

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра Кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики.

Зав. Каф. : д.м.н., проф. Матюшин Г.В

РЕФЕРАТ

Тема: Лимфоидная система как основа приобретенного антигенспецифического иммунитета

Выполнил: Ординатор КЛД
Максимов Вадим Евгеньевич

Красноярск 2021 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

СТРОЕНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

ФУНКЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

ВИДЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

T – ЛИМФОЦИТЫ

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА T-ЛИМФОЦИТОВ

СУБПОПУЛЯЦИИ T – ЛИМФОЦИТОВ

NK – КЛЕТКИ

B - ЛИМФОЦИТЫ

ВВЕДЕНИЕ

Лимфоидная система – совокупность всех тканей и лимфоидных клеток организма. Обеспечивает специфический антигенно - структурный гомеостаз организма. Состоит из центральных и периферических органов, в паренхиме которых происходит размножение, созревание и дифференцировка лимфоидных клеток, а так же лимфатических сосудов. Лимфатическая система находится в тесной связи с другими системами организма, в особенности с кровеносной системой и другими клетками крови. Так, например лимфоциты постоянно циркулируют в кровотоке [1].

СТРОЕНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Состоит из двух основных отделов (Рисунок 1).

- По пути транспорта лимфы (лимфатические капилляры, лимфатические сосуды, лимфатические стволы, лимфатические протоки).
- Лимфоидные органы, относящиеся к органам иммунной системы и кроветворения.



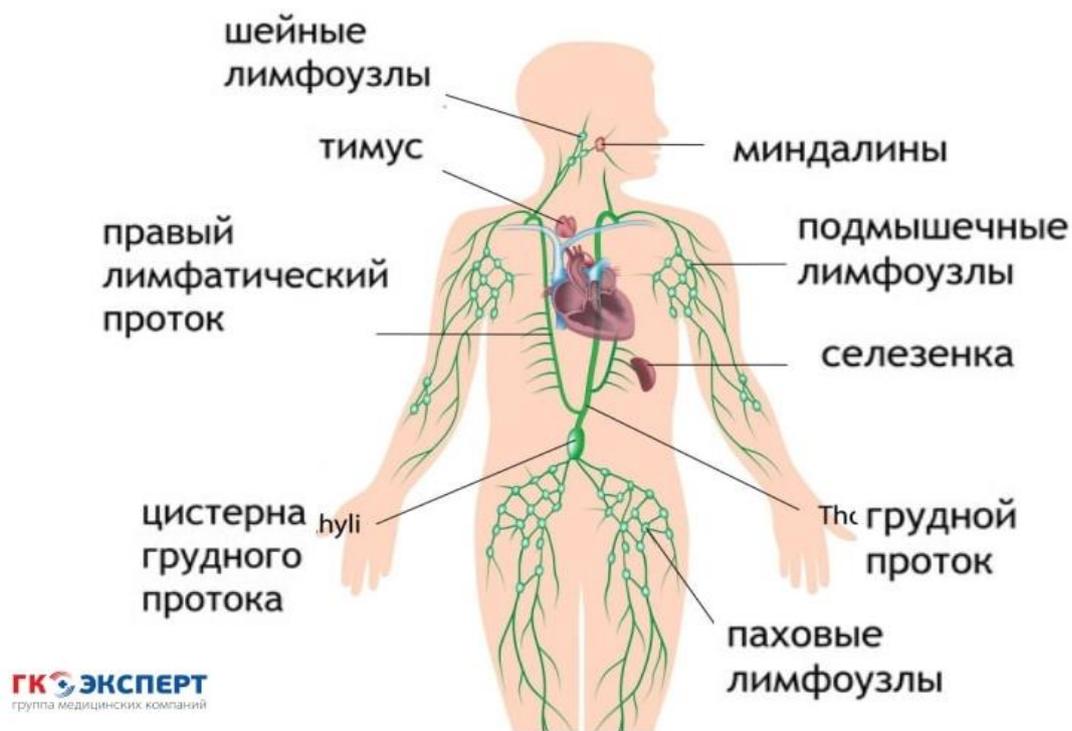


Рисунок 1 – строение лимфатической системы

ФУНКЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

- Резорбция – дренаж из интерстициальных пространств тканей и органов жидкости, белков, липидов, гормонов, ферментов, различных микроэлементов, продуктов обмена неспособных всасываться обратно в кровеносные капилляры.
- Транспортная - транспорт лимфы от тканей органов по лимфоносным путям в венозную систему.
- Защитно-фильтрационная – задерживает поступление в кровь инородных частиц, токсинов, чужеродных белков.
- Лимфопоэтическая - образование лимфы и дифференцировка лимфоцитов.
- Обеспечивает постоянство внутренней среды организма (гомеостаз).
- По лимфатическим путям распространяются и попадают в кровеносное русло возбудители инфекционных заболеваний и клетки злокачественных опухолей [2].

ВИДЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

Врождённый (неспецифический) иммунитет обусловлен способностью идентифицировать и обезвреживать разнообразные патогены по наиболее консервативным, общим для них признакам, дальности эволюционного родства, до первой встречи с ними.

Адаптивный (специфический) иммунитет имеет способность распознавать и реагировать на индивидуальные антигены, характеризуется клональным ответом, в реакцию вовлекаются лимфоидные клетки, имеется иммунологическая память [3].

СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Иммунная система человека обеспечивает защиту организма двумя основными специфическими способами. Во-первых, это образование специфических антител, а во-вторых, образование и функционирование клеточных факторов приобретенного иммунитета, не только оказывающих эффекторное действие (разрушение клеток мишеней: опухолевых, мутировавших, и др.), но и осуществляющих регуляцию иммунного ответа. Основными клетками выполняющими основную функцию иммунной системы являются лимфоциты.

Лимфоциты бывают трех видов.

- **Т-лимфоциты**
- **В-лимфоциты**
- **НК клетки.**

Т – ЛИМФОЦИТЫ

Т-лимфоциты - популяция лимфоцитов. У Т-лимфоцитов существуют субпопуляции основные из которых Т-хелперы и Т-эффекторы (цитотоксические Т-лимфоциты). Приобретение ими специфических функций происходит в центральном органе иммунной системы — тимусе [4]. В тимусе происходят основные начальные этапы дифференцировки Т-лимфоцитов (timoцитов), с последующим поступлением зрелых лимфоцитов в кровь. Значительную роль на внутритимическое развитие Т-лимфоцитов оказывают эпителиальные клетки тимуса и дендритные клетки тимуса. Межклеточные взаимодействия тимоцитов с ними обеспечивают созревание и селекцию Т-клеток. Влияние гормонов тимуса на иммуногенез происходит не только в процессе внутритимической дифференцировки лимфоцитов, но и на расстоянии, поступая в кровь, они оказывают влияние на предшественников лимфоцитов в костном мозге и циркулирующие лимфоциты. Важной особенностью Т-лимфоцитов является способность распознавать только антигены презентированные (представленные) на поверхности вспомогательных антигенпредставляющих клеток (дендритных, макрофагов или В-лимфоцитов) в комплексе с собственными антигенами гистосовместимости.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-ЛИМФОЦИТОВ.

В процессе дифференцировки Т-лимфоцитов выделяют два основных этапа

1. Антигеннезависимая дифференцировка – происходит постоянно в тимусе (Рисунок 2)
2. Антигензависимая дифференцировка – происходит в периферических органах иммунной системы только при контакте Т-лимфоцита с антигеном. (Рисунок 3)

Родоначальной клеткой Т-лимфоцитов, как и всех клеток крови, является полипотентная стволовая гемопоэтическая клетка. Её маркером является CD 34. Ранние предшественники Т-лимфоцитов мигрируют из костного мозга в тимус, где происходит антигеннезависимая дифференцировка Т-клеток под влиянием «клеток няnek», эпителиальных клеток тимуса, а так же гормонов тимуса (α - и β -тимозины, тимулин /сывороточный фактор тимуса/, тимопоэтин, тимический гуморальный фактор). Самыми ранними маркерами тимоцитов являются CD7, CD2. В тимусе Т-лимфоциты дифференцируются в иммунокомпетентные клетки и приобретают важную способность к распознаванию антигена. На их наружной мембране появляется (экспрессируется) особый рецептор - Тклеточный рецептор (ТКР, англ. - TcR, T-cell receptor) для антигена. Причем для каждого антигена (эпитопа) в организме предназначен отдельный лимфоцит или его клональные дочерние лимфоциты-потомки, которые имеют специфичный антигену ТсR. Тимоциты одновременно с ТсR в процессе дифференцировки приобретают CD3, который тесно связан с Т-клеточным рецептором. CD3 необходим для передачи сигнала от ТКР в цитоплазму. На поверхности тимоцитов появляются также молекулы CD8 и CD4. Это двойные позитивные клетки, т.е. их фенотип (ТКР+, CD3+, CD4+, CD8+) и они являются молодыми тимоцитами.

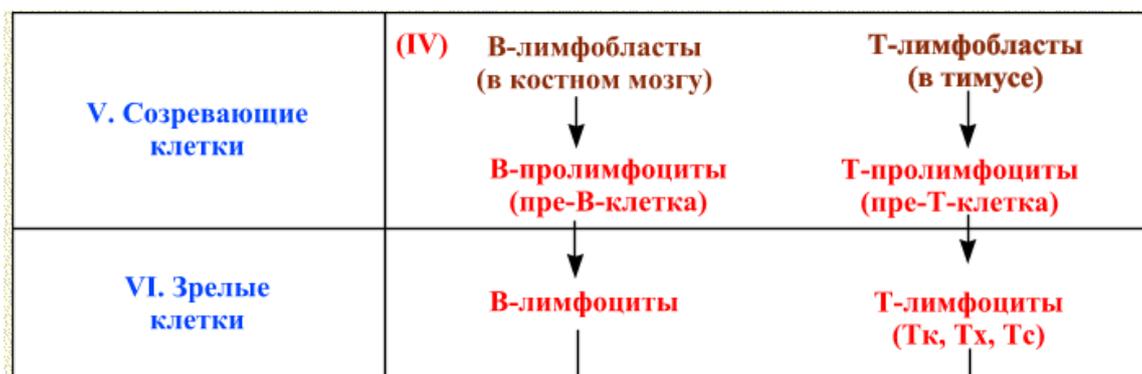


Рисунок 2 – Антигеннезависимая дифференцировка Т - лимфоцитов.

По своему строению молекулы ТсR (ТКР) напоминают иммуноглобулины (Fab-фрагмент) и состоят из альфа- и бета- цепей (ТсR $\alpha\beta$ их подавляющее большинство) или гамма- и дельта- цепей (ТсR $\gamma\delta$). $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ – формы ТсR весьма сходны по структуре. Каждая цепь ТКР состоит из двух областей (доменов): наружный переменный (V), второй – константный (C). Отдельные гены кодирующие всю переменную область (V) α и β цепей ТсR отсутствуют. Фрагменты переменных доменов кодируются тремя группами генов обозначаемых V, D, J. В клеточном геноме гены, кодирующие V-, J- и D-сегменты переменной области, представлены в виде многочисленных вариантов. Именно различные сочетания V-, J- и D-сегментов V области, образующиеся в процессе генной перестройки, называемой реаранжировкой, обеспечивают разнообразие молекул ТКР. Таким образом, ограниченное число генов (около 400) может кодировать рецепторы для почти бесконечного числа антигенов (многих миллионов). Причем различные комбинации генов V, D, J –сегментов - это только один из способов достижения многообразия антигенных рецепторов Т-лимфоцитов.

Основная функция зрелых Т-лимфоцитов – распознавание чужеродных антигенных пептидов в комплексе с собственными антигенами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) на поверхности антигенпрезентирующих клеток или на поверхности любых клеток-мишеней организма. Для выполнения этой функции Т-лимфоциты должны быть способны распознавать собственные антигены ГКГС. В то же время, Тклетки не должны распознавать аутоантигены самого организма, связанные с собственными антигенами ГКГС. В связи с этим в тимусе молодые тимоциты проходят селекцию («отбор»), ТсR которых соответствует вышеуказанным условиям. Суть позитивной и негативной селекции состоит в следующем: Позитивная селекция. Т-лимфоциты, ТКР которых обладает способностью распознавать HLA (молекулы ГКГС) стромальных клеток тимуса, выживают, а если нет – то гибнут путем апоптоза. Позитивная селекция – поддержка избирательной выживаемости. Таким образом, выживают только лимфоциты

способные распознавать собственные HLA! И эта способность в последующем является важной в функционировании Т-клеток.

В последующем одна из молекул CD4 или CD8 утрачивается и клетки становятся зрелыми. Клетки сохранившие CD4 являются Т-хелперами (Th) и их ТКР распознает HLA II класса, а сохранившие CD8 – цитотоксическими Т-лимфоцитами и их ТКР обладает способностью распознавать HLA I класса. Из тимуса они мигрируют в периферические лимфоидные органы, где заселяют преимущественно Т-зависимые зоны. В частности в лимфоузлах – паракортикальную. Зрелые лимфоциты рециркулируют

Антигензависимая дифференцировка

Антигензависимая дифференцировка происходит в периферических органах иммунной системы, если Т-лимфоцит взаимодействовал с антигеном. Начинается она с момента распознавания антигена и заканчивается образованием клона лимфоцитов, способных оказывать специфическое действие как по отношению к антигену, так и к другим иммунокомпетентным клеткам, вступившим во взаимодействие с антигеном. Причем хелперы и цитотоксические лимфоциты распознают антиген по-разному. Так, ХЕЛПЕРЫ (CD4-клетки) распознают АНТИГЕН в комплексе с HLA II КЛАССА, КИЛЛЕРЫ (CD8-клетки) - в комплексе антиген с HLA I КЛАССА. Распознавание антигена Т-хелпером является центральным процессом, как в гуморальном иммунном ответе, так и в усилении клеточной формы иммунного ответа. Специфическими МАРКЕРАМИ для ВСЕЙ ПОПУЛЯЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ являются имеющиеся на наружной мембране этих клеток антигены CD 3.

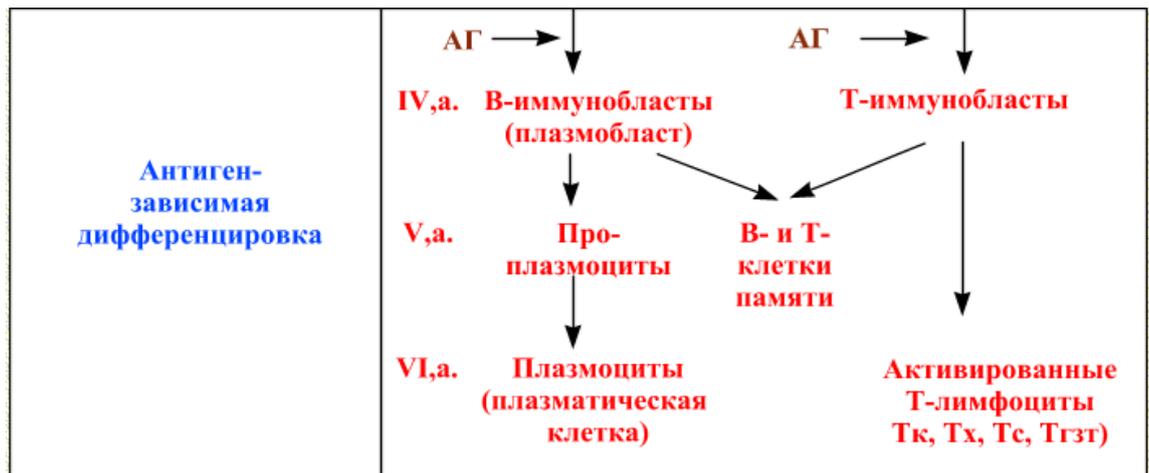


Рисунок 3 – Антигеннезависимая дифференцировка Т - лимфоцитов.

СУБПОПУЛЯЦИИ Т – ЛИМФОЦИТОВ

Th лимфоциты. Примерно половина из числа циркулирующих Т-лимфоцитов несут на своей поверхности антиген CD4 . Эти Т-лимфоциты функционируют как ХЕЛПЕРЫ, то есть помощники (от англ. to help — помогать), «включающие» популяцию В-лимфоцитов в процесс выработки антител, а Т-эффекторы – в реализацию клеточного иммунитета. Т-хелперы опосредуют свою функцию гуморальными факторами - цитокинами, которые синтезируются этими лимфоцитами в ответ на антигенный стимул. Недостаточность хелперной функции Т-лимфоцитов, наблюдаемая при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД, одной из важнейших мишеней ВИЧ являются Т-лимфоциты хелперы), приводит к «неотвечаемости» организма на антигенную стимуляцию, что, в конечном итоге, способствует персистенции в организме человека микроорганизмов, развитию злокачественных новообразований и является причиной летального исхода.

Т-хелперы (Th) – стимулируют пролиферацию и дифференцировку как Т-, так и В-лимфоцитов, выделяя цитокины. В зависимости от того, какие цитокины они продуцируют (в зависимости от цитокинового профиля) среди них различают:

Th1 (Т-хелперы первого типа), выделяют ИЛ-2 и γ -интерферон, и в итоге обеспечивают реакции Тклеточного иммунитета – стимулируют иммунный ответ против внутриклеточных бактерий, противовирусный, противоопухолевый, трансплантационный иммунитет.

Th2 (Т-хелперы второго типа), секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13 и стимулируют синтез антител, способствуют развитию гуморального иммунного ответа против внеклеточных бактерий, их токсинов, а также образование IgE-антител.

Между Th1 и Th2 существует антагонизм: при повышении активности одних, угнетается функция других. В итоге преобладает Т-клеточный (Th1 Т киллеры) или В-клеточный (Th2 В-лимфоциты антитела) иммунитет, что во многом зависит от вида антигена. Таким образом, Т-хелперы выполняют хелперно-регуляторную функцию во взаимодействии иммунокомпетентных клеток, направленную на развитие эффекторной фазы иммунного ответа. Именно от Th зависит будет преобладать гуморальный или клеточный иммунный ответ.

Тк. Среди субпопуляций Т-лимфоцитов различают эффекторные клетки. В связи с тем, что эти эффекторные клетки способны специфически разрушать клетки-мишени, их называют **ЦИТОТОКСИЧЕСКИМИ Т-ЛИМФОЦИТАМИ**, или **Т-КИЛЛЕРАМИ** – убийцами. Т-киллер —одна из основных эффекторных клеток клеточноопосредованного иммунитета, которая наряду с другими клетками способна осуществлять лизис клеток мишеней. Роль Т-киллеров очень велика в реализации трансплантационного иммунитета, развитии аутоиммунных заболеваний, в противоопухолевой защите. Тклимфоциты (CD8⁺ клетки) составляют около 20 – 25% от числа циркулирующих Т-лимфоцитов (абсолютное количество - 500 – 1200 в 1 мм³ (мкл)), они несут маркерный антиген CD8 . Макромолекула CD8 служит корцептором для антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса (ГКГС-1). Активированные антигеном цитотоксические клетки – Ткиллеры связываются с антигенами на поверхности клеток и, выделяя белок

перфорин, разрушают их. При этом Т-киллер остается жизнеспособным и может разрушать следующую клетку. Действие перфорина подобно МАК системы комплемента. Белок перфорин, полимеризуясь в мембране клетки-мишени, образует поры – каналы, тем самым, вызывая её осмотический лизис. Кроме того, цитотоксический Т-лимфоцит через пору, образованную перфорином в клетке-мишени, вбрасывает гранзимы (ферменты – сериновые протеазы), которые запускают программу апоптоза. Установлено также, что своё цитотоксическое действие Т-лимфоциты могут реализовывать путем экспрессии FasL и с его помощью индуцировать Fas-опосредованный апоптоз мишени.

Т-клетки иммунологической памяти – это долгоживущие лимфоциты, потомки клеток, встречавшихся с антигенами и сохраняющие к ним рецепторы. **Т-ЛИМФОЦИТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ** - после стимуляции антигеном способны сохранять информацию о нем до 10—15 лет и передавать ее другим клеткам. Эти клетки защищены от апоптоза. Благодаря наличию в организме Т-клеток памяти обеспечивается ускоренный иммунный ответ по вторичному типу при повторном попадании данного антигена в организм. Этим объясняется форсированная динамика вторичного иммунного ответа. Маркером Т-лимфоцитов памяти является мембранный антиген CD45RO. Раньше ошибочно выделяли субпопуляцию Т-супрессоров, которые считались ответственными за подавление иммунного ответа. Однако в настоящее время показано, что самостоятельной субпопуляции Т-супрессоров нет. В угнетении, подавлении иммунного ответа решающее значение играет апоптоз простимулированных лимфоцитов, а также цитокин – трансформирующий фактор роста β .

НК – КЛЕТКИ

Естественные киллеры НК не зависят в своем развитии от вилочковой железы. Экспрессируют на своей поверхности рецепторы к

интерферону- γ и интерлейкину-2 (ИЛ 2). Функционально они являются цитотоксическими клетками киллерами, но на НК нет антигенраспознающих рецепторов, которые обязательно присутствуют на Т-киллерах. Натуральных киллеров на клетку мишень наводят антитела IgG специфичные к мембранным антигенам клетки-мишени. Первоначально антитела связываются с антигеном на клетке, а затем с помощью Fc рецептора к IgG (Fc γ RIII) НК присоединяется к этому комплексу АТ - АГ-клетки-мишени. Функция ЕК-клеток в организме заключается в защите от развития опухолей, вирусов и др. Основными их маркерами являются CD16 и CD56. (Fc γ RIII по CD- номенклатуре это CD16). Разрушение клетки-мишени ЕК осуществляет с помощью перфорина. Содержание ЕК (CD16+ клеток) у здоровых людей – 8 – 22%.

В – ЛИМФОЦИТЫ

В-лимфоциты – это те клетки, которые обеспечивают выработку антител и являются основным клеточным субстратом гуморального иммунного ответа [5]. В процессе дифференцировки В-лимфоцитов выделяют 2 основных ЭТАПА (Рисунок 4):

1. АНТИГЕННЕЗАВИСИМЫЙ
2. АНТИГЕНЗАВИСИМЫЙ.

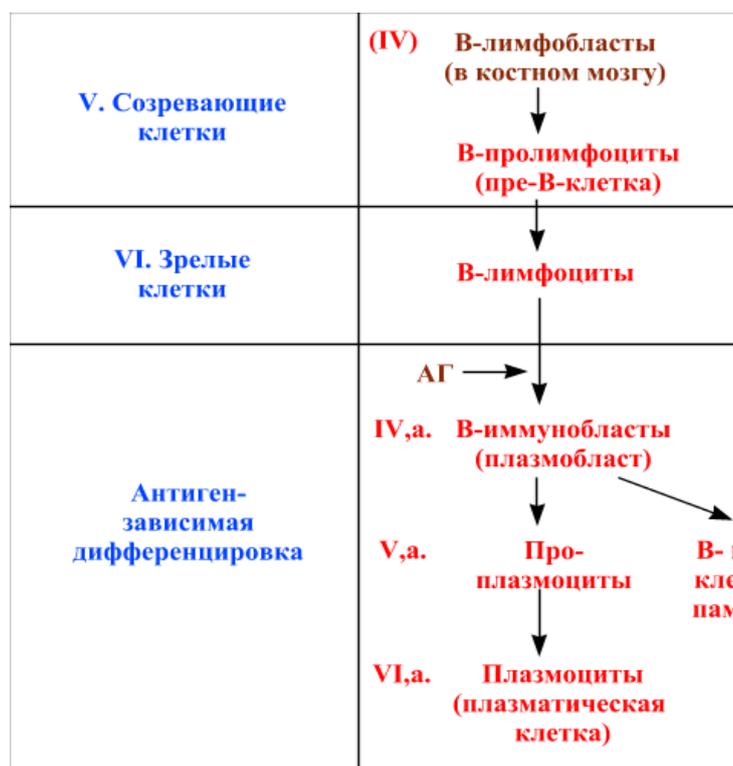


Рисунок 4 – антигеннезависимая и антигензависимая дифференцировка В - лимфоцитов

Антигеннезависимая дифференцировка В-клеток происходит в костном мозге без участия антигена, причем происходит постоянно по следующей схеме:

- ↓ Стволовая кроветворная клетка (гемопоэтическая стволовая клетка, англ. HSC)
- ↓ Общий предшественник Т- и В-лимфоцитов
- ↓ Про В-клетка
- ↓ Предшественник В лимфоцитов (Пре-В-клетка)
- ↓ Незрелые В-лимфоциты
- ↓ В-лимфоциты (зрелые) - прямые предшественники антителообразующих клеток.

Принципиальной основой В-лимфопоэза является образование зрелых лимфоцитов, несущих на поверхностной мембране молекулы Ig M (мембранная форма IgM – sIgM), выполняющих функции рецепторов

специфичных к одному определенному антигену. Кроме того, появляются другие мембранные структуры, значимые для функционирования лимфоцита. Важным является процесс формирования различных индивидуальных для каждой В-клетки антигенраспознающих рецепторов. Это достигается реаранжировкой генов кодирующих переменные домены тяжелых (μ) и легких цепей. Перестройка фрагментов генов (V, D, J) обеспечивает большое разнообразие и индивидуальность образующихся антигенраспознающих рецепторов

В-лимфоциты в костном мозге проходят обязательный этап – селекцию, заключающуюся в программированной гибели (апоптозе) аутореактивных клонов лимфоцитов, что называется делецией клона (clonal deletion). Этот механизм обеспечивает толерантность к собственным (аутологичным) антигенам организма.

Второй этап. В-лимфоциты, встретив и распознав антиген своим иммуноглобулиновым рецептором, размножаются, образуя клон идентичных клеток, и дифференцируются в плазматические клетки – продуценты антител.

Таким образом, вторым этапом развития В-лимфоцитов является их иммуногенез – антигензависимая дифференцировка, которая происходит в периферических органах иммунной системы. В отличие от антигеннезависимой дифференцировки не все клоны В-лимфоцитов претерпевают антигензависимую дифференцировку. Этот этап развивается лишь в том случае, если клон В-лимфоцитов реагирует на внедрившийся в организм АНТИГЕН. При этом с антигеном будут взаимодействовать только те клоны В-лимфоцитов, антигенраспознающие рецепторы которых специфичны к его антигенным детерминантам. Плазматические клетки – конечная стадия полностью дифференцировавшихся В-лимфоцитов и продуцирующих антитела к определенному антигену. Каждый В-лимфоцит способен синтезировать только единственный вид антител к определенной антигенной детерминанте (эпитопу). Антигензависимая дифференцировка

зависит не только от распознавания антигена клоном В-лимфоцитов. В этом процессе участвуют антигенпрезентирующие клетки и Т-лимфоциты, если антиген Т-зависимый.

В-лимфоциты на своей поверхности содержат важные идентификационные и функциональные маркеры. Они называются дифференцировочные антигены или кластеры дифференцировки – CD. С их помощью можно достоверно охарактеризовать лимфоциты зрелые или нет, а так же их функциональную активность и это имеет высокое диагностическое значение, особенно при лимфопролиферативных заболеваниях и оценке состояния гуморального иммунитета.

CD19 – важная роль в активации В-клеток. Маркерная молекула, так как экспрессирована на всех клетках В-ряда и отсутствует на лимфоидных клетках других типов. Плазматические клетки утрачивают её.

CD20 (B1), CD72 – так же маркерные молекулы клеток В-ряда.

CD45 (B220), CD43 – одновременное наличие этих CD-антигенов характерно для про-Влимфоцитов, самых ранних клеток В-лимфопоэза.

CD45 (B220), CD19 – фенотип пре-В-клеток.

CD45, CD19, CD40 – фенотип характерный покоящимся В-клеткам.

CD45, CD19, CD40, CD80, CD86 – фенотип характеризующий активированные В-клетки.

CD80, CD86 являются важными костимулирующими молекулами в межклеточных взаимодействиях.

В-лимфоциты памяти имеют молекулы **CD86, CD20, CD39**.

Большая часть В-лимфоцитов имеет на поверхности антигены HLA класса II. На зрелых Влимфоцитах экспрессируются IgM и IgD, а так же рецепторы для активированного третьего компонента комплемента (**CD21/CR2, CD35/CR1**), Fc рецепторы для IgG (**CD32**).

Важными дифференцировочными CD маркерами В-лимфоцитов периферической крови являются – **CD 19, CD 20, CD 72**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петренко Е. В. Лимфоидная система и ее место в современной науке / Е. В. Петренко // Бюллетень науки и практики. – 2017. – №9. – С. 26–50.
2. Шалина Т.И. Лимфатическая и иммунная системы / Т.И. Шалина, Л.А. Петрова // Учебно–методическое пособие. – 2012.
3. Айаган Б. Иммунитет / Б/ Айаган // Национальная энциклопедия. — Алматы. – 2005
4. Будчанов Ю.И. Клеточный Иммунитет. Типы Клеточной Цитотоксичности. Рецепторы И Маркеры, Субпопуляции Лимфоцитов / Ю.И. Будчанов // Учебно-методическое пособие по общей иммунологии. – 2008.
5. Будчанов Ю.И. Система гуморального иммунитета. антитела / Ю.И. Будчанов // Учебно-методическое пособие по общей иммунологии. – 2008.