

Р.М. Хаитов

ИММУНОЛОГИЯ

УЧЕБНИК

**4-е издание,
переработанное и дополненное**

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебника для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования специалитета 31.05.01 «Лечебное дело»

Регистрационный номер рецензии 1428 от 17 июня 2021 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	10
Предисловие к четвертому изданию	19
Предисловие к третьему изданию (2016 г.)	20
Предисловие ко второму изданию (2011 г.)	21
Предисловие к первому изданию (2006 г.)	25
ЧАСТЬ I. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	27
Глава 1. Основные положения	29
Иммунный ответ	31
Клетки иммунной системы	33
Глава 2. Компоненты иммунной системы	38
Состав иммунной системы	38
Центральные и периферические органы иммунной системы	40
Происхождение клеток иммунной системы	41
Гуморальные факторы	42
Тимус	42
Лимфатические узлы	44
Селезенка	46
Печень	47
Клеточный состав печени	47
Лимфоидная ткань слизистых оболочек и кожи	48
Глава 3. Механизмы врожденного иммунитета	50
Рецепторы распознавания «чужого»	50
Циркулирующие рецепторы	50
Мембранные рецепторы	53
Проведение сигналов с Toll-подобных рецепторов	56
Цитоплазматические рецепторы	58
Гуморальные факторы врожденного иммунитета	61
Система комплемента	63
Эндогенные противомикробные пептиды — природные антибиотики	68
Интерфероны типа I	71
Фагоцитоз	73
Fc-рецепторы	75
Киллинг и расщепление фагоцитированного материала	80
Последствия фагоцитоза	81
Глава 4. Клетки врожденного иммунитета	83
Клетки врожденного иммунитета миелоидного происхождения	83
Нейтрофилы	83
Мононуклеарные фагоциты — моноциты и макрофаги	87
Активация макрофагов	90
Дендритные клетки	93

Эозинофилы	96
Базофильные лейкоциты и тучные клетки	98
Лимфоцитарное звено врожденного иммунитета	102
Врожденные лимфоидные клетки	102
Клетки со свойствами как врожденного, так и приобретенного иммунитета	106
Глава 5. Взаимодействие клеток в ходе иммунного ответа.	
Презентация антигенов	109
Молекулы межклеточной адгезии	109
Цитокины	111
Хемокины	123
Рецепторы для цитокинов и хемокинов	129
Презентация антигенов	133
Главный комплекс гистосовместимости	134
Гены главного комплекса гистосовместимости	134
Трансмембранные молекулы главного комплекса гистосовместимости	136
Генетический полиморфизм	136
Комплексы антигенный пептид–МНС	137
Суперантигены	140
Антиген-презентирующие молекулы CD1	140
Антиген-презентирующие клетки	140
Взаимодействие ДК и Т-лимфоцитов	142
Взаимодействие Т- и В-лимфоцитов	143
Глава 6. Антигены. Антитела. В-лимфоциты	145
Антигены	145
Антитела	145
Имуноглобулины	146
Классы иммуноглобулинов	146
Структура иммуноглобулинов	147
Связывание антигена	151
Гены иммуноглобулинов	152
Гены переменных доменов	152
Гены константных доменов	157
Переключение изотипов иммуноглобулинов	158
В-лимфоциты	159
В-клеточный рецептор (BCR)	159
Корецепторный комплекс	161
Дифференцировка В-лимфоцитов	163
В2-лимфоциты	164
В1-лимфоциты	170
В-клетки маргинальной зоны	171
Регуляторные В-клетки	171
Тимус-независимые антигены	172

Глава 7. Т-лимфоциты.	174
Антиген-распознающий рецептор Т-лимфоцитов	174
Корецепторные молекулы CD4 и CD8	176
Гены Т-клеточного рецептора	177
Проведение сигнала с антиген-распознающих рецепторов Т-лимфоцитов	178
Дифференцировка Т-лимфоцитов	181
Субпопуляции Т-хелперов	184
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты	188
NKT-лимфоциты	188
Глава 8. Адаптивный иммунный ответ.	191
Признаки адаптивного иммунного ответа.	192
Этапы развития иммунного ответа	193
Факторы, определяющие развитие различных типов иммунного ответа	196
Th1-опосредованный, или клеточный иммунный ответ	197
Th2-опосредованный, или гуморальный иммунный ответ	199
Мукозальный иммунитет	200
Эффекторные механизмы иммунитета	202
Антителозависимые механизмы защиты	203
Нейтрализующая активность	204
Опсонизация	204
Антителозависимая клеточная цитотоксичность	204
Комплемент-зависимый цитолиз	205
Гиперчувствительность немедленного типа.	205
Эффекторные механизмы, опосредованные клетками	206
Гиперчувствительность замедленного типа.	207
Иммунная память	209
Глава 9. Торможение иммунной системы	213
Апоптоз	213
Супрессия иммунного ответа.	218
Супрессия лимфоцитов	219
Супрессия лейкоцитов.	221
Иммунная толерантность	223
Трансплантация	224
Иммунопривилегированные ткани	226
Иммунная система и глюкокортикоиды	227
ЧАСТЬ II. ИММУННАЯ СИСТЕМА И ПАТОЛОГИЯ.	229
Глава 10. Классификация патологических процессов.	231
Иммунный статус.	232
Глава 11. Первичные иммунодефициты	234
Принципы диагностики первичных иммунодефицитов	235

Общие особенности клинической картины первичных иммунодефицитов	235
Лабораторные исследования	237
Принципы лечения первичных иммунодефицитов	237
Комбинированные иммунодефициты	237
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	237
Синдром «голых лимфоцитов»	240
Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромальными проявлениями	240
Синдром Вискотта—Олдрича	240
Синдром ДиДжорджи	241
Синдром дефицита NEMO	242
Синдром гипериммуноглобулинемии E	243
Синдромы поломок хромосом	244
Атаксия-телеангиэктазия	244
Синдром Ниймеген	245
Преимущественно гуморальные дефекты	245
Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей	245
Селективный дефицит иммуноглобулина A	246
Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток	246
Общая переменная иммунная недостаточность	248
Гипер-IgM-синдромы	249
ПИД с иммунной дисрегуляцией	251
Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром	251
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	252
Х-сцепленный синдром иммунодисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии	253
Количественные и качественные дефекты фагоцитов	253
Хроническая гранулематозная болезнь	253
Дефекты адгезии лейкоцитов	254
Аутовоспалительные заболевания	255
Дефекты системы комплемента	257
Болезни с дефицитом компонентов комплемента	257
Дефицит лектина, связывающего маннозу	258
Глава 12. Вторичная иммунная недостаточность и синдром приобретенного иммунодефицита	260
Индукцированная и спонтанная формы вторичной иммунной недостаточности	261
Вирус иммунодефицита человека и синдром приобретенного иммунодефицита	262
Строение вируса иммунодефицита человека и его жизненный цикл	264
Иммунный ответ к ВИЧ	268
Механизмы иммуносупрессии	270
Клиническая картина	272

Лабораторная диагностика	277
Пути трансмиссии ВИЧ	278
Лечение	278
Антиретровирусные препараты	279
Антиретровирусные препараты ближайшего будущего	282
Побочные эффекты антиретровирусной терапии	285
Лечение индикаторных заболеваний	286
Лекарственная профилактика оппортунистических инфекций	291
Иммунотерапия	292
Рекомендации по вакцинации при ВИЧ-инфекции	293
Заключение	294
Глава 13. Аллергические заболевания	296
Определение терминов	296
Аллергены	297
Классификация и номенклатура аллергенов	297
Бытовые аллергены	299
Эпидермальные аллергены	299
Пыльцевые аллергены	299
Пищевые аллергены	300
Инсектные аллергены	300
Лекарственные аллергены	300
Промышленные аллергены	300
Аллергены инфекционного происхождения	301
Типы реакций гиперчувствительности	301
Иммуноглобулин Е. Регуляция синтеза и секреции	306
Медиаторы гиперчувствительности немедленного типа	308
Принципы диагностики аллергических заболеваний	309
Сбор аллергологического анамнеза	309
Кожные тесты	310
Провокационные тесты	311
Методы лабораторной диагностики	311
Общие принципы лечения аллергических заболеваний	312
Элиминация аллергенов	312
Фармакотерапия аллергических заболеваний	314
Аллерген-специфическая иммунотерапия	324
Аллергический ринит	326
Аллергический конъюнктивит	329
Бронхиальная астма	331
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	338
Экзогенный аллергический альвеолит	340
Узелковый полиартериит	342
Синдром Лёффлера	344
Тропическая эозинофилия	346
Анафилактический шок	347

Атопический дерматит	352
Контактный дерматит	358
Крапивница	360
Ангиоотек	366
Инсектная аллергия	370
Лекарственная аллергия	373
Аллергия на латекс	381
Пищевая аллергия	384
Глава 14. Аутоиммунные заболевания	389
Этиология и патогенез	389
Системные аутоиммунные заболевания	393
Ревматоидный артрит	393
Системная красная волчанка	398
Склеродермия	402
Синдром Шегрена	404
Заболевания эндокринных желез	406
Болезнь Грейвса	406
Аутоиммунный тиреоидит	408
Сахарный диабет I-го типа	409
Болезнь Аддисона	411
Заболевания пищеварительного тракта	411
Аутоиммунный гастрит и пернициозная анемия	411
Целиакия	412
Воспалительные заболевания кишечника	415
Язвенный колит	415
Болезнь Крона	417
Вирусные гепатиты, имеющие отношение к аутоиммунной патологии	419
Аутоиммунные заболевания печени	423
Аутоиммунный гепатит	424
Первичный склерозирующий холангит	425
Первичный билиарный цирроз	425
Заболевания крови	426
Аутоиммунная гемолитическая анемия	426
Лекарственный гемолиз	427
Гемолиз при трансфузионных осложнениях	427
Гемолитическая болезнь новорожденных	430
Иммунная тромбоцитопения	430
Аутоиммунные заболевания нервной системы	432
Рассеянный склероз	432
Тяжелая псевдопаралитическая миастения	435
Синдром Гийена–Барре	437
Первичные системные васкулиты	438
Гранулематоз Вегенера	440
Микроскопический полиангиит	441

Пурпура Шёнляйна–Геноха	442
Синдром Чёрджа–Стросс	443
Узелковый полиартериит	443
Гигантоклеточный артериит	444
Артериит Такаясу	445
Болезнь Кавасаки	445
Болезнь Бехчета	446
Глава 15. Принципы иммуотропной терапии	447
Заместительная терапия	447
Иммуномодулирующая терапия	448
Иммуномодуляторы бактериального происхождения	451
Иммуномодуляторы тимического происхождения	451
Цитокины	452
Нуклеиновые кислоты	453
Препараты растительного происхождения	454
Химически чистые иммуномодуляторы	454
Иммуносупрессивная терапия	458
Глюкокортикостероиды	458
Антиметаболиты	458
Цитотоксические препараты	458
Иммунодепрессанты грибкового и бактериального происхождения	458
Биологические препараты на основе моноклональных антител	460
Вакцинация	462
ЧАСТЬ III. ПРИЛОЖЕНИЯ	467
Имуноглобулины	469
Иммунологические характеристики крови	471
Лекарственные средства	474
Выдающиеся работы, имеющие непосредственное отношение к иммунологии и аллергологии, отмеченные Нобелевскими премиями	487
Предметный указатель	501
Благодарности	519

Глава 1

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

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 еще до нашей эры в следующих 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: **врожденный и адаптивный.**

Врожденный иммунитет является присущей каждому организму с рождения, генетически закрепленной способностью противостоять инфекции. Это передовая линия обороны организма против патогенов, пытающихся проникнуть или уже проникших в покровные ткани или во внутреннюю среду. Врожденный 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, микробицидные гуморальные вещества (протеазы, сильные окислители и свободные радикалы, продуцируемые фагоцитами, эндогенные противомикробные пептиды и др.), сосудистые реакции. Первичные рецепторы врожденного 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 патоген-распознающие рецепторы врожденного иммунитета. К ним относят мембраносвязанные и цитоплазматические паттерн-распознающие 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 врожденного иммунитета санировать организм от проникшего патогена часто недостаточны. Множество патогенов приспособилось выживать в присутствии факторов врожденной резистентности к инфекциям. Именно поэтому в процессе эволюции, начиная с челюстных рыб, к **врожденному 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. 1.1).

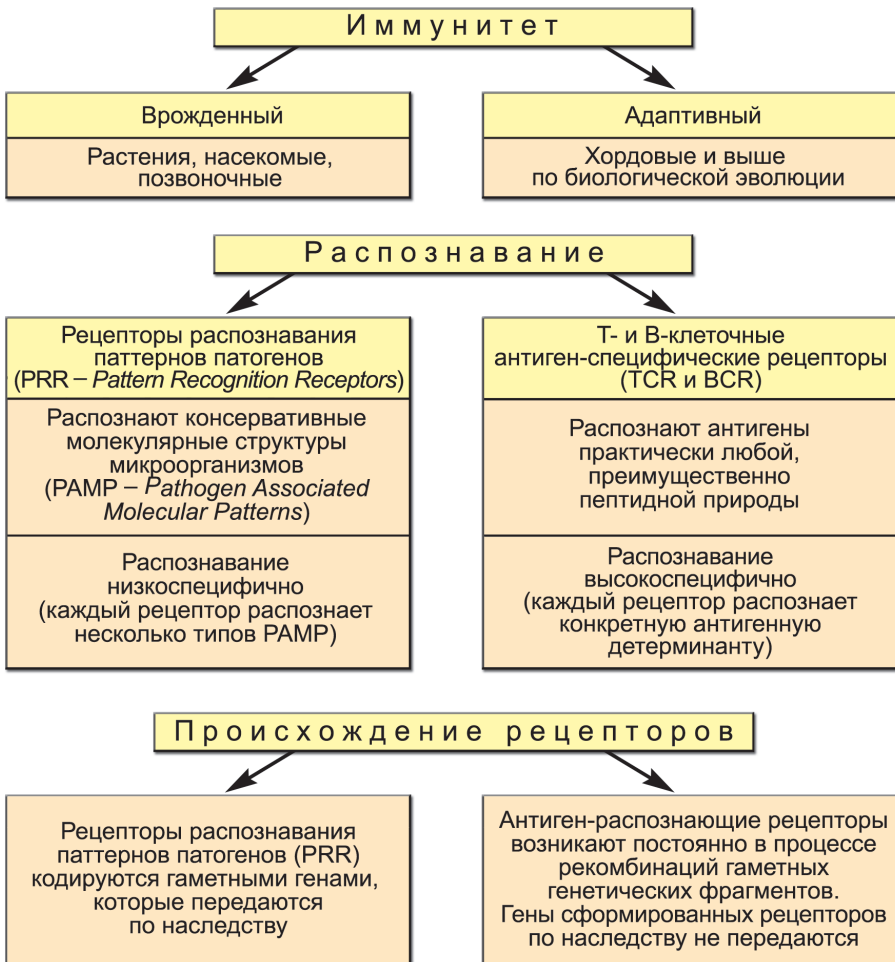


Рис. 1.1. Сравнение врожденного и адаптивного иммунитета

Адаптивный (приобретенный) иммунитет формируется в течение жизни индивидуума. **Активно приобретенный иммунитет** — состояние невосприимчивости к инфекции после перенесенного инфекционного заболевания или после вакцинации (сам организм вырабатывает соответствующие антитела). **Пассивно приобретенный 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

Врожденная 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 удалении патогена и поврежденных 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**).

Основные характеристики **адаптивного иммунного ответа** — это умение отличать собственные антигены от чужеродных, специфичность и иммунная память.

- ▶ **Различение «своего» и «чужого»** выражается в дифференциации компонентов собственных тканей организма и чужеродных молекул. Специфическую неотвечаемость 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 определенным антигеном, будет обеспечивать защиту только против этого антигена.
- ▶ **Иммунная память** формируется в результате адаптивного иммунного ответа против конкретного возбудителя и иногда сохраняется 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 счет образования клеток иммунной памяти. Наличие иммунной памяти обуславливает развитие ускоренного, более специфичного и усиленного ответа (вторичный иммунный ответ) при повторном контакте с антигеном (см. гл. 8). Формирование иммунной памяти является основной целью вакцинации, т.е. процесса естественного или искусственного формирования иммунной защиты против определенной инфекции.

Схема развития иммунного ответа представлена на рис. 1.2. Содержание отдельных этапов иммунного ответа раскрыто ниже.

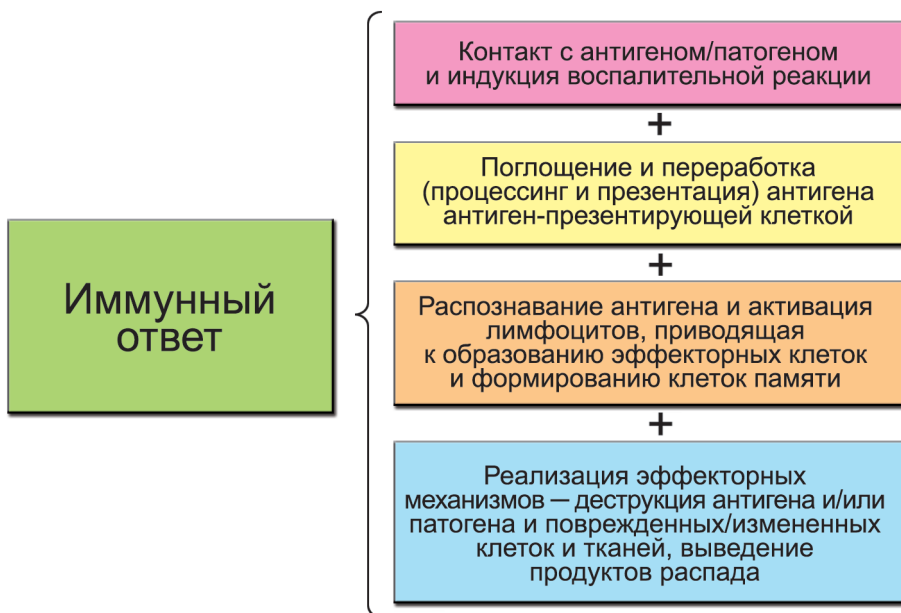


Рис. 1.2. Основные этапы иммунного ответа

- ▶ Запуск реакций **врожденного иммунитета: воспаления, активации комплемента и фагоцитоза**. В них участвуют клетки, поглощающие антигены: фагоциты, антиген-презентирующие клетки (АПК), в частности дендритные клетки (ДК), макрофаги, эндотелиальные и другие клетки. Выделяются провоспалительные цитокины и хемокины.
- ▶ **Переработка антигена (процессинг)**. После поглощения антигена антиген-презентирующей клеткой происходит его процессинг (расщепление и встраивание в молекулы МНС) и презентация на поверхности клетки. Это необходимо для распознавания антигена Т-лимфоцитами.
- ▶ **Распознавание антигена и запуск специфического иммунного ответа** происходят в периферических лимфоидных органах. Начинается пролиферация и дифференцировка эффекторных и регуляторных лимфоцитов.
- ▶ **Деструкция антигена и поврежденных патогеном тканей**. При этом одни лимфоциты (помощники — хелперы) посредством секреции цитокинов активируют и рекрутируют для выполнения эффекторных функций другие лимфоциты [цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) и В-лимфоциты] и лейкоциты (нейтрофилы, моноциты, базофилы, эозинофилы), тучные клетки, а также гуморальные литические системы типа комплемента.
- ▶ **Выведение продуктов распада** происходит с участием клиренса иммунных комплексов и системы органов выделения.
- ▶ При завершении иммунного ответа большинство активированных лимфоцитов **элиминируется с помощью апоптоза**, но часть антиген-специфич-

ных эффекторных и регуляторных лимфоцитов формируют популяции долгоживущих клеток иммунологической памяти, быстро активирующихся при повторном контакте с антигеном.

КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Клетки иммунной системы условно подразделяют на клетки врожденного 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 (см. гл. 4). Наличие этой группы показывает единство происхождения и способов защиты организма от чужеродных веществ антигенной природы.

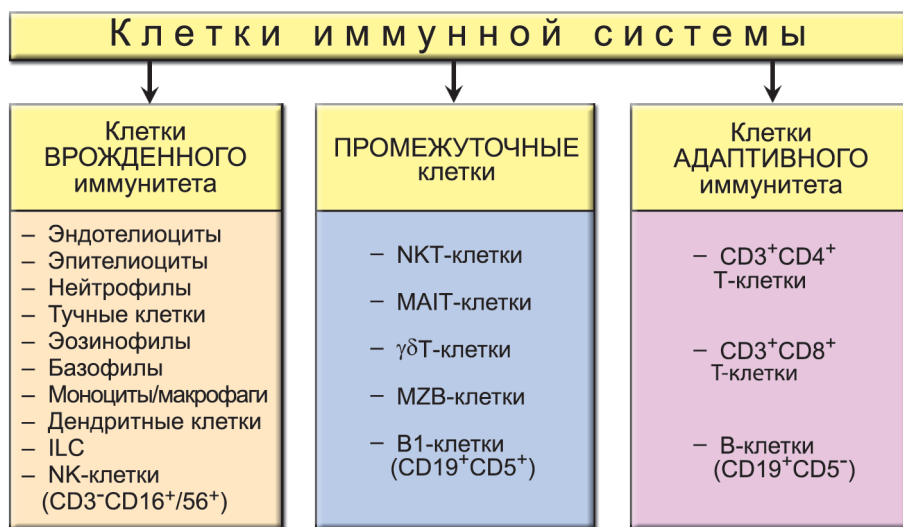


Рис. 1.3. Клетки иммунной системы

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

- ▶ **Антиген-презентирующие клетки (АПК).** К АПК относят макрофаги, дендритные клетки (включая клетки Лангерганса эпидермиса и дендритные эпителиальные клетки тимуса), а также В-лимфоциты. АПК захватывают антиген, обрабатывают его (процессируют) и презентуют антигенные фрагменты на своей поверхности в комплексе с МНС Т-лимфоцитам (рис. 1.4).
- ▶ **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. 7.1) строго одной специ-

фичности, т.е. взаимодействующий с одним антигеном. Т-клетки по экспрессии маркёрных антигенов CD (*Cluster Differentiation*) подразделяют на CD4⁺ и CD8⁺:

- **CD4⁺ Т-лимфоциты** (хелперы). Среди Т-клеток, экспрессирующих мембранные маркёры CD4, выделяют Т-лимфоциты с эффекторными функциями (Th1, Th2, Th17) и Т-регуляторные клетки (естественные — Treg и индуцированные — Th3, или Tr1).
 - **Т-хелперы** при взаимодействии с АПК специфически распознают антигены и начинают вырабатывать определенный набор цитокинов соответственно типу инфекционного агента: Th2 при взаимодействии с В-клетками индуцируют гуморальный иммунный ответ (рис. 1.4), а Th1 — при взаимодействии с макрофагами, НК-клетками и цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) — клеточный иммунный ответ. Th17 продуцируют ИЛ-17 — 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 видоизмененные собственные антигены — аутоантигены: например клетки опухоли, трансплантата, инфицированные вирусом клетки, несущие поверхностные вирусные антигены. Эффекторные функции ЦТЛ реализуются через образование в клетках-мишенях пор (под действием особых белков — перфоринов) и секрецию в поры специализированных сериновых протеаз — гранзимов (рис. 1.5 и см. рис. 8.6). Под влиянием гранзимов индуцируются процессы запрограммированной гибели клетки — апоптоза (путем последовательной активации каспаз и эндонуклеаз).
 - **Т-клетки памяти** — долгоживущие рециркулирующие и резидентные малые лимфоциты, формируемые при первичном иммунном ответе из CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. 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. Исходно на мембране В-лимфоцитов присутствует рецептор для антигена — мономер IgM. Продолжительность жизни большинства В-лимфоцитов (если они не активируются антигеном!) не превышает 10 сут:

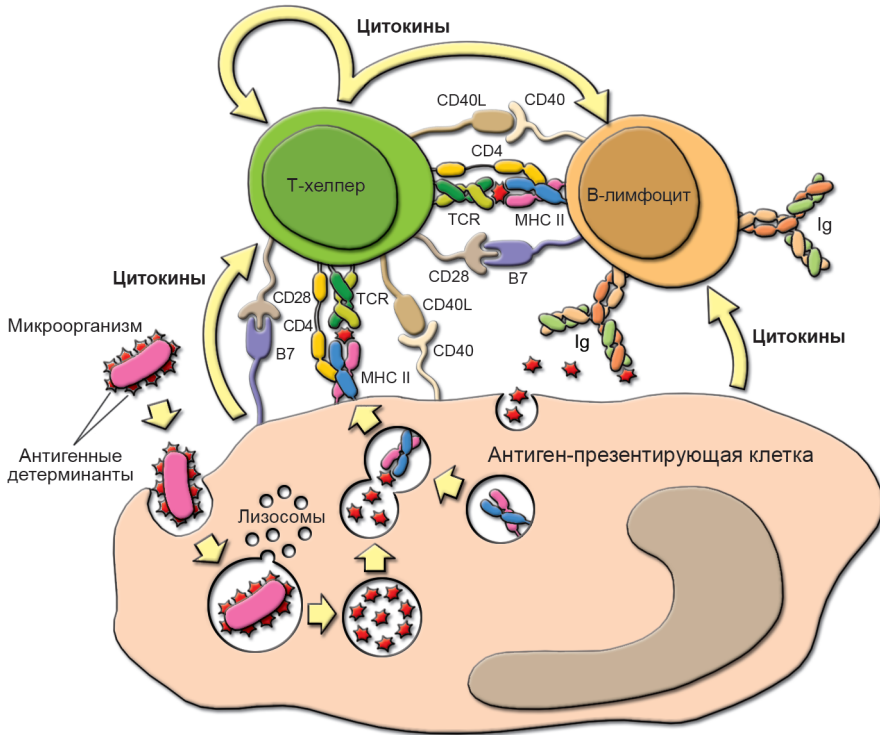


Рис. 1.4. Взаимодействие клеток в ходе гуморального иммунного ответа. Рецептор Т-хелпера (TCR) распознает антигенную детерминанту (эпитоп), экспрессированную на поверхности антиген-презентирующей клетки вместе с молекулой главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС-II). Во взаимодействии участвуют маркерная молекула Т-хелпера — CD4 — и ряд других молекул. В результате подобного взаимодействия антиген-презентирующая клетка секретирует интерлейкин-4 (ИЛ-4) и другие цитокины, стимулирующие 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 МНС-II распознается рецептором Т-хелпера, после чего Т-лимфоцит секретирует цитокины, стимулирующие пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, синтезирующие антитела к данному антигену. Часть В-лимфоцитов также дифференцирует в долгоживущие клетки памяти (CD27⁺). Также показаны некоторые мембранные белки (CD40/CD40L и CD28/B7), участвующие в проведении коstimуляторных сигналов, необходимых для полноценной активации взаимодействующих клеток (они описаны подробнее в гл. 5)

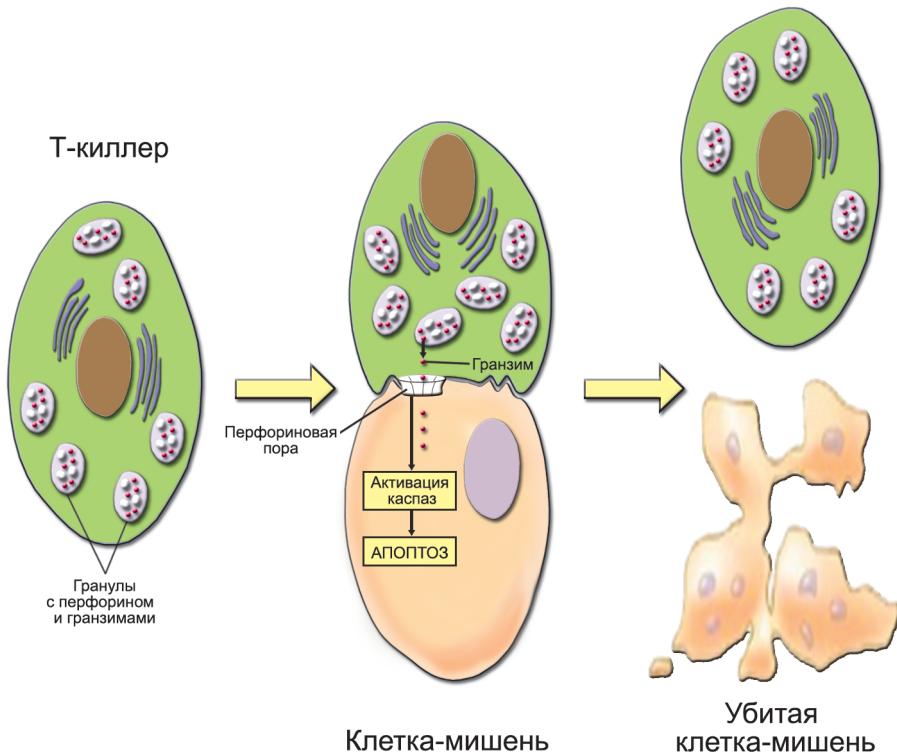


Рис. 1.5. Уничтожение клетки-мишени цитотоксическим Т-лимфоцитом (ЦТЛ) или НК-клеткой (естественным киллером). При сближении цитотоксического лимфоцита с клеткой-мишенью после специфического взаимодействия мембранных молекул клеток-партнеров клетка-киллер убивает клетку-мишень

- **Эффекторные В-лимфоциты.** Активированные В-лимфоциты размножаются и дифференцируются в плазматические клетки, вырабатывающие антитела (иммуноглобулины, специфичные к конкретному антигену). При этом плазматические клетки теряют мембранную экспрессию специфических рецепторов для антигена.
 - **В-лимфоциты иммунной памяти** — долгоживущие лимфоциты. Они сохраняют иммунную «память» об антигене, с которым когда-то контактировали, за счет продолжающейся экспрессии рецептора для антигена. Клетки памяти активируются при повторном распознавании того же антигена. В этом случае В-лимфоциты памяти при обязательном участии фолликулярных Т-хелперов (T_{fh}) и ряда других факторов превращаются в плазматические клетки, обеспечивая быстрый синтез большого количества специфичных антител, взаимодействующих с чужеродным антигеном, и развитие эффективного иммунного ответа.
- **ILC (Innate Lymphoid Cells** — врожденные лимфоидные клетки) — клетки лимфоидной линии, не экспрессирующие антиген-специфических

рецепторов. ИЛС в какой-то мере являются аналогом Т-клеток и также подразделяются на несколько подтипов. Они играют важную роль в иммунном ответе к патогенам и в регуляции гомеостаза и воспаления. К ИЛС также относят НК-клетки (от англ. *Natural Killer* — естественный киллер) — лимфоциты, обладающие цитотоксической активностью и лишенные характерных для Т- и В-клеток поверхностных CD-маркёров. Для распознавания антигенов НК-клетки используют инвариантные рецепторы семейства лектинов С-типа или иммуноглобулинподобные рецепторы (KIR). Однако каждая клетка имеет уникальную комбинацию этих рецепторов. Данные клетки играют важную роль в механизмах врожденного иммунитета (см. гл. 4), уничтожают трансформированные в опухоль, инфицированные вирусами и чужеродные клетки (аналоги цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов).