Реферат:

**Т- и В- лимфоциты. Рецепторы, субпопуляции. Кооперация клеток в иммунном ответе**

К клеткам иммунной системы относят *лимфоциты, макрофаги и другие антиген- представляющие клетки* (А- клетки, от англ. accessory- вспомогательный), а также так называемую *третью популяцию клеток* (т.е. клеток, не имеющих основных поверхностных маркеров Т- и В- лимфоцитов, А- клеток).

По функциональным свойствам все иммунокомпетентные клетки разделяют на *эффекторные и регуляторные.* Взаимодействие клеток в иммунном ответе осуществляется с помощью гуморальных медиаторов - цитокинов. Основные клетки иммунной системы- Т- и В- лимфоциты.

Лимфоциты.

В организме лимфоциты постоянно рециркулируют между зонами скопления лимфоидной ткани. Расположение лимфоцитов в лимфоидных органах и их миграция по кровеносному и лимфатическому руслу строго упорядочены и связаны с функциями различных субпопуляций.

Лимфоциты имеют общую морфологическую характеристику, однако их функции, поверхностные CD ( от claster differenciation) маркеры, индивидуальное (клональное) происхождение, различны.

По наличию поверхностных CD маркеров лимфоциты разделяют на функционально различные популяции и субпопуляции, прежде всего на Т- *(тимусзависимые*, прошедшие первичную дифференцировку в тимусе) лимфоциты и В - (bursa- зависимые, прошедшие созревание в сумке Фабрициуса у птиц или его аналогах у млекопитающих) лимфоциты.

Т- лимфоциты.

*Локализация.*

Обычно локализуются в так называемых Т- зависимых зонах периферических лимфоидных органов (периартикулярно в белой пульпе селезенки и паракортикальных зонах лимфоузлов).

*Функции.*

Т- лимфоциты распознают процессированный и представленный на поверхности антиген- представляющих ( А ) клеток антиген. Они отвечают за *клеточный иммунитет*, иммунные реакции клеточного типа. Отдельные субпопуляции помогают В- лимфоцитам реагировать на *Т- зависимые антигены* выработкой антител.

*Происхождение и созревание.*

Родоначальницей всех клеток крови, в том числе лимфоцитов, является единая стволовая клетка костного мозга. Она генерирует два типа клеток- предшественников- лимфоидную стволовую клетку и предшественника клеток красной крови, от которой происходят и клетки- предшественники лейкоцитов и макрофагов.

Образование и созревание иммунокомпетентных клеток осуществляется в центральных органах иммунитета (для Т- лимфоцитов- в тимусе). Клетки- предшественники Т- лимфоцитов попадают в тимус, где пре- Т- клетки (тимоциты) созревают, пролиферируют и проходят дифференцировку на отдельные субклассы в результате взаимодействия с эпителиальными и дендритными клетками стромы и воздействия гормоноподобных полипептидных факторов, секретируемых эпителиальными клетками тимуса ( альфа1- тимозин, тимопоэтин, тимулин и др.).

При дифференцировке Т- лимфоциты приобретают *определенный набор мембранных CD- маркеров.* Т-клетки разделяют на субпопуляции в соответствии с их функцией и профилем CD- маркеров.

Т- лимфоциты распознают антигены с помощью двух типов мембранных гликопротеинов- Т- клеточных рецепторов (семейство Ig- подобных молекул) и CD3, нековалентно связанных между собой. Их рецепторы, в отличие от антител и рецепторов В- лимфоцитов, не распознают свободно циркулирующие антигены. Они распознают пептидные фрагменты, представляемые им А- клетками через комплекс чужеродных веществ с соответствующим белком главной системы гистосовместимости 1 и 2 класса.

Выделяют три основные группы Т- лимфоцитов- *помощники (активаторы), эффекторы,* регуляторы*.*

*Первая группа- помощники (*активаторы*)*, в состав которых входят *Т- хелперы1, Т- хелперы2, индукторы Т- хелперов, индукторы Т- супрессоров.*

*1. Т- хелперы1* несут рецепторы CD4 (как и Т- хелперы2) и CD44, отвечают за созревание *Т- цитотоксических лимфоцитов (Т- киллеров),* активируют Т- хелперы2 и цитотоксическую функцию макрофагов, секретируют ИЛ-2, ИЛ-3 и другие цитокины.

*2. Т- хелперы2* имеют общий для хелперов CD4 и специфический CD28 рецепторы, обеспечивают пролиферацию и дифференцировку В- лимфоцитов в антителпродуцирующие (плазматические) клетки, синтез антител, тормозят функцию Т- хелперов1, секретируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6.

*3. Индукторы Т- хелперов* несут CD29, отвечают за экспрессию антигенов HLA класса 2 на макрофагах и других А- клетках.

*4. Индукторы Т- супрессоров* несут CD45 специфический рецептор, отвечают за секрецию ИЛ-1 макрофагами, активацию дифференцировки предшественников Т- супрессоров.

*Вторая группа- Т- эффекторы.* В нее входит только одна субпопуляция.

5. *Т- цитотоксические лимфоциты (Т- киллеры).* Имеют специфический рецептор CD8, лизируют клетки- мишени, несущие чужеродные антигены или измененные аутоантигены (трансплантант, опухоль, вирус и др.). ЦТЛ распознают чужеродный эпитоп вирусного или опухолевого антигена в комплексе с молекулой класса 1 HLA в плазматической мембране клетки- мишени.

*Третья группа- Т-клетки- регуляторы.* Представлена двумя основными субпопуляциями.

6. *Т- супрессоры* имеют важное значение в регуляции иммунитета, обеспечивая подавление функций Т- хелперов 1 и 2, В- лимфоцитов. Имеют рецепторы CD11, CD8. Группа функционально разнородна. Их активация происходит в результате непосредственной стимуляции антигеном без существенного участия главной системы гистосовместимости.

7. *Т- контсупрессоры.* Не имеют CD4, CD8, имеют рецептор к особому *лейкину.* Способствуют подавлению функций Т- супрессоров, вырабатывают резистентность Т- хелперов к эффекту Т- супрессоров.

В- лимфоциты.

Существует несколько подтипов В- лимфоцитов. Основная функция В- клеток- эффекторное участие в гуморальных иммунных реакциях, дифференциация в результате антигенной стимуляции в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

Образование В- клеток у плода происходит в печени, в дальнейшем- в костном мозге. Процесс созревания В- клеток осуществляется в две стадии- *антиген - независимую и антиген - зависимую.*

*Антиген -независимая фаза.* В- лимфоцит в процессе созревания проходит стадию *пре- В- лимфоцита-* активно пролиферирующей клетки, имеющей цитоплазменные H- цепи типа C мю (т.е. IgM). Следующая стадия- *незрелый В- лимфоцит* характеризуется появлением мембранного (рецепторного) IgM на поверхности. Конечная стадия антигеннезависимой дифференцировки- образование *зрелого В- лимфоцита*, который может иметь два мембранных рецептора с одинаковой антигенной специфичностью (изотипа) - IgM и IgD. Зрелые В- лимфоциты покидают костный мозг и заселяют селезенку, лимфоузлы и другие скопления лимфоидной ткани, где их развитие задерживается до встречи со “своим” антигеном, т.е. до осуществления антиген- зависимой дифференцировки.

*Антиген- зависимая дифференцировка* включает активацию, пролиферацию и дифференцировку В- клеток в плазматические клетки и В- клетки памяти. Активация осуществляется различными путями, что зависит от свойств антигенов и участия других клеток ( макрофагов, Т- хелперов). Большинство антигенов, индуцирующих синтез антител, для индукции иммунного ответа требуют участия Т- клеток- *тимус- зависимые пнтигены.* *Тимус- независимые антигены* (ЛПС, высокомолекулярные синтетические полимеры) способны стимулировать синтез антител без помощи Т- лимфоцитов.

В- лимфоцит с помощью своих иммуноглобулиновых рецепторов распознает и связывает антиген. Одновременно с В- клеткой антиген по представлению макрофага распознается Т- хелпером (Т- хелпером 2), который активируется и начинает синтезировать факторы роста и дифференцировки. Активированный этими факторами В- лимфоцит претерпевает ряд делений и одновременно дифференцируется в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

Пути активации В- клеток и кооперации клеток в иммунном ответе на различные антигены и с участием популяций имеющих и не имеющих антиген Lyb5 популяций В- клеток отличаются. Активация В- лимфоцитов может осуществляться:

- Т- зависимым антигеном при участии белков МНС класса 2 Т- хелпера;

- Т- независимым антигеном, имеющим в составе митогенные компоненты;

- поликлональным активатором (ЛПС);

- анти- мю иммуноглобулинами;

- Т- независимым антигеном, не имеющим митогенного компонента.

Кооперация клеток в иммунном ответе.

В формировании иммунного ответа включаются все звенья иммунной системы- системы макрофагов, Т- и В- лимфоцитов, комплемента, интерферонов и главная система гистосовместимости.

В кратком виде можно выделить следующие этапы.

1. Поглощение и процессинг антигена макрофагом.

2. Представление процессированного антигена макрофагом с помощью белка главной системы гистосовместимости класса 2 Т- хелперам.

3. Узнавание антигена Т- хелперами и их активация.

4. Узнавание антигена и активация В- лимфоцитов.

5. Дифференциация В- лимфоцитов в плазматические клетки, синтез антител.

6. Взаимодействие антител с антигеном, активация систем комплемента и макрофагов, интерферонов.

7. Представление при участии белков МНС класса 1 чужеродных антигенов Т- киллерам, разрушение инфицированных чужеродными антигенами клеток Т- киллерами.

8. Индукция Т- и В- клеток иммунной памяти, способных специфически распознавать антиген и участвовать во вторичном иммунном ответе ( антигенстимулированные лимфоциты).

*Клетки иммунной памяти.* Поддержание долгоживущих и метаболически малоактивных клеток памяти, рециркулирующих в организме, является основой длительного сохранения приобретенного иммунитета. Состояние иммунной памяти обусловлено не только длительностью жизни Т- и В- клеток памяти, но и их антигенной стимуляцией. Длительное сохранение антигенов в организме обеспечивается дендритными клетками (депо антигенов), сохраняющими их на своей поверхности.

*Дендритные клетки* - популяции отросчатых клеток лимфоидной ткани костномозгового (моноцитарного) генеза, представляющая антигенные пептиды Т- лимфоцитам и сохраняющая антигены на своей поверхности. К ним относятся фолликулярные отросчатые клетки лимфоузлов и селезенки, клетки Лангерханса кожи и дыхательных путей, М- клетки лимфатических фолликулов пищеварительного тракта, дендритные эпителиальные клетки тимуса.

CD антигены.

Кластерная дифференциация поверхностных молекул (антигенов) клеток, прежде всего лейкоцитов, шагает далеко вперед. К настоящему времени CD антигены- не абстрактные маркеры, а функционально значимые для клетки рецепторы, домены и детерминанты, в том числе исходно не являющиеся специфическими для лейкоцитов.

Важнейшими дифференцировочными антигенами Т- лимфоцитов человека являются следующие.

1. CD2 - антиген, характерный для Т- лимфоцитов, тимоцитов, NK клеток. Он идентичен рецептору эритроцитов барана и обеспечивает образование розеток с ними (методика определения Т- клеток).

2. CD3 - необходимы для функционирования любых Т- клеточных рецепторов (ТКР). Молекулы CD3 имеют все субклассы Т- лимфоцитов. Взаимодействие ТКР- CD3 (она состоит из 5 субъединиц) с представляющей антиген молекулой МНС класса 1 или 2 определяет характер и реализацию иммунного ответа.

3. CD4. Эти рецепторы имеют Т- хелперы 1 и 2 и Т- индукторы. Являются корецептором (местом связывания) детерминант белковых молекул МНС класса 2. Является специфическим рецептором для оболочечных белков вируса иммунодефицита человека ВИЧ- 1 (gp120) и ВИЧ- 2.

4. CD8. Популяция CD8+ Т- лимфоцитов включает цитотоксические и супрессорные клетки. При контакте с клеткой- мишенью CD8 выступает в роли корецептора для белков HLA класса 1.

Дифференцировочные рецепторы В- лимфоцитов.

На поверхности В- лимфоцитов может находиться до 150 тысяч рецепторов, среди которых описано более 40 типов с различными функциями. Среди них - рецепторы к Fc- компоненту иммуноглобулинов, к С3 компоненту комплемента, антигенспецифические Ig рецепторы, рецепторы к различным факторам роста и дифференцировки.

Краткая характеристика методов оценки Т- и В- лимфоцитов.

Для выявления В- лимфоцитов используют метод розеткообразования с эритроцитами, обработанными антителами и комплементом (EAC- РОК), спонтанного розеткообразования с эритроцитами мыши, метод флюоресцирующих антител с моноклональными антителами (МКА) к рецепторам В- клеток (CD78, CD79a,b, мембранные Ig).

Для количественной оценки Т- лимфоцитов используют метод спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана ( Е- РОК), для выявления субпопуляций ( например, Т- хелперов и Т- супрессоров) - иммунофлюоресцентный метод с МКА к CD рецепторам, для определения Т- киллеров- тесты цитотоксичности.

Функциональную активность Т- и В- клеток можно оценить в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на различные Т- и В- митогены.

Сенсибилизированные Т- лимфоциты, участвующие в реакциях гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) можно определить по выделению одного из цитокинов - MIF (миграцию ингибирующего фактора) в реакции торможения миграции лейкоцитов (лимфоцитов) - РТМЛ. *Подробнее о методах оценки иммунной системы- в лекциях по клинической иммунологии.*

Одной из особенностей иммунокомпетентных клеток, особенно Т- лимфоцитов, является способность продуцировать большое количество растворимых веществ - цитокинов (интерлейкинов), осуществляющих регуляторные функции. Они обеспечивают согласованную работу всех систем и факторов иммунной системы, благодаря прямым и обратным связям между различными системами и субпопуляциями клеток обеспечивают устойчивую саморегуляцию иммунной системы. Их определение дает дополнительное представление о состоянии иммунной системы.

В целом гомеостаз организма обеспечивается согласованной работой (взаимодействием) иммунной, эндокринной и нервной систем.

**Аллергия. ГНТ, ГЗТ. Особенности развития, методы диагностики. Иммунологическая толерантность**

Аллергические заболевания широко распространены, что связано с рядом отягощающих факторов - ухудшением экологической обстановки и широким распространением *аллергенов*, усилением антигенного давления на организм (в том числе- вакцинация), искусственным вскармливанием, наследственной предрасположенностью.

*Аллергия* ( allos + ergon, в переводе- другое действие) - *состояние патологически повышенной чувствительности организма к повторному введению антигена*. Антигены, вызывающие аллергические состояния, называют аллергенами. Аллергическими свойствами обладают различные чужеродные растительные и животные белки, а также гаптены в комплексе с белковым носителем.

*Аллергические реакции -* иммунопатологические реакции, связанные с высокой активностью клеточных и гуморальных факторов иммунной системы (иммунологической гиперреактивностью). Иммунные механизмы, обеспечивающие защиту организма, могут приводить к *повреждению тканей, реализуясь в виде реакций гиперчувствительности.*

Классификация Джелла и Кумбса выделяет 4 основных типа гиперчувствительности в зависимости от преобладающих механизмов, участвующих в их реализации.

По скорости проявления и механизму аллергические реакции можно разделить на две группы - *аллергические реакции (или гиперчувствительность) немедленного типа (ГНТ) и замедленного типа (ГЗТ).*

Аллергические реакции гуморального (немедленного) типа обусловлены главным образом функцией антител классов IgG и особенно IgE (реагинов). В них принимают участие тучные клетки, эозинофилы, базофилы, тромбоциты. ГНТ делят на три типа. По классификации Джелла и Кумбса к ГНТ относятся реакции гиперчувствительности 1, 2 и 3 типов, т.е. анафилактическая (атопическая), цитотоксическая и иммунных комплексов.

ГНТ характеризуется быстрым развитием после контакта с аллергеном (минуты), в ней участвуют антитела.

Тип 1. *Анафилактические реакции* - немедленного типа, атопические, реагиновые. Они вызываются взаимодействием поступающих извне аллергенов с антителами класса IgE, фиксированными на поверхности тучных клеток и базофилов. Реакция сопровождается активацией и дегрануляцией клеток- мишеней с высвобождением медиаторов аллергии (главным образом гистамина). Примеры реакций типа 1 - анафилактический шок, атопическая бронхиальная астма, поллиноз.

Тип 2. *Цитотоксические реакции.* В них участвуют цитотоксические антитела (IgM и IgG), которые связывают антиген на поверхности клеток, активируют систему комплемента и фагоцитоз, приводят к развитию антитело- зависимого клеточно- опосредованного цитолиза и повреждения тканей. Пример- аутоиммунная гемолитическая анемия.

Тип 3. *Реакции иммунных комплексов.* Комплексы антиген- антитела откладываются в тканях (*фиксированные иммунные комплексы)*, активируют систему комплемента, привлекают к месту фиксации иммунных комплексов полиморфноядерные лейкоциты, приводят к развитию воспалительной реакции. Примеры- острый гломерулонефрит, феномен Артюса.

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) - клеточно- опосредованная гиперчувствительность или гиперчувствительность типа 4, связанная с наличием *сенсибилизированных лимфоцитов.* Эффекторными клетками являются Т- клетки ГЗТ, имеющие CD4 рецепторы в отличие от CD8+ цитотоксических лимфоцитов. Сенсибилизацию Т- клеток ГЗТ могут вызывать агенты контактной аллергии (гаптены), антигены бактерий, вирусов, грибов, простейших. Близкие механизмы в организме вызывают антигены опухолей в противоопухолевом иммунитете, генетически чужеродные антигены донора- при трансплантационном иммунитете.

Т- клетки ГЗТ распознают чужеродные антигены и секретируют гамма- интерферон и различные лимфокины, стимулируя цитотоксичность макрофагов, усиливая Т- и В- иммунный ответ, вызывая возникновение воспалительного процесса.

Исторически ГЗТ выявлялась в кожных аллергических пробах (с туберкулином- туберкулиновая проба), выявляемых через 24 - 48 часов после внутрикожного введения антигена. Развитием ГЗТ на вводимый антиген отвечают только организмы с предшествующей сенсибилизацией этим антигеном.

Классический пример инфекционной ГЗТ - образование *инфекционной гранулемы* (при бруцеллезе, туберкулезе, брюшном тифе и др.). Гистологически ГЗТ характеризуется инфильтрацией очага вначале нейтрофилами, затем лимфоцитами и макрофагами. Сенсибилизированные Т- клетки ГЗТ распознают гомологичные эпитопы, представленные на мембране дендритных клеток, а также секретируют медиаторы, активирующие макрофаги и привлекающие в очаг другие клетки воспаления. Активированные макрофаги и другие участвующие в ГЗТ клетки выделяют ряд биологически активных веществ, вызывающих воспаление и уничтожающих бактерии, опухолевые и другие чужеродные клетки - *цитокины* (ИЛ-1, ИЛ-6, альфа- фактор некроза опухолей), активные метаболиты кислорода, протеазы, лизоцим и лактоферрин.

Методы лабораторной диагностики аллергии : выявление уровня сывороточных IgE, фиксированных на базофилах и тучных клетках антител класса Е (реагинов), циркулирующих и фиксированных (тканевых) иммунных комплесов, провокационные и кожные пробы с предполагаемыми аллергенами, выявление сенсибилизированных клеток тестами in vitro - реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), цитотоксические тесты.

Иммунологическая толерантность.

*Иммунологическая толерантность*- специфическое подавление иммунного ответа, вызванное предварительным введением антигена. Иммунологическая толерантность как форма иммунного ответа специфична.

Толерантность может проявляться в подавлении синтеза антител и гиперчувствительности замедленного типа (специфического гуморального и клеточного ответа) или отдельных видов и типов иммунного ответа. Толерантность может быть полной (нет иммунного ответа) или частичной (существенное снижение ответа).

Если на введение антигена организм отвечает подавлением только отдельных компонентов иммунного ответа, то это - *иммунологическое отклонение (расщепленная толерантность).* Наиболее часто выявляется специфическая ареактивность Т- клеток (обычно Т- хелперов) при сохранении функциональной активности В- клеток.

*Естественная иммунологическая толерантность* - иммунологическая ареактивность к собственным антигенам (аутоиммунная толерантность) возникает в эмбриональном периоде. Она предотвращает выработку антител и Т- лимфоцитов, способных разрушать собственные ткани.

*Приобретенная иммунологическая толерантность* - отсутствие специфической иммунной реакции к чужеродному антигену.

*Иммунологическая толерантность представляет особую форму иммунного ответа, характеризующуюся запретом, налагаемым Т- и В- супрессорами на образование клеток- эффекторов против данного, в том числе собственного, антигена* (А.И.Коротяев, С.А.Бабичев, 1998).

В основе индуцированной иммунологической толерантности лежат различные механизмы, среди которых принято выделять *центральные и периферические.*

*Центральные механизмы* связаны с непосредственным воздействием на иммунокомпетентные клетки. Основные механизмы:

- элиминация антигеном иммунокомпетентных клеток в тимусе и костном мозге (Т- и В- клеток соответственно);

- повышение активности супрессорных Т- и В- клеток, недостаточность контрсупрессоров;

- блокада эффекторных клеток;

- дефектность презентации антигенов, дисбаланс процессов пролиферации и дифференциации, кооперации клеток в иммунном ответе.

*Периферические механизмы* связаны с перегрузкой (истощением) иммунной системы антигеном, пассивным введением высокоаффинных антител, действием антиидиотипических антител, блокадой рецепторов антигеном, комплексом “антиген- антитела”, антиидиопатическими антителами.

Исторически *иммунологическую толерантность рассматривают как защиту против аутоиммунных заболеваний*. При нарушении толерантности к собственным антигенам могут развиваться аутоиммунные реакции, в том числе возникать такие аутоиммунные заболевания как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие.

Основные механизмы отмены толерантности и развития аутоиммунных реакций

1. Изменения химической структуры аутоантигенов (например- изменение нормальной структуры антигенов клеточных мембран при вирусных инфекциях, появление ожоговых антигенов).

2. Отмена толерантности на перекрестно- реагирующие антигены микроорганизмов и эпитопы аутоантигена.

3. Появление новых антигенных детерминант в результате связывания чужеродных антигенных детерминант с клетками хозяина.

4. Нарушение гисто- гематических барьеров.

5. Действие суперантигенов.

6. Нарушения регуляции иммунной системы ( уменьшение количества или функциональная недостаточность супрессирующих лимфоцитов, экспрессия молекул МНС класса 2 на клетках, в норме их не экспрессирующих- тиреоциты при аутоиммунном тиреоидите).

Литература:

1. Клиническая иммунология. Руководство для врачей/ Под ред. акад. РАМН Е.И. Соколова. - М.: Медицина, 1998. - 272 с.: ил.
2. - Клиническая иммунологияи аллергология/ Под ред. Г Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. Пер. с англ. - М., Практика, 2000. - 806 с.
3. - В.Г. Галактионов. Иммунология: Учебник. - М.: Изд-во МГУ. 1998. - 480 с.
4. - Г.С. Катинас. Ткани внутренней среды. Кровь. - СПб.: Отдел оперативной полиграфии НИИХ СПбГУ. 1997. - 16 с.
5. - Гистология (введение в патологию)/ Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Челышева. - М.: ГЭОТАР, 1997. - 960 с.: ил. (Учебник для студентов медицинских вузов).