

**Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Реферат на тему:  
"Гуморальный и клеточный иммунный ответ".**

**Выполнил: студент 6 курса 1 группы  
медико-биологического факультета  
Руководитель**

**Волгоград 20 г**

## **Оглавление**

Компоненты иммунной системы.....	3
Что такое иммунный ответ.....	6
Гуморальное звено иммунитета .....	8
Клеточный иммунитет.....	10
Литература .....	13

## КОМПОНЕНТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

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.

- **Кроветворный костный мозг** - место локализации стволовых кроветворных клеток (СКК).
- **Инкапсулированные органы:** тимус, селезёнка, лимфатические узлы.
- **Неинкапсулированная лимфоидная ткань.**

- **Лимфоидная ткань слизистых оболочек** (MALT - *MucosalAssociated 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.** Кровотворный 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.

## Что такое иммунный ответ

Иммунный ответ — это реакция организма на внедрение чуждых ему макромолекул. Вещество, способное вызвать специфический иммунный ответ, называется антигеном.

Иммуногенность антигена, т. е. способность вызывать иммунный ответ, зависит не только от его чужеродности, но и от молекулярной массы (молекулы массой менее 5000 обычно не иммуногенны), структурной гетерогенности, устойчивости к разрушению ферментами, вида животных.

В природе существует громадное множество антигенов животного, растительного и микробного происхождения. Они могут быть классифицированы по разным признакам, в том числе и по характеру специфичности (видовые, групповые, гетерогенные, стадиоспецифические в онтогенезе и др.). Примерами антигенов могут служить, в частности, антигены гистосовместимости, участвующие в распознавании и устранении аномальных клеток организма или трансплантированных тканей; аллергены животного и растительного происхождения (пыльца, чешуйки кожи, волосы, перья и др.), вызывающие повышенную чувствительность организма; групповые антигены крови — глюкопротеиды, которые хотя и не вызывают образования антител в организме, но реагируют с ними *in vitro*.

Основные задачи иммунного ответа:

- распознавание лимфоцитами антигена в нативном состоянии (например, молекулы патогена) и представленного на поверхности модифицированных клеток (например, заражённых вирусами);
- деструкция патогена и повреждённых клеток;
- элиминация (выведение) продуктов деструкции из организма;
- формирование иммунной памяти.

Известны два основных типа иммунных ответов организма на антиген — гуморальный и клеточный. Ответ гуморального типа состоит в выработке антител, которые циркулируют в крови и специфически связываются с чужеродными организму молекулами. Иммунный ответ клеточного типа включает образование специализированных клеток, реагирующих с антигеном посредством его связывания и последующего разрушения. Клеточный иммунитет обращен в основном против клеточных антигенов — бактерий, патогенных грибов, чужеродных клеток и тканей (пересаженных или опухолевых).

Два основных типа иммунных реакций опосредуются разными классами лимфоцитов: за гуморальный иммунитет ответственны В-лимфоциты, за клеточный — Т-лимфоциты. У животных с удаленным в раннем возрасте тимусом нарушаются, однако, не только клеточные иммунные реакции, но и понижается способность к выработке антител. Это связано с тем, что некоторые Т-клетки «кооперируются» с В-клетками в процессе формирования гуморального иммунитета.

Механизм иммунного ответа. До стимуляции антигеном («в покое») Т- и В-лимфоциты морфологически мало различимы. Отдифференцировать их можно либо путем выявления иммуноглобулинов — рецепторов на поверхности В-лимфоцитов, либо путем определения рецепторов к бараньим эритроцитам на поверхности Т-лимфоцитов (реакция образования «эритроцитарных розеток»).

Под влиянием антигена происходят пролиферация и дифференцировка и тех и других клеток. Активированные Т-клетки трансформируются в лимфобласты, которые дают начало нескольким субпопуляциям клеток (рис. 159). Среди них активные Т-лимфоциты-«киллеры» («убийцы»), Т-лимфоциты-супрессоры, подавляющие иммунный ответ, Т-лимфоциты-хелперы, интегрирующие иммунный ответ путем кооперации с В-лимфоцитами при выработке антител или путем стимуляции Т-клеток-киллеров. Все эти Т-клетки-партнеры обладают одинаковыми антигенными рецепторами и одинаковыми антигенами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Последние представляют собой мембранные гликопротеиды клеток, обеспечивающие их иммунологическую совместимость.

Активированные Т-лимфоциты всех популяций выделяют также растворимые факторы (лимфокины), которые регулируют проявление клеточного иммунитета (супрессию, кооперацию, приобретение специфических свойств Т-лимфоцитами) и активируют фагоцитарную активность макрофагов. Примерами лимфокинов могут служить глюкопротеид интерлейкин, стимулирующий рост и пролиферацию Т-лимфоцитов, и белок интерферон, подавляющий размножение вирусов и одновременно усиливающий фагоцитоз.

Все проявления функциональных особенностей отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов можно наблюдать *in vitro*, воздействуя на них особыми белковыми веществами — лектинами, обладающими митогенной активностью.

Активированные антигеном В-лимфоциты становятся затем продуцентами антител. При первом контакте с антигеном происходит их начальная активация, или сенсibilизация. Некоторые из дочерних клеток превращаются в клетки иммунологической памяти, другие оседают в периферических лимфатических органах. Здесь они превращаются в плазматические клетки, обладающие хорошо развитым гранулярным эндоплазматическим ретикулумом. Плазматические клетки при участии Т-лимфоцитов-хелперов начинают вырабатывать антитела, которые выделяются в плазму крови.

Клетки иммунологической памяти не дают первичного иммунологического ответа, но при повторном контакте с тем же антигеном легко превращаются в клетки, секретирующие антитела.

## Гуморальное звено иммунитета

Гуморальный иммунный ответ (*humoral immune response*, лат. *humor* — жидкость; лат. *immunis* — свободный, избавленный от чего-либо) — синтез антител В-клетками иммунной системы в ответ на появление в организме чужеродных антигенов. По мере развития гуморального иммунного ответа с момента распознавания антигена до наиболее активной продукции антител происходят по меньшей мере два события: переключение синтеза антител с одного изотипа на другой и повышение аффинности синтезируемых антител. Местом развития этих событий являются вторичные фолликулы или зародышевые центры лимфоидной ткани. На периферии фолликул происходит распознавание антигена В-клетками и его представление на поверхности клетки в иммуногенной форме после внутриклеточной переработки. На этом этапе в процесс формирования гуморального иммунного ответа вступают хелперные Т-клетки. В-лимфоциты, активированные антигеном и Т-хелперами, начинают интенсивно делиться в центрах размножения. При этом происходит переключение иммуноглобулиновых генов и повышается частота их мутации; на поверхности лимфоцитов появляются разнообразные варианты иммуноглобулинов в основном класса G. В-клетки разных клонов, переместившиеся в центры размножения, подвергаются отбору по признаку высокой аффинности их рецепторов. Клетки, обладающие высокой рецепторной аффинностью, дифференцируются либо в плазматиты, либо в клетки памяти. Участие вновь образуемых антител в гуморальном иммунном ответе проявляется в трех формах: нейтрализация антигенов; опсонизация антигенов и активация системы комплемента.

Возбудители бактериальных или вирусных заболеваний в процессе своей жизнедеятельности в организме хозяина оказываются в той или иной ситуации во внеклеточной среде. Пребывание в жидкостях организма может быть более длительным в случае с внеклеточными патогенами или более коротким — при поражении хозяина внутриклеточными бактериями или вирусами, но оно обязательно представлено.

При нормальном функционировании иммунной системы патогены и их токсины, оказавшиеся вне клеток хозяина, подвергаются действию антител — эффекторных молекул, продуцируемых В-лимфоцитами.

Вопросы, относящиеся к гуморальному иммунному ответу, связаны с функционированием антител и формированием клеточных и молекулярных механизмов эффекторной фазы работы В-системы иммунитета.

Участие антител в иммунном ответе проявляется в трех формах:

- нейтрализации антигенов,
- опсонизации антигенов и
- активации системы комплемента

Вирусы и внутриклеточные бактерии для своего воспроизведения должны первоначально проникнуть из жидкостей организма в клетку — место своей жизнедеятельности. Оказавшись, даже короткое время, во

внеклеточном пространстве, патогены подвергаются нейтрализующему действию антител. Эта активность антител проявляется в блокаде рецепторного взаимодействия между патогеном и инфицируемой клеткой. Иначе, антитела препятствуют преддетерминированному взаимодействию клеточных рецепторов с лигандом на поверхности патогена.

Процесс нейтрализации проявляется не только в случаях с корпускулярными антигенами, но и с бактериальными токсинами.

Одним из ведущих механизмов элиминации (лат. *eliminare* - изгонять) внеклеточных патогенов является активность фагоцитирующих клеток, которые, захватывая антиген, разрушают его в фаголизосомах. Этот неспецифический по основной своей сути процесс усиливается специфическими антителами. Макрофаги - главные участники внутриклеточного разрушения патогенов - имеют на своей поверхности рецептор к Fc-фрагменту иммуноглобулинов. Патоген, связавшийся со специфическим антителом, оказывается значительно более доступным для фагоцитирующих мононуклеаров в результате взаимодействия Fc-фрагмента иммуноглобулина с Fc-рецептором на поверхности фагоцита.

Процесс усиления фагоцитоза за счет гуморальных факторов вообще и специфических антител в частности получил название опсонизации.

Третья форма функционального проявления антител связана с системой комплемента.

Антитела, связавшиеся с поверхностью бактериальной клетки, активируют белки системы комплемента, которые принимают участие в ряде иммунологических явлений:

- во-первых, взаимодействуя с патогеном, некоторые белки системы комплемента выполняют функцию опсонов;
- во-вторых, компоненты комплемента выступают в качестве хемотаксических факторов, привлекая в очаг инфекции фагоцитирующие клетки;
- третье свойство белков системы комплемента связано с их литической активностью - способностью образовывать поры в клеточной стенке бактерий, что приводит к гибели патогенов.

При отсутствии антигенной агрессии специфические антитела не образуются. По этому признаку процесс антителогенеза классифицируется как индуцибельное явление. Фактором индукции выступает антиген.

Однако, как и в случае с Т-клетками, одного специфического сигнала от антигена недостаточно для начала синтеза антител В-клетками. Необходим второй сигнал для реализации информации от специфического индуктора. Роль второго сигнала выполняют цитокины, продуцируемые хелперными CD4 Т-клетками. Получение второго сигнала для полноценного развития В-клеток в антителопродуцирующие плазмциты возможно при непосредственном контактном Т-В-взаимодействии.

## Клеточный иммунитет

Термин клеточный иммунитет (иммунитет, опосредованный клетками) используют для описания такого противоинфекционного или противоопухолевого иммунного ответа, в котором антителам(эффекторам гуморального иммунного ответа) принадлежит не ведущая, а вспомогательная роль.

В отличие от В-системы иммунитета, которая нейтрализует антиген с помощью антител, Т-система иммунитета уничтожает антигены, представленные на клетках, через прямое взаимодействие субпопуляции Т-клеток - специфических цитотоксических Т-клеток (CD8 Т-клеток, Т-киллеров) с измененными собственными или чужеродными клетками.

Вторая отличительная черта Т-клеток связана с особенностями распознавания антигена: Т-клетки распознают не собственно антигенный пептид (эпитоп), а его комплекс с молекулами I или II классов МНС.

В тех случаях, когда антигенный пептид образует комплекс, включающий молекулы МНС класса I, распознавание и уничтожение осуществляется, как только что упоминалось выше, цитотоксическими CD8 Т-клетками.

В тех же случаях, когда антигенный пептид образует комплекс с молекулами МНС класса II, в процесс взаимодействия с таким комплексом вступают либо CD4 Т-клетки воспаления (ТН1), либо хелперные CD4 Т-клетки (ТН2). (Прежнее название клеток субпопуляции ТН1 - Т-индукторы).

Если наивные Т-клетки распознают комплекс на поверхности макрофагов, поглотивших патоген, то такие клетки дифференцируются в CD4 Т-клетки воспаления (ТН1), активируют эти макрофаги и тем самым способствуют внутриклеточному перевариванию (уничтожению) патогена.

Путь проникновения антигена в клетку может осуществляться не только за счет неспецифической адгезии патогена на поверхности макрофагов, но и посредством специфического взаимодействия с предсуществующими антигенраспознающими рецепторами В-клеток (поверхностными иммуноглобулинами). Экспрессия переработанного антигена в комплексе с молекулами II класса на поверхности В-клеток вызывает ответ наивных Т-клеток, дифференцирующихся в хелперные CD4 Т-клетки (ТН2). В этом случае хелперные Т-клетки оказывают помощь В-клеткам в продукции антител, т.е. в формировании гуморального иммунного ответа.

При вирусной инфекции, опухолевом росте, отторжении трансплантата основными эффекторными клетками являются цитотоксические Т-лимфоциты (CD8 Т-клетки, Т-киллеры).

Этапы цитолитического действия CD8 Т-клеток включают:

- распознавание антигена предшественниками,
- пролиферацию и дифференцировку Т-клеток до зрелых эффекторов,

- собственно процесс лизиса измененных своих вирусинфицированных и раковых клеток или чужеродных клеток трансплантированной ткани.

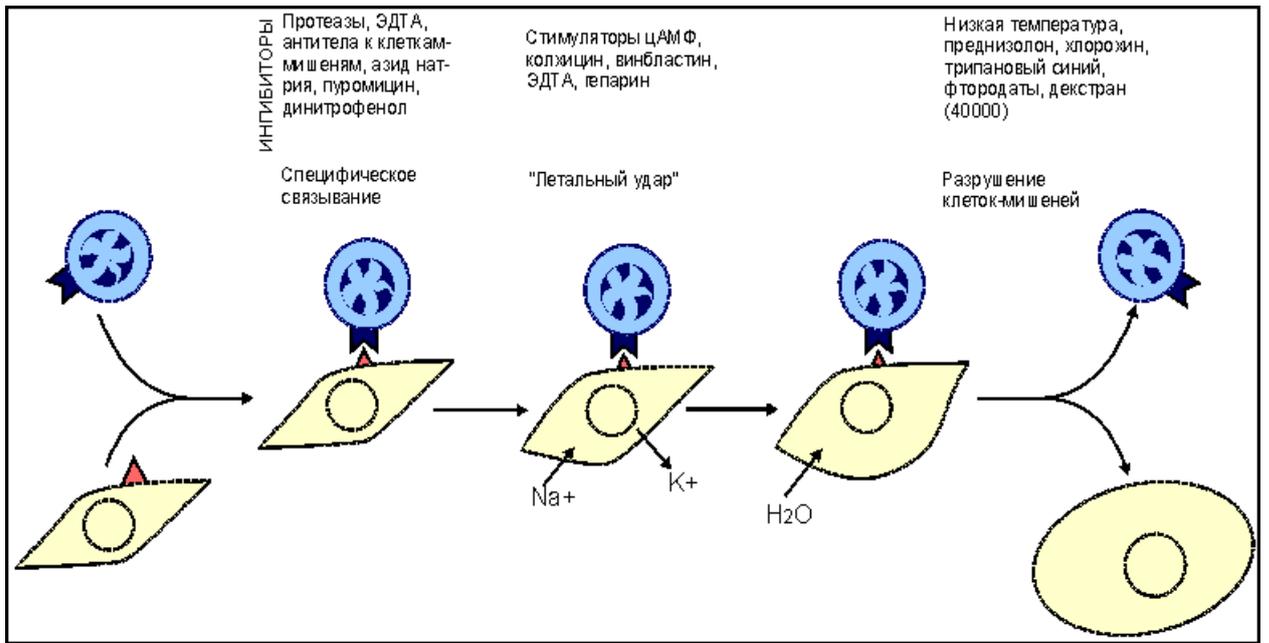
Изучение клеточных и молекулярных механизмов, действующих на каждом этапе, было проведено, главным образом, в опытах *in vitro*. Приемы экспериментальной работы достаточно просты. Например, к суспензии клеток-мишеней, зараженных вирусом и меченных хромом-51, добавляют примированные к антигенам вируса лимфоциты, которые выделяют от мышей, предварительно иммунизированных данным вирусом. После определенного времени совместной инкубации (4-24 часа), в течение которого происходит лизис клеток-мишеней и выход в супернатант хрома-51, культуральные пробирки центрифугируют и определяют количество метки в супернатанте, являющееся эквивалентом числу разрушенных клеток-мишеней.

Процесс лизиса чужеродных клеток состоит из нескольких этапов.

Первый этап - специфическое связывание примированных CD8 T-клеток с поверхностным чужеродным антигеном (пептидами вирусных антигенов, трансплантационных антигенов, раковых антигенов). Взаимодействие антигенраспознающих рецепторов цитотоксических T-клеток с чужеродным антигеном усиливается дополнительными неспецифическими молекулярными структурами клеточной поверхности, которые обеспечивают наиболее эффективную динамическую адгезию между клетками.

Второй этап, получивший название "летального удара", представляет собой основное событие, предопределяющее гибель клетки-мишени. Механическое разобщение эффектора и клетки-мишени на этом этапе не спасает последнюю от гибели. Происходит характерное повышение проницаемости клеточной мембраны, нарушение баланса натрий-калиевого насоса. Механизм, лежащий в основе "летального удара", недостаточно ясен. Одним из факторов, повреждающих мембрану клетки, выступает лимфотоксин (бета-фактор некроза опухолей).

Третий этап, приводящий к лизису клетки-мишени, характеризуется увеличением ее объема за счет все большего проникновения молекул воды через поврежденную мембрану. В результате этих процессов происходит разрыв мембраны клетки-мишени и ее гибель. Эффекторная клетка сохраняется и способна к дальнейшему цитолитическому действию.



## Литература

1. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. Учебник. – 3-е изд., М., Медицина, 2010.
  2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. Учебник. Гэотар-Медиа, 2011.
3. Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д. Б. Рот, А. Ройтт Иммунология // Издательство: Логосфера, 2007 г.
4. Р. Койко, Д. Саншайн, Э. Бенджамини Иммунология. - Издательство: Академия, 2008 г.
5. Л. П. Титов Иммунология. Терминологический словарь. Издательство: Медицинское информационное агентство, 2008 г.
6. Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто, Т. Улрихс, А. Айхер Наглядная иммунология Color Atlas of Immunology. Издательство: Бином. Лаборатория знаний, 2009 г.
7. Джон Плейфейер , Бенджамин Чейн Наглядная иммунология ( Immunology at a Glance ). ГЭОТАР-Медиа, 2008
8. Ярилин А.А. Иммунология. Учебник. ГЭОТАР-Медиа 2010