболочку в просвет кишки.

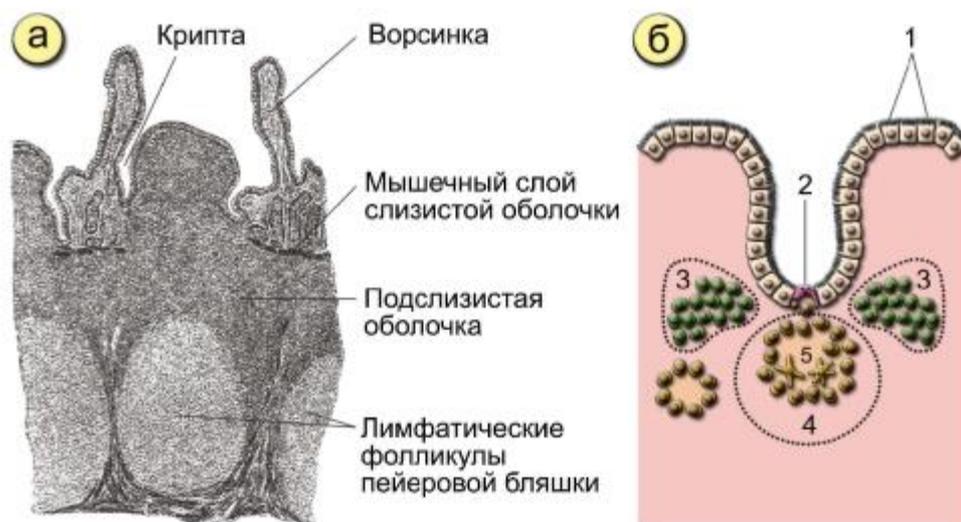


Рис.10. Пейерова бляшка в стенке кишки: а - общий вид; б - упрощённая схема; 1 - энтероциты (эпителий кишки); 2 - М-клетки; 3 - Т-клеточная зона; 4 - В-клеточная зона; 5 - фолликул. Масштаб между структурами не выдержан

Внутриэпителиальные лимфоциты. Помимо организованной лимфоидной ткани в слизистых оболочках есть и одиночные внутриэпителиальные Т-лимфоциты, диссеминированные среди эпителиальных клеток. На их поверхности экспрессирована особая молекула, обеспечивающая адгезию этих лимфоцитов к энтероцитам, - интегрин α_E (CD103). Порядка 10-50% внутриэпителиальных лимфоцитов составляют $TCR\gamma\delta^+CD8\alpha^+$ Т-лимфоциты.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Нарисуйте схему строения тимуса, лимфатического узла.
2. Заполните таблицу "Лейкоцитарная формула".

Название	Содержание	
	абсолютное	Относительное
лейкоциты		
нейтрофилы - палочкоядерные		
нейтрофилы - сегментоядерные		
эозинофилы		
базофилы		
лимфоциты		
моноциты		

3. Нарисуйте схему гемопоэза.

Занятие №3 по теме:

АНТИГЕНЫ. ТИПЫ АНТИГЕННОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ. КЛАССЫ АНТИГЕНОВ МНС, ИХ РОЛЬ

I. Научно-методическое обоснование темы.

Учение об антигене – один из ключевых разделов общей иммунологии. Врожденный и адаптивный иммунный ответ занимает важное место в разделе теоретической иммунологии. Нормальный иммунный ответ обеспечивает иммунологический гомеостаз и защиту организма от чужеродных агентов. Иммуногенетика – одно из важнейших направлений современной иммунологии, изучающее генетический контроль иммунного ответа. Основной структурой, ответственной за этот контроль, является главный комплекс гистосовместимости. Знание системы гистосовместимости необходимо не только в трансплантологии, но и в понимании регуляции иммунного ответа, так и взаимодействия клеток при иммунном ответе. Определение HLA-антигенов используется в судебной медицине, популяционно-генетических исследованиях и в изучении генетической предрасположенности к заболеваниям.

II. Цель деятельности студентов.

Общая цель: изучение темы направлено на формирование компетенций по ФГОС-03 по специальности 060103 – Педиатрия (ОК1, ПК16, ПП19, ПК31, ПК32): формировать способность и готовность использовать на практике методы гуманитарных, естественнонаучных, медико-биологических и клинических наук в различных видах профессиональной и социальной деятельности, формировать умение работать с научной литературой, анализировать информацию, вести поиск, выделять основные положения, делать выводы, развивать личностные качества. Активно использовать современные достижения науки, особенно подчеркивая роль отечественных ученых в разработке данной темы.

Студент должен знать:

- Определение антигена
- Основные свойства антигенов
- Строение и функции главного комплекса (HLA-системы) гистосовместимости
- Роль ГКС в иммунном ответе
- HLA антигены I, II классов и их роль в межклеточных взаимодействиях.
- Понятия генотипа, фенотипа, гаплотипа.
- Значение HLA- типирования в медицине.
- Взаимосвязь HLA-антигенов и ряда заболеваний человека.

Студент должен уметь:

- Применить полученные знания по иммуногенетике в клинической практике.

III. Содержание обучения:

1. Понятие о генах и антигенах гистосовместимости. HLA система человека. Номенклатура, генная организация (гены классов I, II, III).
2. Строение и функции HLA системы.
3. Характеристика генов и антигенов HLA I, II и III классов.
4. Роль HLA-системы в реакциях иммунитета.
5. Механизмы связи HLA с болезнями человека.
6. Методы типирования HLA- антигенов.
7. HLA и заболевания человека, механизмы ассоциации.

IV. Учебно-материальное обеспечение.

1. Наглядные пособия: таблицы, схемы, мультимедийные презентации, видеофильмы, аудиограммы.
2. Учебная медицинская документация (истории болезни, лабораторные исследования, иммунограммы).
3. Технические средства обучения.
4. Литература.

V. Список рекомендуемой литературы.

Основная литература:

1. Хаитов, Р.М. Иммунология: учеб. Для студентов мед. ВУЗов. Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006, 2009, 2011.-311 с.: ил. Гриф УМО. CD-ROM прилагается. Глава 3. Доиммунные механизмы резистентности. С.35-52.
2. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология : учеб. Для студентов мед. ВУЗов и ун-тов/ Р.М.Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г.Сидорович.-3-е изд., перераб. И доп.- М. : Медицина, 2010. – 750 с. : ил. – (Учеб. Лит. Для студентов мед. Вузов и ун-тов).Глава 4. Врожденный иммунитет С.293-400.

Дополнительная литература:

1. Электронная библиотека медицинского вуза «Консультант студента» www.studmedlib.ru:
2. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 640 с. : ил.

3. Иммунология : практикум : учеб. пособие / [Ковальчук Л. В. и др.]; под ред. Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатъевой, Л. В. Ганковской. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 176 с. : ил.
4. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с. : ил.
5. Лекции по иммунологии.
6. Методические указания для внеаудиторной работы студентов 5 курса педиатрического факультета по дисциплине "Клиническая иммунология".

VI. БАЗИСНЫЕ РАЗДЕЛЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ: к практическому занятию студент должен повторить:

- Биология: учебник: в 2 т. / под ред. В.Н. Ярыгина. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. – Т. 1. – 710 с.: ил. Радел III, глава 5.2.2.3. Цитогенетический метод генетического анализа человека. с. 379-390; 5.2.2.5. Биохимический подход в генетическом анализе человека. с. 392; 5.2.2.6. Иммунохимический подход в генетическом анализе человека. с. 392.
- Сапин М.Р., Билич Г.Л. Анатомия человека: учебник: в 3 т. – изд. 3-е испр., доп. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 496 с.: ил. Органы кроветворения и иммунной системы, с. 246-308.
- Гистология, эмбриология, цитология: учебник / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 6-е изд., перераб.и доп. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 800 с.: ил. Глава 2. Методы исследования в гистологии, эмбриологии, цитологии. с.20-36. Глава 3. Краткий очерк развития иистологии, эмбриологии, цитологии. с.37-50.

VII. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Дайте определение антигена.
2. Охарактеризуйте основные свойства антигена.
3. Назовите особенности HLA системы и ее строение.
4. Охарактеризуйте гены и антигены HLA I, II и III классов.
5. Назовите функции HLA системы, обеспечивающие регуляцию иммунного ответа.
6. Какова роль клеток доиммунного воспаления (врожденного иммунитета) в инициации иммунного ответа.
7. Иммунный ответ: определение, стадии развития.
8. Охарактеризуйте понятие процессинг антигена. Что такое феномен двойного распознавания?

БЛОК ИНФОРМАЦИИ

Самое простое и по сути точное определение антигена — это определение его как некоего вещества, которое по своей химической природе способно связать какие-либо антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов — Т или В. Тем не менее оно недостаточно удовлетворяет прикладным интересам биологов, иммунологов и врачей разных специальностей. Чтобы лимфоциты имели возможность что-либо распознавать во внутренней среде, человек сначала должен нечто *ввести* в организм или констатировать самопроизвольное попадание этого нечто в организм. Процедура введения антигена в организм называется *иммунизацией*: в патологическом аспекте аллергологи иммунизацию называют сенсibilизацией. Ту форму вещества, которую вводят в организм с целью индукции иммунного ответа, иммуногеном или тоже антигеном. Таким образом, *в прикладном смысле антигенами называют вещества или те формы веществ, которые при введении во внутреннюю среду организма способны индуцировать иммунный ответ в виде выработки специфических антител и/или иммунных Т-лимфоцитов.*

Антиген — любая молекула (соединения разной химической природы: пептиды, углеводы, полифосфаты, стероиды), которая потенциально может быть распознана иммунной системой организма как чужеродная («не своя»). Таким образом, антиген — молекула, несущая признаки генетически чужеродной информации. В качестве синонима применяют также термин «иммуноген», подразумевая, что иммуноген (антиген) способен вызвать ответные реакции иммунной системы, в итоге приводящие к развитию приобретённого иммунитета. Способность вызывать такие ответные реакции (т.е. образование антител и сенсibilизацию — приобретение организмом чувствительности к антигену) присуща не всей молекуле антигена, а только особой её части, которую называют антигенной детерминантой, или эпитопом. У большинства белковых антигенов такую детерминанту образует последовательность из 4-8 аминокислотных остатков, а у полисахаридных антигенов — 3-6 гексозных остатков. Число детерминант у одного вещества может быть различным. Так, у яичного альбумина их не менее 5, у дифтерийного токсина — минимум 80, у тиреоглобулина — более 40. Различают экзогенные (поступающие в организм извне) и эндогенные антигены (аутоантигены — продукты собственных клеток организма), а также антигены, вызывающие аллергические реакции, — аллергены. О разновидностях антигенов см. ниже (Т-зависимые и Т-независимые антигены, суперантигены).

Лейкоцитарные антигены человека (HLA - *Human Leukocyte Antigens*) - гликопротеины, кодируемые генами главного комплекса гистосовместимости - МНС (*Major Histocompatibility Complex*). Они определяют биологическую индивидуальность каждого человека. В иммунной системе эти гликопротеины

выполняют важнейшую функцию: они участвуют в презентации АПК пептидных антигенов Т-лимфоцитам.

ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

HLA-молекулы, кодируемые генами МНС, подразделяют на гликопротеины МНС класса I (HLA-A, HLA-B и HLA-C), представленные на поверхности всех соматических клеток за исключением клеток ворсинчатого трофобласта и эритроцитов, и МНС класса II (HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR), экспрессированные преимущественно на мембране АПК (ДК, активированных макрофагов и В-лимфоцитов), а также на некоторых Т-хелперах.

Соматические клетки в нормальных условиях молекулы МНС-II не экспрессируют. Т-лимфоциты с помощью антигенраспознающих рецепторов способны распознавать антигены только в комплексе с молекулами МНС-I или МНС-II на поверхности клеток **своего** организма - феномен двойного распознавания. Таким образом, природная функция белков МНС - презентация пептидных антигенов Т-лимфоцитам.

Первоначально главный комплекс гистосовместимости (МНС) был открыт в опытах по пересадке органов как некий значительный по размеру комплекс генов, от которых больше, чем от других генов, зависит скорость отторжения трансплантата.

Законы трансплантации, описанные в 1912 г. Георгом Шёне в книге «Гетеропластическая и гомопластическая трансплантация»:

- аллогенные и ксеногенные трансплантаты всегда отторгаются;
- аутологичные (донор и реципиент - один и тот же организм) и сингенные (антигены МНС донора и реципиента одинаковы) трансплантаты приживаются;
- гибриды 1-го поколения - F1 (P1×P2) - не отторгают трансплантаты обеих родительских линий (P1, P2), однако каждая из родительских линий отторгает трансплантат от гибрида (это свидетельствует о кодоминантности в гибридах экспрессии генов, кодирующих продукты, служащие мишенью при отторжении). Кодоминантность означает, что экспрессируются аллели на двух гомологичных хромосомах, т.е. от каждого из родителей:

$AA \times BB \rightarrow AB$, где А и В - аллели, перешедшие к гибриду F1 от родителей (P1 и P2 соответственно).

- При обратном скрещивании (F1 × P1 или F1 × P2) 50% потомства быстро отторгают трансплантат от второй родительской линии (при трансплантации кожного лоскута быстрое отторжение наступает на 8-е сутки). Из этого по законам менделевской генетики следует, что быстрое отторжение контролирует один локус.

Его-то и назвали главным комплексом гистосовместимости. А генетическая формула выглядит так:

$AB \times AA \rightarrow AA, AA, AB, AB$. Гены главного комплекса гистосовместимости

Комплекс МНС весьма значителен по размеру. Он включает около 2000 аллельных вариантов генов. Расположение в геноме локусов комплекса МНС человека схематично изображено на рис. 7-1.

- **МНС-I.** Гены групп *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C* и другие кодируют молекулы МНС класса I.

- **МНС-II.** Гены групп *HLA-DP*, *HLA-DQ* и *HLA-DR* кодируют молекулы МНС класса II.

- **МНС-III.** Термин «МНС-III» обозначает область между МНС-I и МНС-II, где картированы гены, кодирующие некоторые компоненты системы комплемента (*C4a* и *C4b*, *C2*, фактор В), цитокины (ФНО α и лимфотоксин), 21-гидроксилазу (фермент, участвующий в биосинтезе стероидных гормонов) и др.

- **Неклассические гены** не принадлежат ни к одному из классов МНС. Описано 6 таких генов в области расположения генов МНС-I (*E*, *F*, *G*, *H*, *J*, *X*) и 6 - в области МНС-II (*DM*, *DO*, *CLIP*, *TAP*, *LMP*, *LNA*).

Трансмембранные молекулы главного комплекса гистосовместимости

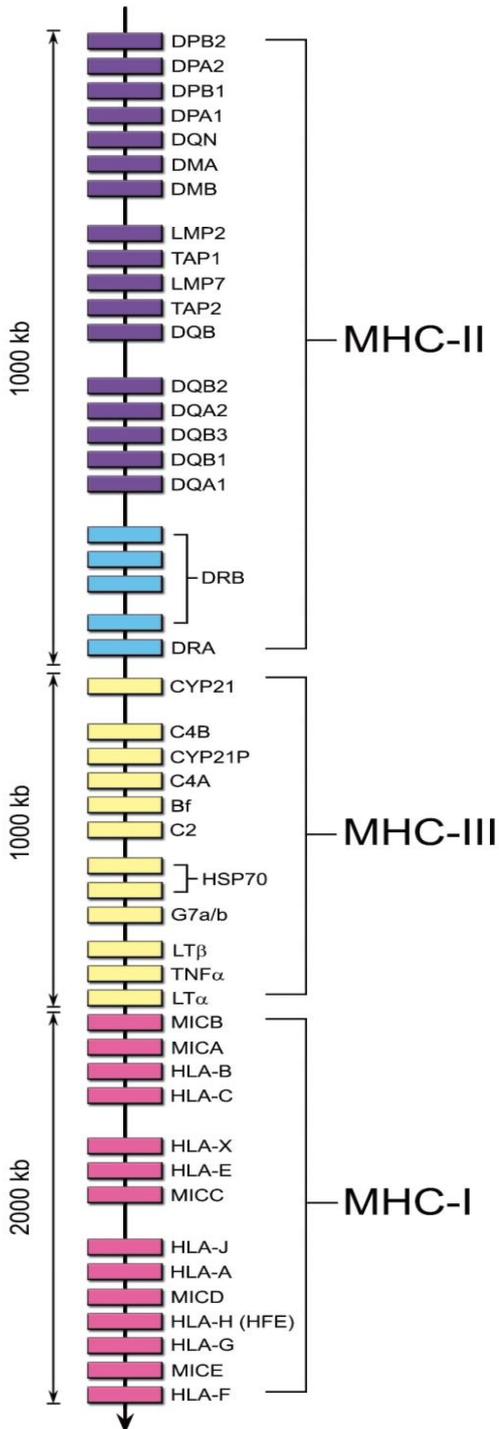
- **Молекула МНС-I** состоит из двух полипептидных цепей - α -цепи и β 2-микроглобулина.

- ✓ α -Цепь состоит примерно из 325 аминокислотных остатков, имеет молекулярную массу около 45 кДа и содержит 3 внеклеточных домена (α 1, α 2, α 3), трансмембранный участок и цитоплазматический участок из 55 аминокислотных остатков. Домены α 1 и α 2 формируют углубление в виде желоба или «корзины» размером 0,25 \times 0,1 \times 0,11 нм для связывания антигенных пептидов длиной 9-11 аминокислот, презентруемых для распознавания Т-лимфоцитам.

- ✓ С внеклеточными α -доменами нековалентно ассоциирована лёгкая полипептидная цепь с молекулярной массой 11,5 кДа, называемая β 2-микроглобулином, которая кодируется геном, расположенным вне комплекса МНС, на хромосоме 15.

- **Молекулы МНС-II** (см. рис.11) - гетеродимеры из двух трансмембранных гликопротеинов: α -цепи (молекулярная масса 34 кДа) и β -цепи (молекулярная масса 29 кДа). Внеклеточная часть каждой цепи имеет 2 домена. Пептидсвязывающую бороздку формируют совместно α 1- и β 1-домены. В отличие от аналогичного углубления в составе гликопротеинов МНС-I, пептидсвязывающая щель МНС-II **открыта** с обеих сторон, что позволяет связывать более длинные пептиды (15-30 аминокислот).

Рис.11. Расположение генов МНС в хромосоме 6 человека



Генетический полиморфизм

Гены комплекса МНС, в отличие от генов TCR и иммуноглобулинов, не подвергаются рекомбинации. Механизм их приспособления к неограниченному множеству потенциальных антигенов заключается в их генетическом полиморфизме (кодминантность, множественность аллелей, естественный отбор).

- **Кодминантность.** Гены МНС кодминантны, т.е. одновременно экспрессируются гены материнской и отцовской хромосом. Генов МНС-I по 3 (*A, B, C*) в каждой из гомологичных хромосом, генов МНС-II - также по 3 (*DP, DQ, DR*). Следовательно, если у матери и отца нет одинаковых аллелей, каждый человек имеет как минимум 12 различных основных аллелей генов МНС.

- **Множественность аллелей.** Полиморфизм классических генов МНС (классов I и II) означает наличие в популяции множества аллелей - вариантов одноимённого гена у разных особей. Для отдельных локусов МНС известно более сотни аллельных вариантов. Каждый аллельный вариант молекулы МНС преимущественно связывает пептиды с определёнными «якорными» аминокислотными остатками.

- **Эволюционный отбор.** Каждая особь потенциально способна развить иммунитет только на те пептиды, которые способны связать

гликопротеины МНС этой особи. Конкретные варианты МНС закрепляются в эволюции естественным отбором, и каждая отдельная особь оказывается приспособленной к региональным видам и штаммам инфекционных микроорганизмов, на защиту от которых шёл отбор МНС у предков.

- **Неклассические гены МНС,** видимо, не полиморфны или не столь полиморфны, как гены МНС классов I и II.

Комплексы антигенный пептид-МНС

Формирование комплексов антигенных пептидов с молекулами МНС разных классов происходит в различных клеточных компартментах.

- **МНС-I** «обслуживают» зону цитозоля, сообщающегося через ядерные поры с содержимым ядра. Здесь происходит фолдинг (принятие правильной конформации) синтезированных белковых молекул. При возникновении ошибок, в том числе и при синтезе вирусных белков, белковые продукты расщепляются в мультипротеазных комплексах (протеосомы). Образующиеся при этом пептиды связываются с молекулами МНС-I. В результате молекулы МНС-I презентируют Т-лимфоцитам пептидные антигены, образующиеся внутри клетки. Именно поэтому **CD8⁺ Т-лимфоциты**, распознающие комплексы антигенов с МНС-I, участвуют в первую очередь в защите от вирусных, а также от внутриклеточных бактериальных инфекционных заболеваний.

- **МНС-II.** Зона «обслуживания» МНС-II связана с внеклеточной средой, а также с клеточными органеллами (аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум, лизосомы, эндосомы и фагосомы). Пептиды, образующиеся в данной зоне, имеют внеклеточное происхождение - это продукты протеолиза белков, захваченных клеткой посредством эндоцитоза. Вновь синтезированные молекулы α - и β -цепей МНС-II с помощью инвариантной полипептидной цепи Ii и кальнексина экспонируются внутрь везикул (эндосом или фаголизосом) и только здесь, связавшись с пептидным антигеном, принимают необходимую конформацию для дальнейшего представления на мембране клетки. Таким образом, молекулы МНС-II презентируют антиген при развитии иммунного ответа на внеклеточные патогены. Главную роль в этом ответе играют **CD4⁺ Т-лимфоциты**, распознающие антиген в комплексе с МНС-II.

Суперантигены

В ходе эволюции патогенные микроорганизмы «научились» синтезировать так называемые суперантигены, способные присоединяться к молекулам МНС-II без процессинга и связываться с V-областью P-цепи TCR. Такое связывание вызывает поликлональную активацию 2-20% периферических CD4⁺ Т-лимфоцитов, что приводит, с одной стороны, к общей интоксикации организма, а с другой - к быстрой гибели активированных Т-лимфоцитов путём апоптоза и, следовательно, к иммунодефициту. Например, клиническая картина пищевых отравлений обусловлена главным образом действием энтеротоксинов стафилококков на Т-лимфоциты. Иммунодефицит при ВИЧ-инфекции также в значительной мере объясняется лимфотоксическим действием суперантигенов ВИЧ.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

1. Нарисуйте схему строения ГКГ человека.
2. Заполните таблицу "Характеристика генов и антигенов HLA системы "

Характеристика	Гены		
	I класса	II класса	III класса
локализация: локусы			
- А			
- В			
- С			
- D/DR			
- BF			
Функции:			
-контроль экспрессии трансплантационных антигенов,			
-регуляция иммунного ответа,			
-связь с генами иммунного ответа,			
-синтез компонентов комплемента, цитокинов (ФНО α , ИЛ-1)			
	Антигены		
	I класса	II класса	III класса
Экспрессия:			
-на всех клетках организма,			
-Т-, В-лимфоцитах, макрофагах, эпителиальных и эндотелиальных клетках			
Функции:			
-взаимодействие между ИКК и др. клетками организма,			
-взаимодействие между ИКК и АПК в иммунном ответе,			
-активация комплемента			

Занятие №4 по теме:

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ. ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ. СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА, ПУТИ АКТИВАЦИИ. ИНТЕРФЕРОНЫ. ФАГОЦИТОЗ И МАКРОФАГИ. ОПСОНИНЫ. АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ. БЕЛКИ ТЕПЛООВОГО ШОКА. ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ. ЦИТОКИНЫ (ИНТЕРФЕРОНЫ, ИНТЕРЛЕЙКИНЫ, ФНО И ДР.)

I. Научно-методическое обоснование темы.

Врожденный иммунитет представляет собой самую раннюю форму защиты организма от патогенных микроорганизмов, эндогенных продуктов тканевой деструкции, являясь первой линией мобилизации иммунной системы в ответ на изменения гомеостаза. Нарушения в естественном иммунитете ведут к развитию различных заболеваний (инфекций, опухолей, аллергии, аутоиммунных и других). Кроме того, врожденный иммунитет у детей характеризуется физиологической недостаточностью ряда факторов, что необходимо знать педиатрам. В связи с чем, знание особенностей функционирования врожденного иммунитета в норме и при патологии необходимо для понимания патогенеза различных заболеваний, их диагностики и лечения.

II. Цель деятельности студентов.

Общая цель: изучение темы направлено на формирование компетенций по ФГОС-03 по специальности 060103 – Педиатрия (ОК1, ПК16, ПП19, ПК31, ПК32): формировать способность и готовность использовать на практике методы гуманитарных, естественнонаучных, медико-биологических и клинических наук в различных видах профессиональной и социальной деятельности, формировать умение работать с научной литературой, анализировать информацию, вести поиск, выделять основные положения, делать выводы, развивать личностные качества. Активно использовать современные достижения науки, особенно подчеркивая роль отечественных ученых в разработке данной темы.

Студент должен знать:

- отличительные особенности врожденного иммунитета,
- функции врожденного иммунитета,
- миелопоэз,
- клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета,
- рецепторные структуры врожденного иммунитета,

- понятие о фагоцитозе, стадиях фагоцитоза,
- понятие о хемотаксисе, характеристику хемокинов и их рецепторов.

Студент должен уметь:

- определять и интерпретировать показатели врожденного иммунитета в иммунограмме.

III. Содержание обучения:

1. Врожденный иммунитет: определение, основные отличительные признаки системы врожденного иммунитета, компоненты и функции врожденного иммунитета.
2. Миелопоэз.
3. Клетки врожденного иммунитета: нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки и базофилы, моноциты и макрофаги, дендритные клетки, эпителиоциты, эндотелиоциты, НК клетки.
4. Рецепторы врожденного иммунитета.
5. Молекулы адгезии.
6. Хемотаксические факторы и хемокины.
7. Фагоцитоз, стадии фагоцитоза.
8. Гуморальные факторы врожденного иммунитета (антимикробные пептиды, система комплемента, белки острой фазы воспаления, биогенные амины, эйкозаноиды, цитокины).

IV. Учебно-материальное обеспечение.

1. Наглядные пособия: таблицы, схемы, мультимедийные презентации, видеофильмы, аудиограммы.
2. Учебная медицинская документация (истории болезни, лабораторные исследования, иммунограммы).
3. Технические средства обучения.
4. Литература.

V. Список рекомендуемой литературы.

Основная литература:

1. Хаитов, Р.М. Иммунология: учеб. Для студентов мед. ВУЗов. Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006, 2009, 2011.-311 с.: ил. Гриф УМО. CD-ROM прилагается. Глава 3. Доиммунные механизмы резистентности. С.35-52.
2. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология : учеб. Для студентов мед. ВУЗов и ун-тов/ Р.М.Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г.Сидорович.-3-е изд.,

перераб. И доп.- М. : Медицина, 2010. – 750 с. : ил. – (Учеб. Лит. Для студентов мед. Вузов и ун-тов).Глава 4. Врожденный иммунитет С.293-400.

Дополнительная литература:

1. Электронная библиотека медицинского вуза «Консультант студента» www.studmedlib.ru:
2. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 640 с. : ил.
3. Иммунология : практикум : учеб. пособие / [Ковальчук Л. В. и др.]; под ред. Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатъевой, Л. В. Ганковской. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 176 с. : ил.
4. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с. : ил.
5. Лекции по иммунологии.
6. Методические указания для внеаудиторной работы студентов 5 курса педиатрического факультета по дисциплине "Клиническая иммунология".

VI. БАЗИСНЫЕ РАЗДЕЛЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ: к практическому занятию студент должен повторить:

- Гистология, эмбриология, цитология: учебник / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 6-е изд., перераб.и доп. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 800 с.: ил. Глава 2. Методы исследования в гистологии, цитологии и эмбриологии. с. 20-36. Глава 7. Кровь и лимфа. Кроветворения. с. 159-179. Глава 14. Система кроветворения и иммунной защиты. с. 450-451.
- Сапин М.Р., Билич Г.Л. Анатомия человека: учебник: в 3 т. – изд. 3-е испр., доп. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 496 с.: ил. Органы кроветворения и иммунной системы, с. 267-276.
- Биология: учебник: в 2 т. / под ред. В.Н. Ярыгина. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. – Т. 2. – 560 с.: ил. Радел V, глава 14.7. Защита и поддержание целостности организма, постоянства его внутренней среды, оптимальных условий для процессов жизнедеятельности. Эволюция иммунной системы. с. 238-244.
- Микробиология, вирусология и иммунология: учеб. для студентов мед. вузов / под ред. В.Н. Царева. – М.: Практическая медицина, 2010. – 581 с.: ил. Радел 7.7. Иммунная система организма.

VII. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Назовите определение врожденного иммунитета.
2. Охарактеризуйте отличительные особенности врожденного иммунитета.

3. Какова роль клеток доиммунного воспаления (врожденного иммунитета) в инициации иммунного ответа.
4. Какие функции реализуются системой врожденного иммунитета?
5. Назовите факторы врожденного иммунитета.
6. Какие основные клеточные элементы врожденного иммунитета Вы знаете?
7. Назовите основные рецепторы и маркеры макрофагов.
8. Назовите функции активированных макрофагов.
9. Расскажите о роли нейтрофилов в реализации врожденного иммунитета.
10. Охарактеризуйте фенотип и функции НК-клеток.
11. Дайте характеристику дендритных клеток.
12. Охарактеризуйте тучные клетки.
13. Дайте характеристику основным рецепторам врожденного иммунитета.
14. Назовите факторы активации клеток врожденного иммунитета.
15. Охарактеризуйте механизмы цитотоксичности нормальных киллеров.
16. Какова роль молекул адгезии (селектины, интегрины, суперсемья Ig) в реализации врожденного иммунитета?
17. Перечислите виды антимикробных пептидов.
18. Дайте определение хемотаксиса.
19. Назовите основные группы хемоаттрактантов.
20. Охарактеризуйте функции хемокинов и их рецепторов.
21. Назовите функции ИЛ-8.
22. Охарактеризуйте стадии хемотаксиса лейкоцитов.
23. Какой механизм врожденного иммунитета является главным при защите от про- и эукариотических патогенов?
24. Дайте определение фагоцитоза и охарактеризуйте его этапы.
25. Назовите классификацию и охарактеризуйте механизмы бактерицидности фагоцитов.
26. Назовите гуморальные факторы врожденного иммунитета.
27. Какие пути активации системы комплемента Вы знаете?
28. Назовите факторы активации системы комплемента.
29. Охарактеризуйте белки острой фазы воспаления.
30. Что такое биогенные амины?
31. Дайте характеристику дефензинов.
32. Охарактеризуйте эйкозаноиды.

БЛОК ИНФОРМАЦИИ

Врождённый иммунитет - наиболее ранний защитный механизм как в эволюционном плане (он существует практически у всех многоклеточных), так и по времени ответа, развивающегося в первые часы и дни после проникновения

чужеродного материала во внутреннюю среду, т.е. задолго до развития адаптивной иммунной реакции. Значительную часть патогенов инактивируют именно врождённые механизмы иммунитета, не доводя процесс до развития иммунного ответа с участием лимфоцитов. И только если механизмы врождённого иммунитета не справляются с проникающими в организм патогенами, в «игру» включаются лимфоциты. При этом адаптивный иммунный ответ невозможен без вовлечения механизмов врождённого иммунитета. Кроме того, врождённый иммунитет играет главную роль в удалении апоптотических и некротических клеток и реконструировании повреждённых органов. В механизмах врождённой защиты организма важнейшую роль играют первичные рецепторы для патогенов, система комплемента, фагоцитоз, эндогенные пептиды-антибиотики и факторы защиты от вирусов - интерфероны. Функции врождённого иммунитета схематично представлены на рис.12.

РЕЦЕПТОРЫ РАСПОЗНАВАНИЯ «ЧУЖОГО»

На поверхности микроорганизмов присутствуют **повторяющиеся молекулярные углеводные и липидные структуры**, которые в подавляющем большинстве случаев отсутствуют на клетках организма хозяина. Особые рецепторы, распознающие этот «узор» на поверхности патогена, - PRR (*Pattern Recognition Receptors* - паттернраспознающие рецепторы) - позволяют клеткам врождённого иммунитета обнаруживать микробные клетки. В зависимости от локализации выделяют растворимые и мембранные формы PRR.

• **Циркулирующие (растворимые) рецепторы** для патогенов - белки сыворотки крови, синтезируемые печенью: липополисахаридсвязывающий белок (LBP - *Lipopolysaccharide Binding Protein*), компонент системы комплемента C1q и белки острой фазы MBL и С-реактивный белок (СРБ). Они непосредственно связывают микробные продукты в жидких средах организма и обеспечивают возможность их поглощения фагоцитами, т.е. являются опсонинами (от греч. *opsonēin* - делающий вкусным). Кроме того, некоторые из них активируют систему комплемента.

- **СРБ**, связывая фосфорилхолин клеточных стенок ряда бактерий и одноклеточных грибов, опсонизирует их и активирует систему комплемента по классическому пути.

- **MBL** принадлежит к семейству коллектинов. Имея сродство к остаткам маннозы, экспонированным на поверхности многих микробных клеток, MBL запускает лектиновый путь активации комплемента.



Рис. 12. Функции врождённого иммунитета. Обозначения: PAMP (*PathogenAssociated Molecular Patterns*) - молекулярные структуры микроорганизмов, HSP (*Heat Shock Proteins*) - белки теплового шока, TLR (*Toll-Like Receptors*), NLR (*NOD-Like Receptors*), RLR (*RIG-Like Receptors*) - клеточные рецепторы

- Белки сурфактанта лёгких - **SP-A** и **SP-D** принадлежат к тому же молекулярному семейству коллектинов, что и MBL. Они, вероятно, имеют значение в опсонизации (связывании антител с клеточной стенкой микроорганизма) лёгочного патогена - одноклеточного грибка *Pneumocystis carinii*.

• **Мембранные рецепторы.** Эти рецепторы расположены как на наружных, так и на внутренних мембранных структурах клеток.

- **TLR** (*Toll-Like Receptor* - Toll-подобный рецептор; т.е. сходный с Toll-рецептором дрозофилы). Одни из них непосредственно связывают продукты патогенов (рецепторы для маннозы макрофагов, TLR дендритных и других клеток), другие работают совместно с иными рецепторами: например, CD14 молекула на макрофагах связывает комплексы бактериального липополисахарида (ЛПС) с LBP, а TLR-4 вступает во взаимодействие с CD14 и передаёт соответствующий сигнал внутрь клетки. Всего у млекопитающих описано 13 различных вариантов TLR (у человека пока только 10).

• Цитоплазматические рецепторы:

- **NOD-рецепторы** (NOD1 и NOD2) находятся в цитозоле и состоят из трёх доменов: N-концевого CARD-домена, центрального NOD-домена (NOD - *Nucleotide Oligomerization Domain* - домен олигомеризации нуклеотидов) и C-концевого LRR-домена. Различие между этими рецепторами заключается в количестве CARD-доменов. Рецепторы NOD1 и NOD2 распознают мурамилпептиды - вещества, образующиеся после ферментативного гидролиза пептидогликана, входящего в

состав клеточной стенки всех бактерий. NOD1 распознаёт мурамилпептиды с концевой мезодиаминопимелиновой кислотой (meso-DAP), которые образуются только из пептидогликана грамотрицательных бактерий. NOD2 распознаёт мурамилдипептиды (мурамилдипептид и гликозилированный мурамилдипептид) с концевым D-изоглутамином или D-глутаминовой кислотой, являющиеся результатом гидролиза пептидогликана как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Кроме того, NOD2 имеет сродство к мурамилпептидам с концевым L-лизином, которые есть только у грамположительных бактерий.

- RIG-подобные рецепторы (RLR, RIG-Like Receptors): RIG-I (Retinoic acid-Inducible Gene I), MDA5 (Melanoma Differentiation-associated Antigen 5) и LGP2 (Laboratory of Genetics and Physiology 2).

Все три рецептора, кодируемые этими генами, имеют сходную химическую структуру и локализуются в цитозоле. Рецепторы RIG-I и MDA5 распознают вирусную РНК. Роль белка LGP2 пока неясна; возможно, он выполняет роль хеликазы, связываясь с двуцепочечной вирусной РНК, модифицирует её, что облегчает последующее распознавание с помощью RIG-I. RIG-I распознаёт односпиральную РНК с 5-трифосфатом, а также относительно короткие (<2000 пар оснований) двуспиральные РНК. MDA5 различает длинные (>2000 пар оснований) двуспиральные РНК. Таких структур в цитоплазме эукариотической клетки нет. Вклад RIG-I и MDA5 в распознавание конкретных вирусов зависит от того, образуют ли данные микроорганизмы соответствующие формы РНК.

ПРОВЕДЕНИЕ СИГНАЛОВ С TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Все TLR используют одинаковую принципиальную схему передачи активационного сигнала в ядро (рис. 13). После связывания с лигандом рецептор привлекает один или несколько адапторов (MyD88, TIRAP, TRAM, TRIF), которые обеспечивают передачу сигнала с рецептора на каскад серин-треониновых киназ. Последние вызывают активацию факторов транскрипции NF- κ B (*Nuclear Factor of κ -chain B-lymphocytes*), AP-1 (*Activator Protein 1*), IRF3, IRF5 и IRF7 (*Interferon Regulatory Factor*), которые транслоцируются в ядро и индуцируют экспрессию геновмишеней.

Все адапторы содержат TIR-домен и связываются с TIR-доменами TOLL-подобных рецепторов (*Toll/Interleukin-1 Receptor*, так же как рецептора для ИЛ-1) путём гомофильного взаимодействия. Все известные TOLL-подобные рецепторы, за исключением TLR3, передают сигнал через адаптор MyD88 (MyD88-зависимый путь). Связывание MyD88 с TLR1/2/6 и TLR4 происходит при помощи дополнительного адаптора TIRAP, который не требуется в случае TLR5, TLR7 и TLR9. В передаче сигнала с TLR3 адаптор MyD88 не участвует; вместо него используется TRIF (MyD88-независимый путь). TLR4 использует как

MyD88зависимый, так и MyD88-независимый пути передачи сигнала. Однако связывание TLR4 с TRIF происходит при помощи дополнительного адаптора TRAM.

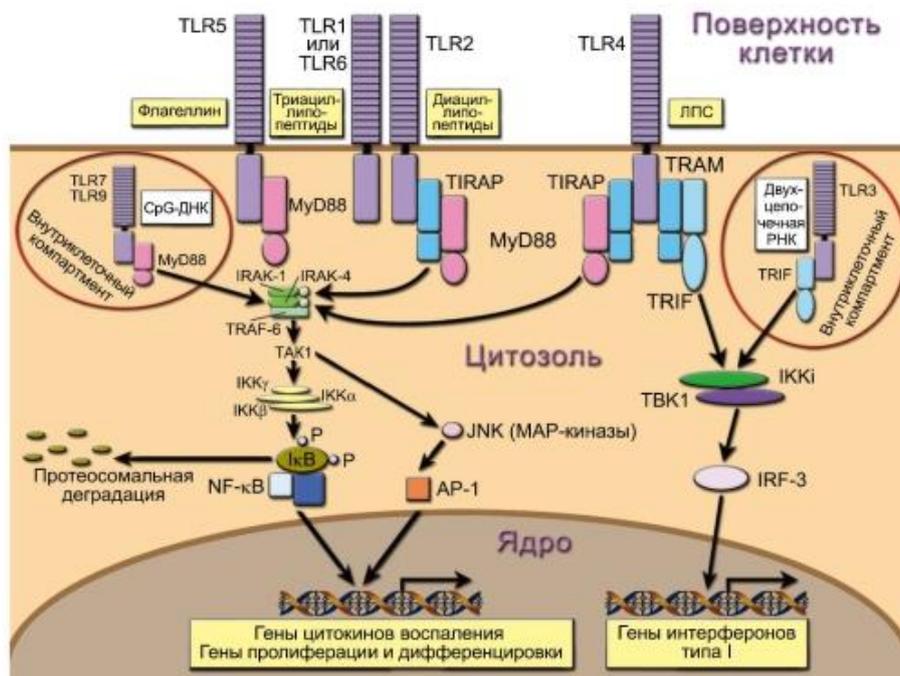


Рис. 13. Пути передачи сигналов с Toll-подобных рецепторов (TLR). Указанные на рисунке TLR3, TLR7, TLR9 - внутриклеточные эндосомальные рецепторы; TLR4 и TLR5 - мономерные рецепторы, встроенные в цитоплазматическую мембрану. Трансмембранные димеры: TLR2 с TLR1 или TLR2 с TLR6. Тип распознаваемого димерами лиганда зависит от их состава

MyD88-зависимый путь. Адаптор MyD88 состоит из N-концевого DD-домена (*Death Domain* - домен смерти) и C-концевого TIR-домена, связанного с рецептором с помощью гомофильного TIR-TIR взаимодействия. MyD88 привлекает киназы IRAK-4 (*Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase-4*) и IRAK-1 через взаимодействие с их аналогичными DD-доменами. Это сопровождается их последовательным фосфорилированием и активацией. После этого IRAK-4 и IRAK-1 отделяются от рецептора и связываются с адаптером TRAF6, который, в свою очередь, привлекает киназу TAK1 и убиквитин-лигазный комплекс (на рис. 1-2 не показан), что приводит к активации TAK1. TAK1 активирует две группы мишеней:

- ИкВ-киназу (IKK), состоящую из субъединиц IKK α , IKK β и IKK γ . В результате фактор транскрипции NF- κ B освобождается от ингибирующего его белка ИкВ и транслоцируется в клеточное ядро;
- каскад митоген-активируемых протеинкиназ (МАР-киназ), способствующий активации факторов транскрипции группы AP-1. Состав AP-1 варьирует и зависит от типа активирующего сигнала. Основные его формы - гомодимеры c-Jun или гетеродимеры c-Jun и c-Fos.

Результатом активации обоих каскадов является индукция экспрессии антимикробных факторов и медиаторов воспаления, в том числе фактора некроза опухолей альфа ФНО α (TNF α), который, воздействуя на клетки аутокринно, вызывает экспрессию дополнительных генов. Кроме того, AP-1 инициирует транскрипцию генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку и регуляцию апоптоза.

MyD88-независимый путь. Передача сигнала происходит через адаптер TRIF или TRIF:TRAM и приводит к активации киназы TBK1, которая, в свою очередь, активирует фактор транскрипции IRF3. Последний индуцирует экспрессию интерферонов I типа, которые, как и ФНО α в MyDSS-зависимом пути, воздействуют на клетки аутокринно и активируют экспрессию дополнительных генов (*interferon response genes*). Активация различных сигнальных путей при стимуляции TLR, вероятно, обеспечивает направленность врождённой иммунной системы на борьбу с тем или иным типом инфекции.

Сравнительная характеристика врождённых и адаптивных механизмов резистентности приведена в табл. 3-1.

Существуют субпопуляции лимфоцитов со свойствами, «промежуточными» между таковыми неклонотипных механизмов врождённого иммунитета и клонотипных лимфоцитов с большим разнообразием рецепторов для антигенов. Они не пролиферируют после связывания антигена (т.е. экспансии клонов не происходит), но в них сразу индуцируется продукция эффекторных молекул. Ответ не слишком специфичен и наступает быстрее, чем «истинно лимфоцитарный», иммунная память не формируется. К таким лимфоцитам можно отнести:

- внутриэпителиальные $\gamma\delta$ T-лимфоциты с перестроенными генами, кодирующими TCR ограниченного разнообразия, связывают лиганды типа белков теплового шока, нетипичные нуклеотиды, фосфолипиды, MHC-IB;
- V1-лимфоциты брюшной и плевральной полостей имеют перестроенные гены, кодирующие BCR ограниченного разнообразия, которые обладают широкой перекрёстной реактивностью с бактериальными антигенами.

Таблица 3-1. Сравнение биологических свойств рецепторов врождённого и адаптивного иммунитета

Свойства	Врождённые рецепторы для патогенов	Антигенраспознающие рецепторы В- и Т-лимфоцитов
Уникальность	Неклональные (одинаковы у всех клеток определённого гистотипа; одинаковы и растворимые рецепторы)	Клональные (у каждого лимфоцита и его клона свой неповторимый рецептор — клонотипные рецепторы)
Геномная последовательность	Кодируются неперестроенными генами «зародышевого генома»	Кодируются генами, претерпевающими соматическую перестройку ДНК в процессе лимфопоэза
Диапазон распознавания	Распознают широкие группы патогенов	Распознают огромное разнообразие (>10 ¹⁰) антигенных эпитопов
Специфичность	Распознают именно «чужое, микробное» (паттерны — образы патогенности), попавшее в организм	Распознают конкретные антигены
Распознаваемые детерминанты	Повторяющиеся структуры углеводов, липидов, двухцепочечной РНК, метилированный CpG-мотив бактериальной ДНК и некоторые другие групповые маркёры патогенов	Разнообразные, преимущественно пептиды
Скорость развития иммунного ответа	После связывания патогена безотлагательно развиваются процессы, направленные на его деструкцию (быстрый ответ)	После распознавания патогена в течение 7 сут и более происходит пролиферация клонов лимфоцитов и синтез антител. Деструктивная фаза иммунного ответа отсрочена
Наступающие биологические последствия		
Гуморально-опосредованные последствия	Развитие локальных сосудистых реакций, управляемых медиаторами дегранулирующих тучных клеток (гистамин, ФНОα) и ферментными каскадами кининовой системы и системы коагуляции; в результате происходит экссудация в ткани белков сыворотки крови, в том числе опсонинов	В-лимфоциты продуцируют специфические антитела, нейтрализующие патогены посредством опсонизации или образования иммунных комплексов

Свойства	Врождённые рецепторы для патогенов	Антигенраспознающие рецепторы В- и Т-лимфоцитов
Клеточно-опосредованные последствия	«Фагоцитоз патогена и его «переваривание»: хемотаксис и очаг воспаления нейтрофилов из крови, затем моноцитов и других лейкоцитов; индукция биосинтеза в нейтрофилах антибактериальных пептидов (дефензинов и др.); биосинтез воспалительных цитокинов, обеспечивающих развитие адаптивного иммунного ответа	Цитотоксические Т-лимфоциты специфически уничтожают инфицированные или изменённые клетки
События при повторном контакте с патогеном	При повторном попадании патогена в организм ответ врождённых иммунных механизмов может быть таким же или ниже, чем предыдущий (в результате «выноса» и израсходования эффекторных систем)	При повторном попадании того же патогена в организм иммунный ответ развивается быстрее и существенно сильнее (феномен иммунной памяти). В ряде случаев возможно развитие пожизненного иммунитета

К категории лимфоцитов с «промежуточными» свойствами относят также НК-лимфоциты, или естественные киллеры.

ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ

Особая субпопуляция лимфоцитов - естественные киллеры (NK-клетки, натуральные киллеры). Они дифференцируются из общей лимфоидной клетки-предшественника и *in vitro* способны спонтанно, т.е. без предварительной иммунизации, убивать некоторые опухолевые, а также инфицированные вирусами клетки. NK-клетки являются большими гранулярными лимфоцитами, не экспрессирующими линейных маркёров Т- и В-клеток (CD3, CD19). В циркулирующей крови нормальные киллеры составляют около 15% всех мононуклеарных клеток, а в тканях локализованы в печени (большинство), красной пульпе селезёнки, слизистых оболочках (особенно репродуктивных органов).

Большинство NK-клеток содержит в цитоплазме азурофильные гранулы, где депонированы цитотоксические белки перфорин, гранзимы и гранулизин.

Главными функциями NK-клеток являются распознавание и элиминация клеток, инфицированных микроорганизмами, изменённых в результате злокачественного роста, либо опсонизированных IgG-антителами, а также синтез цитокинов ИФН γ , ФНО α , GM-CSF, ИЛ-8, ИЛ-5. *In vitro* при культивировании с ИЛ-2 NK-клетки приобретают высокий уровень цитолитической активности по отношению к широкому спектру мишеней, превращаясь в так называемые LAK-клетки.

Общая характеристика NK-клеток представлена на рис. 1-3. Главные маркёры NK-клеток - молекулы CD56 и CD16 (Fc γ RIII). CD16 является рецептором для Fc-фрагмента IgG. На NK-клетках имеются рецепторы для ИЛ-15 - ростового фактора NK-клеток, а также для ИЛ-21 - цитокина, усиливающего их активацию и цитолитическую активность. Важную роль играют молекулы адгезии, обеспечивающие контакт с другими клетками и межклеточным матриксом: VLA-5 способствует прилипанию к фибронектину; CD11a/CD18 и CD11b/CD18 обеспечивают присоединение к молекулам эндотелия ICAM-1 и ICAM-2 соответственно; VLA-4 - к молекуле эндотелия VCAM-I; CD31, молекула гомофильного взаимодействия, ответственна за диапедез (выходение через сосудистую стенку в окружающую ткань) NK-клеток через эпителий; CD2, рецептор для эритроцитов барана, является молекулой адгезии, которая взаимодействует с LFA-3 (CD58) и инициирует взаимодействие NK-клеток с другими лимфоцитами. Помимо CD2, на NK-клетках **человека** выявляются и некоторые другие маркёры T-лимфоцитов, в частности CD7 и гомодимер CD8a, но не CD3 и TCR, что отличает их от NK-лимфоцитов.

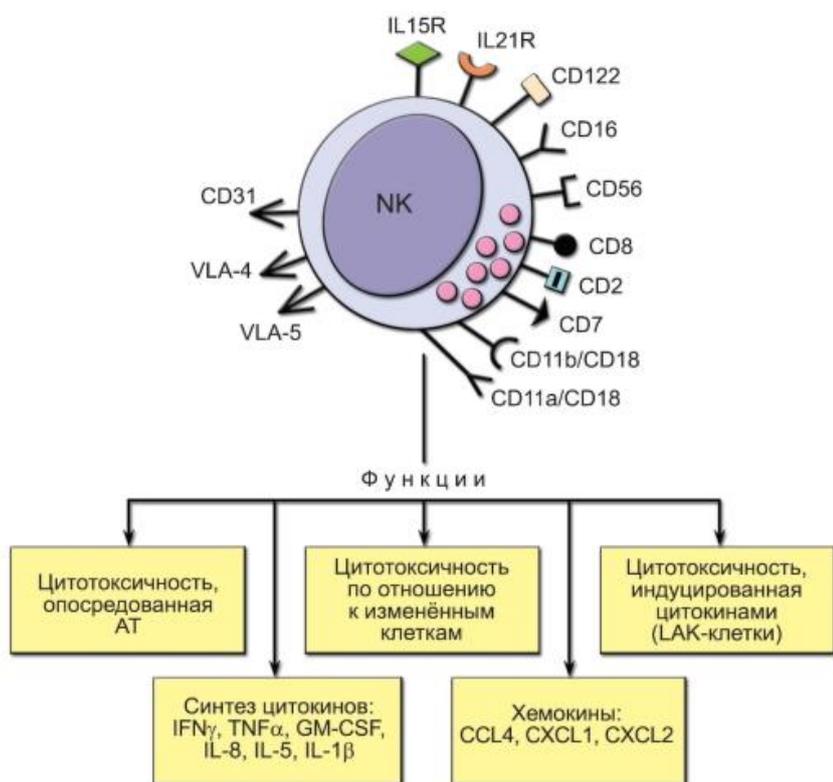


Рис. 14. Общая характеристика NK-клеток. IL15R и IL21R - рецепторы для ИЛ-15 и ИЛ-21 соответственно

• По эффекторным функциям NK-клетки близки к T-лимфоцитам: они проявляют цитотоксическую активность в отношении клеток-мишеней по тому же перфорин-гранзимовому механизму,

что и ЦТЛ (см. рис. 1-4 и рис. 6-4), и продуцируют цитокины - ИФН γ , ФНО, GM-CSF, ИЛ-5, ИЛ-8.

- Отличие естественных киллеров от Т-лимфоцитов состоит в том, что у них отсутствует TCR и они распознают комплекс антиген-МНС иным (не вполне ясным) способом. НК не формируют клетки иммунной памяти.
- На НК-клетках **человека** есть рецепторы, относящиеся к семейству KIR (*Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors*), способные связывать молекулы МНС-I собственных клеток. Однако эти рецепторы не активируют, а ингибируют киллерную функцию нормальных киллеров. Кроме того, на НК-клетках есть такие иммунорецепторы, как Fc γ R, и экспрессирована молекула CD8, имеющая сродство к МНС-I.
- На уровне ДНК гены KIR не перестраиваются, но на уровне первичного транскрипта происходит альтернативный сплайсинг, что обеспечивает определённое разнообразие вариантов этих рецепторов у каждой отдельной НК-клетки. На каждом нормальном киллере экспрессировано более одного варианта KIR.
- *H.G. Ljunggren* и *K. Karre* в 1990 г. сформулировали гипотезу «*missing self*» («отсутствие своего»), согласно которой НК-клетки распознают и убивают клетки своего организма с пониженной или нарушенной экспрессией молекул МНС-I. Поскольку субнормальная экспрессия МНС-I возникает в клетках при патологических процессах, например при вирусной инфекции, опухолевом перерождении, НК-клетки способны убивать инфицированные вирусами или перерождённые клетки собственного организма. Гипотеза «*missing self*» схематично представлена на рис. 15.

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Комплемент - система сывороточных белков и нескольких белков клеточных мембран, выполняющих 3 важные функции: опсонизацию микроорганизмов для дальнейшего их фагоцитоза, инициацию сосудистых реакций воспаления и перфорацию мембран бактериальных и других клеток. **Компоненты комплемента** (табл. 3-2, 3-3) обозначают буквами латинского алфавита С, В и D с добавлением арабской цифры (номер компонента) и дополнительных строчных букв. Компоненты классического пути обозначают латинской буквой «С» и арабскими цифрами (C1, C2 ... C9), для субкомпонентов комплемента и продуктов расщепления к соответствующему обозначению добавляют строчные латинские буквы (C1q, C3b и т.д.). Активированные компоненты выделяют чертой над литерой, инактивированные компоненты - буквой «i» (например, iC3b).

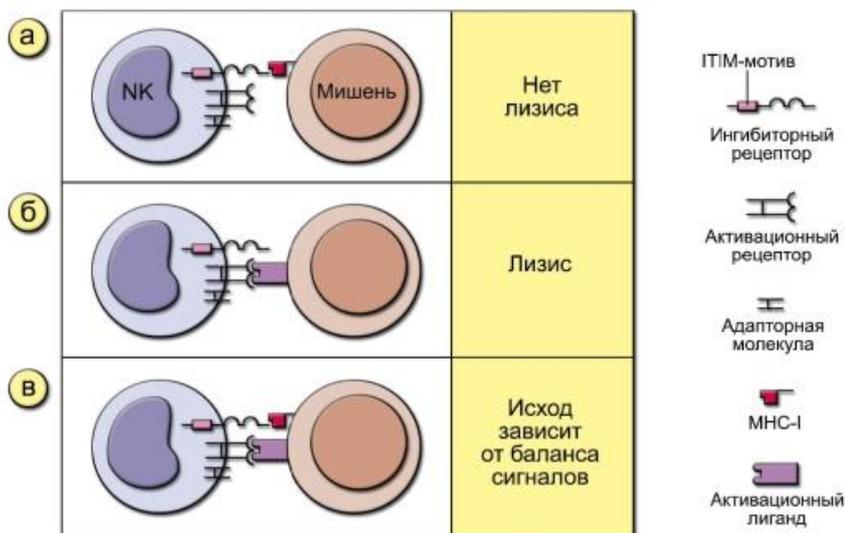


Рис. 15. Гипотеза «missing self» (отсутствие своего). На рисунке представлены три типа взаимодействия NK-клеток с мишенями. На NK-клетках имеется два типа распознающих рецепторов: активационные и ингибиторные. Ингибиторные рецепторы различают молекулы MHC-I и угнетают сигнал от активационных рецепторов, которые, в свою очередь, определяют либо молекулы MHC-I (но с меньшей аффинностью, чем ингибиторные рецепторы), либо MHC-подобные молекулы: а - клетка-мишень не экспрессирует активационных лигандов, и лизиса не происходит; б - клетка-мишень экспрессирует активационные лиганды, но не экспрессирует MHC-I. Такая клетка подвергается лизису; в - клетка-мишень содержит как молекулы MHC-I, так и активационные лиганды. Исход взаимодействия зависит от баланса сигналов, идущих от активационных и ингибиторных рецепторов NK-клеток

- **Активация комплемента** (рис. 16). В норме, когда внутренняя среда организма «стерильна» и патологического распада собственных тканей не происходит, уровень активности системы комплемента невысок. При появлении во внутренней среде микробных продуктов происходит активация системы комплемента. Она может происходить по трём путям: альтернативному, классическому и лектиновому.

- **Альтернативный путь активации.** Его инициируют непосредственно поверхностные молекулы клеток микроорганизмов [факторы альтернативного пути имеют буквенное обозначение: P (пропердин), B и D].

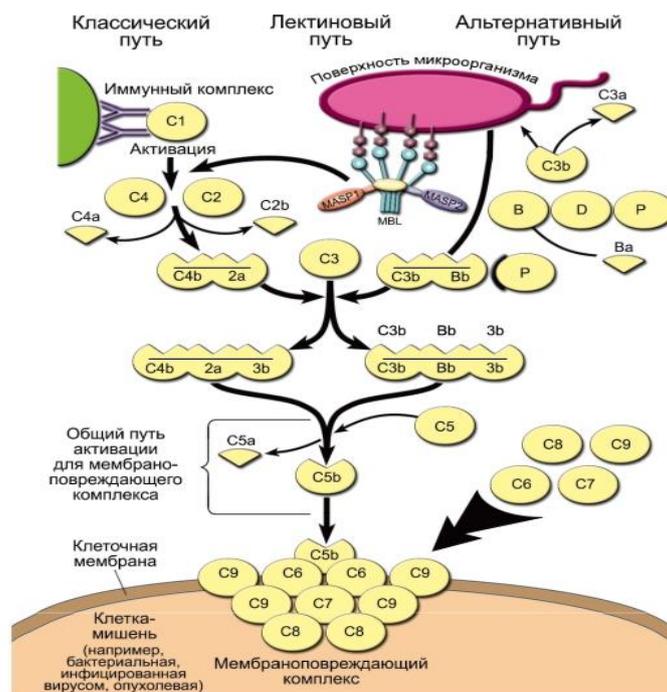


Рис.16. Активация системы комплемента и образование мембраноатакующего комплекса. Пояснения см. в тексте, а также в табл. 3-2, 3-3. Активированные компоненты, согласно международному соглашению, надчёркнуты.

Таблица 3-2. Компоненты системы комплемента

Компонент комплемента	Функции компонента в каскаде комплемента
Активация комплемента	
C1q	Компонент комплекса C1qrs. Взаимодействует с Fc-фрагментами антител иммунных комплексов, что приводит к активации C1r. Классический путь активации
C1r	Компонент комплекса C1qrs. В активированной форме является протеазой, гидролизующей и активирующей C1s. Классический путь активации
C1s	Компонент комплекса C1qrs. В активированной форме обладает активностью протеазы, гидролизующей компоненты C4 и C2. Классический путь активации
C4	Расщепляется с образованием C4a и C4b. C4b адсорбируется на мембранах и принимает участие в конвертировании C3. Классический путь активации
C2	Взаимодействует с C4b и конвертируется при помощи C1s в C2a (протеазный компонент C3/C5-конвертазы). Классический путь активации
C3	Расщепляется конвертазой C4b2a (C3-конвертазой) на анафилатоксин C3a и опсонин C3b. Служит компонентом C5-конвертазы. C3 участвует в каскаде комплемента при активации по всем трём путям
B	Участвует в активации комплемента по альтернативному пути. Фактор B взаимодействует с мембраносвязанным C3b, расщепляется фактором D на Ba и Bb и образует C3-конвертазу — C3bBb
D	Сывороточная протеаза, активирующая фактор B путём его расщепления на Ba и Bb
MBL	Маннозосвязывающий лектин. Участвует в активации комплемента по лектиновому пути. Аналог C1q компонента классического пути, однако, в отличие от него, способен связываться с патогеном напрямую, используя при этом в качестве лигандов остатки маннозы, фукозы и N-ацетилглюкозамина
MASP-1, MASP-2	MBL-ассоциированные сериновые протеазы 1 и 2. Участвуют в активации комплемента по лектиновому пути. Аналоги C1r и C1s классического пути. Образуют комплекс с MBL. MASP-2 расщепляет C4 на C4a и C4b

Компонент комплемента	Функции компонента в каскаде комплемента
Фиколины	Участвуют в активации комплемента по лектиновому пути. Аналоги MBL. Распознают на поверхности патогенов олигосахариды, содержащие апитилированные остатки, но не маннозосодержащие углеводы. Подобно MBL образуют комплекс с MASP-1 и MASP-2. У человека известно 3 фиколина: L, M и H
Мембраноатакующий комплекс	
C5	Расщепляется C5-конвертазой (C2a4b3b или Bb2C3b); C5a является анафилатоксином, C5b связывает C6
C6	C5b6 образует комплекс с C7
C7	Комплексе C5b67 встраивается в клеточную мембрану и связывает C8
C8	Взаимодействует с комплексом C5b67; образует стабильный мембранный комплекс и связывает C9
C9	Комплексе C5b678 полимеризует в мембране 10–16 молекул C9 с образованием поры. Это приводит к лизису клетки
Рецепторы к компонентам комплемента (CR)	
CR1 (CD35)	Рецептор к C3b/C4b. Блокирует образование C3-конвертазы, стимулирует фагоцитоз микроорганизмов, опсонизированных C3b и C4b
CR2 (CD21)	Связывает C3d и iC3b. Активирует В-клетки. Опосредует сорбцию комплемент-содержащих иммунных комплексов; а также служит рецептором для вируса Эпштейна–Барр и ВИЧ
CR3 (CD11b/CD18)	Белок семейства интегринов. Связывает iC3b. Обуславливает адгезию клеток и их экстравазацию. Стимулирует фагоцитоз иммунных комплексов
CR4 (CD11c/CD18)	Белок семейства интегринов. Связывает iC3b. Обуславливает адгезию клеток и их экстравазацию. Стимулирует фагоцитоз иммунных комплексов
C5aR (CD88)	Связывает C5a. Активирует макрофаги, «запускает» дегрануляцию тучных клеток

Таблица 3-3. Основные эффекты белков системы комплемента и фрагментов их расщепления

Компонент комплемента	Биологическая активность белка
C2b	Является прокинином. Расщепляется плазмином с образованием C2-кинина, вазоактивного пептида с кининоподобной активностью. Вызывает расширение сосудов и увеличение проницаемости капилляров
C3a, C4a, C5a	Анафилатоксины (C5a — наиболее сильный), участвуют в индукции высвобождения гистамина, серотонина и других вазоактивных медиаторов из тучных клеток, увеличивают проницаемость капилляров
C3b, iC3b, C4b	Основная функция — иммунная адгезия и опсонизация. Связывают иммунные комплексы с мембранами макрофагов, нейтрофилов (усиление фагоцитоза) и эритроцитов (элиминация комплексов макрофагами селезенки и печени)
C5a	Хемотаксис и хемокинез, привлечение фагоцитирующих клеток в очаг воспаления и усиление их активности
C5b6789 (мембраноатакующий комплекс)	Повреждение мембраны, формирование трансмембранных пор, высвобождение содержимого клетки. Клетки млекопитающих и грамотрицательные бактерии разрушаются в результате осмолитоза. Грамположительные бактерии устойчивы и не лизируются
Ва	Хемотаксис нейтрофилов
Вb	Активация макрофагов, подавление их миграции, а также усиление прилипания и распластывания на поверхности

◇ Из всех белков системы комплемента в сыворотке крови больше всего C3 - его концентрация в норме составляет 1,2 мг/мл. При этом всегда имеется небольшой, но значимый уровень спонтанного расщепления C3 с образованием C3a и C3b. Компонент C3b - опсонин, т.е. он способен ковалентно связываться как с поверхностными молекулами микроорганизмов, так и с рецепторами на фагоцитах.

Кроме того, «осев» на поверхности клеток, C3b связывает фактор В. Тот, в свою очередь, становится субстратом для сывороточной сериновой протеазы - фактора D, который расщепляет его на фрагменты Ba и Bb. C3b и Bb образуют на поверхности микроорганизма активный комплекс, стабилизируемый пропердином (фактор P).

◇ Комплекс C3b/Bb служит C3-конвертазой и значительно повышает уровень расщепления C3 по сравнению со спонтанным. Кроме того, после связывания с C3 он расщепляет C5 до фрагментов C5a и C5b. Малые фрагменты C5a (наиболее сильный) и C3a - анафилатоксины комплемента, т.е. медиаторы воспалительной реакции. Они создают условия для миграции фагоцитов в очаг воспаления, вызывают дегрануляцию тучных клеток, сокращение гладких мышц. C5a также вызывает повышение экспрессии на фагоцитах CR1 и CR3.

◇ С C5b начинается формирование «мембраноатакующего комплекса», вызывающего перфорацию мембраны клеток микроорганизмов и их лизис. Сначала образуется комплекс C5b/C6/ C7, встраивающийся в мембрану клетки. Одна из субъединиц компонента C8 - C8b - присоединяется к комплексу и катализирует полимеризацию 10-16 молекул C9. Этот полимер и формирует неспадающую пору в мембране, имеющую диаметр около 10 нм. В результате клетки становятся неспособными поддерживать осмотический баланс и лизируются.

- **Классический и лектиновый пути** сходны друг с другом и отличаются от альтернативного способом активации C3. Главной C3конвертазой классического и лектинового пути служит комплекс C4b/C2a, в котором протеазной активностью обладает C2a, а C4b ковалентно связывается с поверхностью клеток микроорганизмов. Примечательно, что белок C2 гомологичен фактору В, даже их гены расположены рядом в локусе MHC-III.

◇ При активации по лектиновому пути один из белков острой фазы - MBL - взаимодействует с маннозой на поверхности клеток микроорганизмов, а MBL-ассоциированная сериновая протеаза (MASP - *Mannose-bindingprotein-Associated Serine Protease*) катализирует активационное расщепление C4 и C2.

◇ Сериновой протеазой классического пути служит C1s, одна из субъединиц комплекса C1q₂r₂s₂. Она активируется, когда по крайней мере 2 субъединицы C1q связываются с комплексом антиген-антитело. Таким образом, классический путь активации комплемента связывает врождённый и адаптивный иммунитет.

• **Рецепторы компонентов комплемента.** Известно 5 типов рецепторов для компонентов комплемента (CR - *Complement Receptor*) на различных клетках организма.

- CR1 экспрессирован на макрофагах, нейтрофилах и эритроцитах. Он связывает C3b и C4b и при наличии других стимулов к фагоцитозу (связывания комплексов антиген-антитело через FcγR или при воздействии ИФНγ - продукта

активированных Т-лимфоцитов) оказывает перmissive действие на фагоциты. CR1 эритроцитов через C4b и C3b связывает растворимые иммунные комплексы и доставляет их к макрофагам селезенки и печени, обеспечивая тем самым клиренс крови от иммунных комплексов. При нарушении этого механизма иммунные комплексы выпадают в осадок - прежде всего в базальных мембранах сосудов клубочков почек (CR1 есть и на подоцитах клубочков почек), приводя к развитию гломерулонефрита.

- CR2 В-лимфоцитов связывает продукты деградации C3 - C3d и iC3b. Это в 10 000-100 000 раз увеличивает восприимчивость В-лимфоцита к своему антигену. Эту же мембранную молекулу - CR2 - использует в качестве своего рецептора вирус Эпштейна-Барр - возбудитель инфекционного мононуклеоза.

- CR3 и CR4 также связывают iC3b, который, как и активная форма C3b, служит опсоином. В случае если CR3 уже связался с растворимыми полисахаридами типа бета-глюканов, связывания iC3b с CR3 самого по себе достаточно для стимуляции фагоцитоза.

- C5aR состоит из семи доменов, пенетрирующих мембрану клетки. Такая структура характерна для рецепторов, связанных с G-белками (белки, способные связывать гуаниновые нуклеотиды, в том числе ГТФ).

• **Защита собственных клеток.** Собственные клетки организма защищены от деструктивных воздействий активного комплемента благодаря так называемым регуляторным белкам системы комплемента.

- **C1-ингибитор (C1inh)** разрушает связь C1q с C1r2s2, тем самым ограничивая время, в течение которого C1s катализирует активационное расщепление C4 и C2. Кроме того, C1inh ограничивает спонтанную активацию C1 в плазме крови. При генетическом дефекте *dinh* развивается наследственный ангионевротический отёк. Его патогенез состоит в хронически повышенной спонтанной активации системы комплемента и избыточном накоплении анафилактоинов (C3a и C5a), вызывающих отёки. Заболевание лечат заместительной терапией препаратом *dinh*.

- **C4-связывающий белок - C4BP (C4-Binding Protein)** связывает C4b, предотвращая взаимодействие C4b и C2a.

- **DAF (Decay-Accelerating Factor - фактор, ускоряющий деградацию, CD55)** ингибирует конвертазы классического и альтернативного путей активации комплемента, блокируя формирование мембраноатакующего комплекса.

- **Фактор H (растворимый)** вытесняет фактор В из комплекса с C3b.

- **Фактор I (сывороточная протеаза)** расщепляет C3b на C3dg и iC3b, а C4b - на C4c и C4d.

- **Мембранный кофакторный белок MCP (Membrane Cofactor Protein, CD46)** связывает C3b и C4b, делая их доступными для фактора I.

- **Протектин (CD59)**. Связывается с C5b678 и предотвращает последующее связывание и полимеризацию C9, блокируя тем самым образование мембраноатакующего комплекса. При наследственном дефекте протектина или DAF развивается пароксизмальная ночная гемоглобинурия. У таких больных эпизодически возникают приступы внутрисосудистого лизиса собственных эритроцитов активированным компонентом и происходит экскреция гемоглобина почками.

ФАГОЦИТОЗ

Фагоцитоз - особый процесс поглощения клеткой крупных макромолекулярных комплексов или корпускулярных структур.

«Профессиональные» фагоциты у млекопитающих - два типа дифференцированных клеток - нейтрофилы и макрофаги, которые созревают в костном мозге из СКК и имеют общую промежуточную клетку-предшественник. Сам термин «фагоцитоз» принадлежит И.И. Мечникову, который описал клетки, участвующие в фагоцитозе (нейтрофилы и макрофаги), и основные стадии фагоцитарного процесса: хемотаксис, поглощение, переваривание.

Нейтрофилы составляют значительную часть лейкоцитов периферической крови - 60-70%, или $2,5-7,5 \times 10^9$ клеток в 1 л крови. Нейтрофилы формируются в костном мозге, являясь основным продуктом миелоидного кроветворения. Они покидают костный мозг на предпоследней стадии развития - палочкоядерной форме, или на последней - сегментоядерной. Зрелый нейтрофил циркулирует 8-10 ч и поступает в ткани. Общая продолжительность жизни нейтрофила - 2-3 сут. В норме нейтрофилы не выходят из сосудов в периферические ткани, но они первыми мигрируют (т.е. подвергаются экстравазации) в очаг воспаления за счёт быстрой экспрессии молекул адгезии - VLA-4 (лиганд на эндотелии - VCAM-1) и интегрина CD11b/CD18 (лиганд на эндотелии - ICAM-1). На их наружной мембране выявлены эксклюзивные маркёры - CD66a и CD66d (раково-эмбриональные антигены). На рисунке 17 представлено участие нейтрофилов в фагоцитозе (миграция, поглощение, дегрануляция, внутриклеточный киллинг, деградация, экзоцитоз и апоптоз) и основные процессы, происходящие в этих клетках при активации (хемокинами, цитокинами и микробными веществами, в частности PAMP) - дегрануляция, образование активных форм кислорода и синтез цитокинов и хемокинов. Апоптоз нейтрофилов и их фагоцитоз макрофагами можно рассматривать как важную составную часть воспалительного процесса, так как своевременное их удаление препятствует деструктивному действию их ферментов и различных молекул на окружающие клетки и ткани.

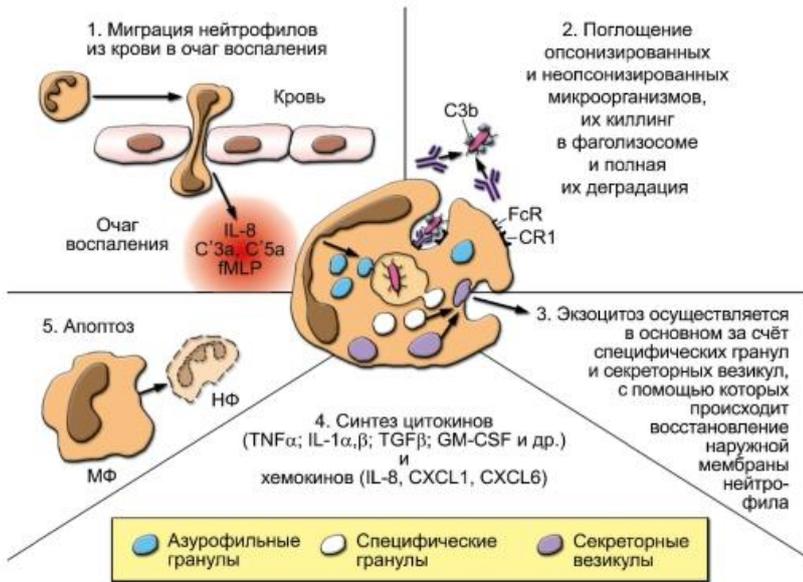


Рис.17. Основные процессы, происходящие в нейтрофилах (НФ) при их активации и фагоцитозе

Моноциты и макрофаги.

Моноциты являются «промежуточной формой», в крови их 5-10% от общего числа лейкоцитов. Их назначение - стать оседлыми макрофагами в тканях (рис. 18). Макрофаги локализируются

в определённых участках лимфоидной ткани: медуллярных тяжах лимфатических узлов, красной и белой пульпы селезёнки. Клетки, производные моноцитов, присутствуют практически во всех нелимфоидных органах: клетки Купфера в печени, микроглия нервной системы, альвеолярные макрофаги, клетки Лангерганса кожи, остеокласты, макрофаги слизистых оболочек и серозных полостей, интерстициальной ткани сердца, поджелудочной железы, мезангиальные клетки почек (на рисунке не показаны). Макрофаги способствуют поддержанию гомеостаза, очищая организм от стареющих и апоптотических клеток, восстанавливая ткани после инфекции и травмы. Макрофаги слизистых оболочек играют ведущую роль в защите организма. Для реализации этой функции они имеют набор распознающих рецепторов, кислородозависимые и кислородонезависимые

механизмы киллинга микроорганизмов

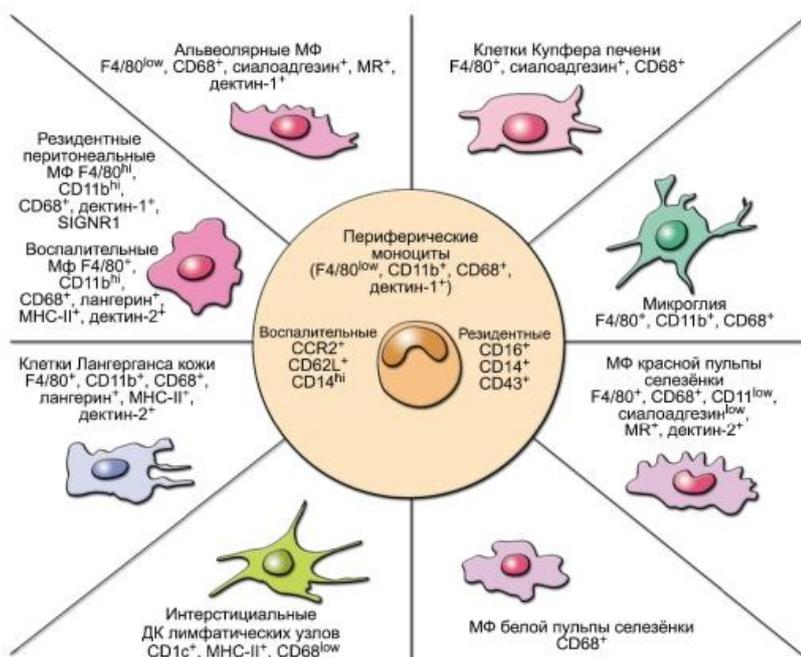


Рис. 18. Гетерогенность клеток, происходящих от моноцитов. Тканевые макрофаги (МФ) и дендритные клетки (ДК) происходят от моноцитов (МН) периферической крови

Существенную роль в защите организма от инфекции играют макрофаги альвеолярные и слизистой оболочки кишечника. Первые «работают» в относительно

бедной опсонинами среде, поэтому они экспрессируют большое количество паттернраспознающих рецепторов, включая скавенджер-рецепторы, маннозные рецепторы, β -глюканспецифические рецепторы, дектин-1 и др. При микробной инфекции в очаг проникновения микробов дополнительно мигрирует большое число воспалительных моноцитов, способных дифференцироваться в различные клеточные линии в зависимости от цитокинового окружения.

Рецепторы мембраны макрофагов

- **CD115 (CSF-1R)** - рецептор для моноцитарного колониестимулирующего фактора (M-CSF). Присутствует также на мембране полипотентной клетки-предшественника гранулоцитов и моноцитов и унипотентного предшественника моноцитов.
- Рецепторы клеточной мембраны макрофагов, участвующие в процессе фагоцитоза.
 - **CD14** - рецептор для комплексов бактериальных ЛПС с белками сыворотки крови, связывающими ЛПС (LBP), а также липоарабиноманнана клеточной стенки микобактерий и липотейхоевой кислоты грамположительных бактерий.
 - Рецепторы для фрагментов фосфолипидных мембран и других компонентов собственных повреждённых и умирающих клеток (**рецепторы-«мусорщики», scavenger receptors**). Таков, например, CD163 - рецептор для «старых» эритроцитов.
 - **Рецептор, связывающий маннозу (Macrophage Mannose Receptor)**. Присутствует на мембране тканевых макрофагов и через маннозосодержащие поверхностные структуры связывает бактерии, вирусы и грибки.
 - **Рецепторы для комплемента - CR3** (интегрин CD11b/CD18) и **CR4** (интегрин CD11c/CD18). Помимо комплемента они связывают и ряд бактериальных продуктов: ЛПС, липофосфогликан *Leishmania*, гемагглютинин из филаментов *Bordetella*, поверхностные структуры дрожжевых клеток *Candida* и грибов *Histoplasma*.
 - **CD64** - рецептор для Fc-фрагментов IgG - Fc γ RI (Fc γ -рецептор первого типа), обеспечивающий фагоцитоз макрофагами иммунных комплексов. Сила связывания Fc γ RI с иммуноглобулинами различных изотипов убывает в ряду: IgG3 > IgG1 > IgG4 > IgG2.
- Рецепторы, осуществляющие взаимодействие с лимфоцитами. Наряду с уже упомянутым CD64 к ним относят:
 - **рецепторы для цитокинов**, вырабатываемых активированными лимфоцитами. Связывание с ИФНу и фактором некроза опухоли (ФНО) активирует макрофаг. Через рецептор для ИЛ-10 макрофаг, напротив, инактивируется;
 - **CD40, B7, МНС-II** - мембранные молекулы для контактов с комплементарными мембранными молекулами лимфоцитов, т.е. для непосредственных межклеточных взаимодействий. У нейтрофилов такие рецепторы отсутствуют.

Последствия фагоцитоза. После того как фагоцит охватывает своей мембраной поглощаемый объект и заключает его в мембранную везикулу, называемую фагосомой, происходят следующие события.

• **Расщепление фагоцитированного материала.** Этот процесс идёт по одинаковым биохимическим механизмам во всех фагоцитах.

- **Лизосомы** - специальные внутриклеточные органеллы, содержащие набор гидролитических ферментов (кислых протеаз и гидролаз) с оптимумом pH порядка 4,0. В клетке лизосомы сливаются с фагосомами в фаголизосому, где и происходят реакции расщепления поглощённого материала.

- **Ферментные системы.** НАДФ-Н-оксидазы, супероксиддисмутаза, NO-синтазы, генерируют активные формы неорганических окислителей, участвующих в деструкции фагоцитированного объекта: пероксид водорода (H_2O_2), супероксид анион (O_2^-), синглетный кислород (1O_2), радикал гидроксила (OH^\cdot), гипохлорид (OCl^-), оксид азота (NO). Активация НАДФ-Н-оксидазы приводит к формированию так называемого «кислородного взрыва» (рис.19). Первичным продуктом «кислородного взрыва» является супероксидный анион O_2^- , который образуется при переносе НАДФ-Н-оксидазой электрона на кислород. Супероксидный анион обладает слабым бактерицидным эффектом и является недолговечным. В результате реакции, катализируемой ферментом супероксиддисмутазой (СОД), из двух молекул супероксидного аниона

формируется перекись водорода.

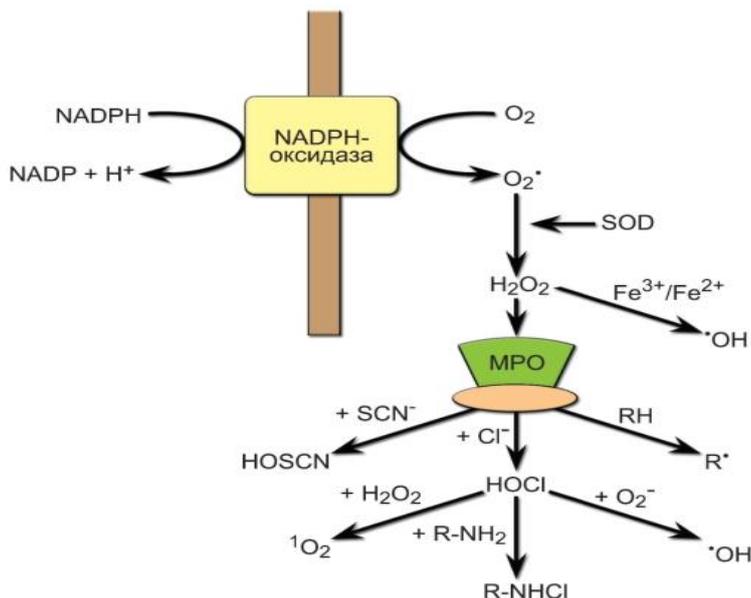


Рис. 19. Образование активных форм кислорода фагоцитами («кислородный взрыв»). Обозначения: НАДФ-оксидаза - НАДФ-Н-оксидаза, NADP – НАДФ обладающая сильным микробицидным эффектом. При окислении хлоридов перекисью водорода в присутствии миелопероксидазы (МПО) образуется мощный цитотоксический агент - гипохлорная кислота HOCl, при её окислении супероксидным радикалом -

гидроксильный радикал OH[·], при окислении гипохлорит-иона перекисью водорода формируется синглетный кислород ¹O₂, который является источником образования другого бактерицидного вещества - озона O₃ (на рис. не показан). При взаимодействии гипохлорной кислоты с аминогруппой формируется микробицидное производное монохлорамина - R-NHCl.

• **Секреция литических ферментов и окислительных радикалов в межклеточное пространство,** где они также оказывают бактерицидное действие,

но при этом поражают и собственные ткани. Нейтрофилы, помимо уже названных веществ, продуцируют и секретируют коллагеназу, катепсин G, желатиназу, эластазу и фосфолипазу A2.

• **Образование и секреция цитокинов.** Макрофаги и нейтрофилы, активированные продуктами микроорганизмов, начинают продуцировать цитокины и другие биологически активные медиаторы, инициирующие воспалительные реакции в очаге проникновения чужеродных агентов, подготавливая возможность развития адаптивного иммунного ответа.

- Макрофаги продуцируют интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12); хемокин ИЛ-8; фактор некроза опухоли α (ФНО α); простагландины; лейкотриен B4 (LTB4); фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ).

- Нейтрофилы продуцируют ФНО α , ИЛ-12, хемокин ИЛ-8, LTB4 и ФАТ.

• **Процессинг и презентация антигена** - образование внутри клеток комплексов из продуктов расщепления фагоцитированного материала с собственными молекулами МНС-II и экспрессия этих комплексов на поверхности клетки для презентации антигенов Т-лимфоцитам. Этот процесс осуществляется АПК: ДК, макрофагами и др.

ЭНДОГЕННЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ - ПРИРОДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

Пептиды, обладающие активностью антибиотиков, обнаружены в клетках многих эукариот - от растений до человека. Они образуются путём процессинга более крупных белков-предшественников и содержат 13-80 аминокислотных остатков. Изучение противомикробных пептидов в настоящее время - это одно из самых новых направлений исследований. В базе данных о пептидах-антибиотиках содержится свыше 1200 наименований.

Выделяют несколько групп пептидов-антибиотиков, из которых для человека важны так называемые дефензины - пептиды, содержащие несколько цистеинов, между которыми сформированы 3 дисульфидные связи. α -Дефензины содержатся в гранулах нейтрофилов. Синтез β -дефензинов происходит в клетках покровных тканей - эпителия дыхательных путей и пищеварительного тракта (рис.20).

Главными источниками α -дефензинов I-IV типов являются нейтрофилы и макрофаги, α -дефензинов V-VI типов - клетки Пеннета кишечника; β -дефензинов - эндотелиоциты и кератиноциты. Дефензины являются многофункциональными агентами, играющими важную роль в процессе фагоцитоза и воспаления. Первый эффект - способность убивать бактерии, грибы, оболочечные вирусы. Он может реализовываться внутриклеточно (в фаголизосоме) и внеклеточно. В результате экзоцитоза довольно большие концентрации дефензинов могут накапливаться в воспалительном очаге. Дефензины индуцируют синтез ИЛ-8 и сами являются

хемоаттрактантами. Они оказывают ряд неспецифических эффектов: стимулируют ангиогенез, заживление ран, индуцируют апоптоз и ингибируют синтез ФНО α , что важно на заключительных этапах воспаления. Вместе с тем дефензины стимулируют дифференцировку ДК.



Рис. 20. Дефензины и их роль в процессе воспаления и фагоцитоза: а - источники дефензинов; б - эффекты дефензинов. Обозначения: МН - моноциты

Генетические дефекты пептидов-антибиотиков или необходимых для их функционирования кофакторов (например, ионных каналов, так как активность пептидов-антибиотиков «высокочувствительна» к ионной силе), вероятно, коррелируют с развитием прогрессирующей текущей хронической патологии с инфекционными факторами в этиологии. Например, на сегодняшний день доказана связь развития муковисцидоза с мутацией гена регулятора мембранной проводимости CFTR, которая, возможно, определяет снижение активности β -дефензина в эпителии дыхательных путей.

ИНТЕРФЕРОНЫ ТИПА I

Как факторы противовирусной защиты интерфероны были открыты в 1957 г. А. Isaacs и J. Lindenmann. Выделяют интерфероны I, II и III типов. У человека тип I включает ИФН α , ИФН β , ИФН κ , ИФН ω , ИФН ϵ . Главная роль во врождённой защите от вирусов принадлежит ИФН α (включает 13 членов) и ИФН β (представлен одним членом). ИФН α и ИФН β состоят из одной α -спиральной цепи из 165 и 166 аминокислотных остатков соответственно. Гомология между цепями составляет около 70%. К интерферонам типа II относится ИФН γ , а к интерферонам III типа -

интерфероноподобные цитокины ИФН-λ1 (ИЛ-29), ИФН-λ2 (ИЛ-28А) и ИФН-λ3 (ИЛ-28В).

Считают, что основной источник интерферонов типа I в организме - плазмацитоидные ДК. Интерфероны - небольшие белки, синтезируемые в инфицированных вирусом клетках. Индуктором синтеза интерферонов служат молекулы двуспиральной РНК. Двуспиральная РНК может быть геномной РНК вирусов или промежуточным продуктом транскрипции у ДНК-содержащих вирусов. В клетках млекопитающих собственных двуспиральных РНК нет.

Интерфероны типа I связываются со специфическими рецепторами на поверхности многих типов клеток иммунной системы и стимулируют противовирусный и в некоторых случаях противоопухолевый иммунный ответ. Подробнее эти действия описаны ниже и представлены на рис. 21.

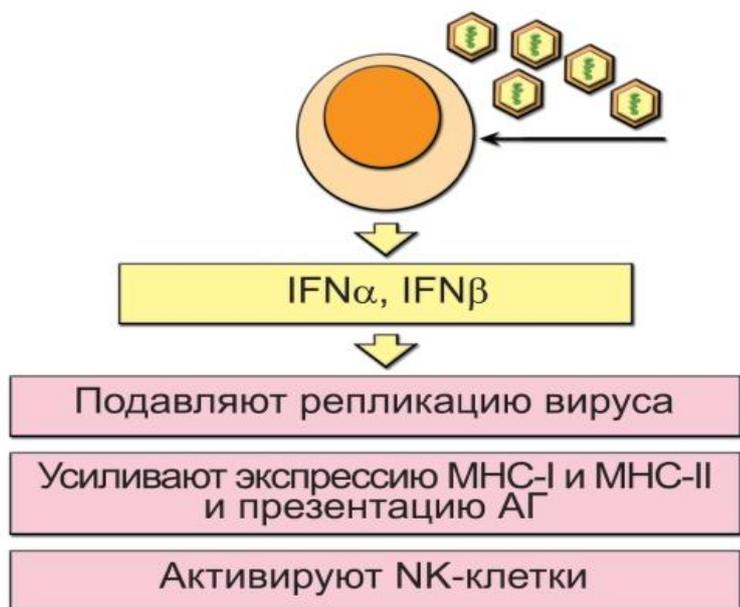


Рис. 21 Функции ИФН α/β

Влияние ИФН α/β на дендритные клетки и В-лимфоциты (рис. 1-11)

ИФН α/β стимулируют превращение незрелых ДК (1) в зрелые (2). Это приводит к усилению ими синтеза цитокинов, хемокинов, экспрессии молекул МНС, особенно I класса,

костимуляторных молекул, экспрессии и секреции главных факторов выживания и активации В2клеток - BAFF и APRIL. Эти лиганды, взаимодействуя с рецепторами В-клеток BAFFR и TAC1 соответственно, при участии цитокинов ИЛ10, ТФР β и ИЛ-15, синтезируемых активированными ДК, вызывают в наивных В-клетках (3) переключение иммуноглобулиновых генов С μ С γ и С μ -С α и их созревание в IgG(4)- и IgA(5)-плазмабласты. ИФН α/β вызывают активацию макрофагов с теми же последствиями, что и для ДК (на рис. 3-11 не показано). ИФН α/β являются необходимыми цитокинами для созревания и пролиферации В1-клеток - главных продуцентов естественных аутоантител в организме.

Влияние ИФН α/β на Т-клетки (рис. 3-11)

ИФН α/β способствуют выживанию и пролиферации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. ИФН α/β усиливают цитотоксические свойства CD8⁺Т-клеток, а также макрофагов и НК-клеток (на рис. 3-11 не показано). Вместе с тем ИФН α/β оказывают мощное антипролиферативное и проапоптозное действие, усиливая экспрессию

проапоптотических молекул. Наличие одновременно пролиферативных и антипролиферативных свойств связано, вероятно, с включением на различных этапах инфекционного процесса или адаптивного иммунного ответа различных регуляторных механизмов, определяющих чувствительность клетки к действию ИФНа/р.

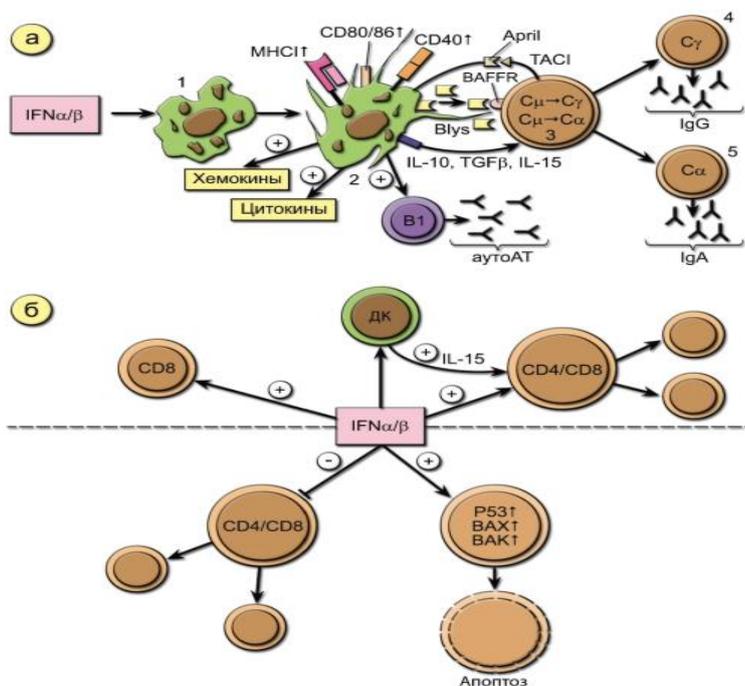


Рис. 22. Влияние ИФНа/β на клетки иммунной системы. Обозначения: Blys и April - факторы выживания и активации В2-клеток BAFF и APRIL; BAFFR и TACI - рецепторы В-клеток.

Интерфероны типа I индуцируют ферменты, нарушающие репликативный цикл вирусов:

- олигоаденилатсинтетазу, полимеризующую АТФ в 2',5'-олигомеры (в норме нуклеотиды в нуклеиновых кислотах связаны по 3',5'). Аномальные 2',5'-олигомеры активируют

- эндорибонуклеазу, которая расщепляет их и заодно вирусные нуклеиновые кислоты;
- серинтреониновую киназу P1, фосфорилирующую фактор инициации синтеза белка эукариот eIF-2, что приводит к подавлению трансляции, в том числе и вирусных белков;
- белок MX - клеточный белок, необходимый для проявления резистентности клетки к размножению в ней вируса гриппа (по данным генетического нокаута гена *mx*).

ФАКТОРЫ ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА

В табл. 3-4 перечислены различные факторы (молекулы) врождённой резистентности, относящиеся к разным функциональным классам (лектины, ЛПС-реактивные белки, активаторы комплемента, цитокины, липидные медиаторы, реактанты острой фазы, пентраксины).

Таблица 3-4. Факторы врождённого иммунитета

Молекулы	Мишени	Функции
Лектины		
Маннозосвязывающий лектин (MBL)	Углеводы	Опсонизация; активация фагоцитов; активация комплемента (лектиновый путь)
Сурфактантные белки SP-A, SP-D	Углеводы	То же
Рецептор для маннозы	Углеводы	Участвуют в фагоцитозе, активация макрофагов
Рецептор для β -гликанов	Углеводы	Участвуют в фагоцитозе

Молекулы	Мишени	Функции
Лейкотриены (LTB ₄)	Нейтрофилы, моноциты	Хемотаксис лейкоцитов, дегрануляция нейтрофилов
Фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ)	Тромбоциты, лейкоциты	Активация тромбоцитов и лейкоцитов, локальное воспаление
Центраксины		
СРБ, MBL, C3, ЛПС-связывающий белок (LBP)	Поверхность микроорганизмов	Опсонизация, активация комплемента, активация лейкоцитов

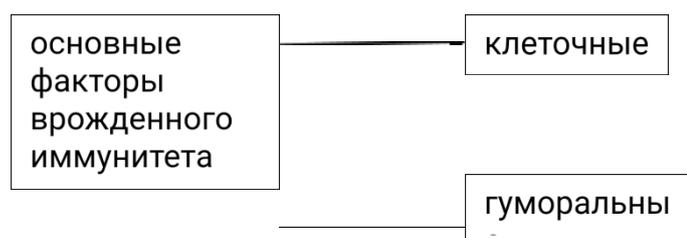
Молекулы	Мишени	Функции
ЛПС-связывающие и нейтрализующие белки		
Липополисахарид-связывающий белок (LBP)	ЛПС	Опосредует связь ЛПС с CD14, который, в свою очередь, обеспечивает распознавание комплекса ЛПС–LBP TLR4. В результате в клетке активируется фагоцитоз и выброс цитокинов
Интегрин Mac-1 (CD11b/CD18, CR3)	ЛПС	Участвуют в фагоцитозе; активация моноцитов
Рецепторы-«мусорщики» (<i>scavenger receptors</i>)	ЛПС, липиды	То же
Активаторы комплемента		
C3b	Поверхность микроорганизмов	Альтернативная активация комплемента
Коллектины: MBL, SP-A, SP-B	Углеводы	Активация комплемента по лектиновому пути
Цитокины		
ИФН α и ИФН β	Рецепторы для интерферонов	Активируют НК-клетки; антипролиферативное и противовирусное действие
Фактор некроза опухоли (ФНО α)	Макрофаги, клетки эндотелия, печени, гипоталамуса	Локальное воспаление, активация фагоцитов, индукция синтеза ИЛ-1, ИЛ-6, секреция хемокинов, реакция острой фазы, лихорадка
ИЛ-1	То же	То же
ИЛ-6	Клетки печени	Реакция острой фазы
Хемокины (>40)	Лейкоциты	Хемотаксис и активация лейкоцитов
Липидные медиаторы		
Простагландины	Гипоталамус, клетки эндотелия	Лихорадка, увеличение проницаемости сосудов

Самостоятельная работа студентов

1. Нарисуйте схемы:

- фагоцитоза;
- миелопоэза;
- строение Toll-подобных рецепторов;

2. Заполните таблицу «Основные факторы врожденного иммунитета»



3. Составьте таблицу сравнительно характеристики врожденного и адаптивного иммунитета.