

Содержание

Об авторах	5	Введение	8
Благодарности	6	Принятые сокращения	9
Предисловие	7		

Фундаментальные принципы 11

Иммунная система	11	Функционирование моноцитов и их антигены	52
Клетки иммунной системы (обзор)	12	Популяции дендритных клеток	54
Органы лимфатической системы (обзор)	14	Созревание дендритных клеток: изменение фенотипа и функций	56
Тимус	16	Система HLA (система MHC)	58
Периферические органы	18	Геномная организация HLA-комплекса	58
Развитие и дифференцировка Т-лимфоцитов	20	Структура молекул HLA и аллели класса I	60
Развитие Т-клеток	20	Молекулы HLA: аллели класса II	62
Селекция Т-клеток	22	Презентация антигена, зависимость от MHC класса II	64
Т-клеточные рецепторы	24	Презентация антигена, зависимость от MHC класса I	66
Т-клеточные антигены	26	Система комплемента	68
Активация Т-клеток	28	Активация и эфффекторы	68
Клетки T _H 1 и T _H 2	30	Регуляция и действие системы комплемента	70
Развитие и дифференцировка В-лимфоцитов	32	Врожденный иммунитет	72
Онтогенез В-клеток	32	Молекулярные структуры патогенов и узнающие их рецепторы	72
Реакции в зародышевом центре	34	Миграция лейкоцитов	74
Иммуноглобулины	36	Адгезия и миграция лейкоцитов	74
Классы иммуноглобулинов	38	Патологии иммунитета и толерантность	76
Организация генов иммуноглобулинов	40	Реакции гиперчувствительности	76
Экспрессия генов иммуноглобулинов	42	Индукция и предотвращение толерантности	78
Важные В-клеточные антигены	44	Механизмы аутоиммунных реакций (I)	80
Межклеточные взаимодействия	46	Механизмы аутоиммунных реакций (II)	82
Взаимодействия между Т-клетками и антигенпрезентирующими клетками	46	Апоптоз	84
Неспецифические защитные клетки	48	Апоптоз	84
Естественные клетки-киллеры	48		
Моноциты и дендритные клетки	50		
Система фагоцитов	50		

Лабораторные методы 86

Взаимодействия антиген-антитело	86	Методы выделения клеток	98
Основные определения и методы преципитации	86	Тесты на функционирование Т-клеток	100
Электрофорез	88	Антиген-специфические тесты	102
Методы агглютинации/ Реакция связывания комплемента	90	Методы характеристики антиген-специфичных Т-клеток	104
ИФА (ELISA), РИА и иммуноблоттинг	92	Гуморальный иммунитет	106
Имунофлуоресценция	94	Тесты на функционирование В-клеток	106
Имуногистология	96	Молекулярно-биологические методы	108
Клеточный иммунитет	98	Аналитические методы	108

Клиническая иммунология 110

Иммунодефициты	110	Гемолитические заболевания и цитопении	124
Дефициты гуморального иммунитета	110	Система групп крови ABO	124
Дефициты клеточного иммунитета	112	Система резус и другие системы групп крови	126
Дефициты гранулоцитов	114	Механизмы гемолиза и детекции антител	128
Дефициты и дефекты системы комплемента	116	Аутоиммунный гемолиз, вызванный тепловыми антителами	130
Структура и репликация ВИЧ	118	Аутоиммунный гемолиз, вызванный холодовыми антителами	132
Течение ВИЧ-инфекции	120		
Диагностика и лечение ВИЧ-инфекции	122		

Гемолиз, вызванный приемом лекарств и переливанием крови	134	Контактные аллергии	212
Аутоиммунные нейтропении и другие цитопении	136	Атопический дерматит	214
Гематологические заболевания	138	и лейкоцитокластический васкулит	214
Острые лейкозы	138	Псориаз и буллезные дерматозы	216
Обзор классификаций лимфом	140	Заболевания желудочно-кишечного тракта	218
Болезнь Ходжкина	142	Атрофический гастрит, болезнь Вилля и спру	218
T-клеточные лимфомы	144	Хронические воспалительные заболевания кишечника	220
B-клеточные лимфомы	148	Аутоиммунные заболевания печени	222
Плазмоклеточная дискразия	152	Респираторные заболевания	224
Множественная миелома	154	Бронхиальная астма и аллергический ринит	224
Криоглобулинемия	156	Саркоидоз и идиопатический легочный фиброз	226
Амилоидоз	158	Экзогенный аллергический альвеолит	228
Иммунология опухолей	160	Туберкулез	230
Обнаружение и идентификация опухолевых антигенов ..	160	Болезни почек	232
Преодоление иммунологического надзора опухолевыми антигенами	162	Иммунологические механизмы	232
Иммунотерапевтические стратегии (I)	164	Гломерулонефрит (I)	234
Иммунотерапевтические стратегии (II)	166	Гломерулонефрит (II) и интерстициальный нефрит	236
Трансплантационная иммунология	168	Метаболические нарушения	238
Аутологичная трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток	168	Аутоиммунные заболевания щитовидной железы	238
Аллогенная трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток	170	Сахарный диабет и аутоиммунный плюригландулярный синдром	240
Клинические аспекты трансплантации органов	172	Болезни сердца	242
Иммунологические аспекты трансплантации органов ..	174	Ревматическая атака, миокардит и постинфарктный синдром	242
Скелетно-мышечные заболевания	176	Неврологические заболевания	244
Клинические проявления ревматоидного артрита	176	Рассеянный склероз	244
Синовиальные изменения при ревматоидном артрите ..	178	Болезни, вызванные аутоантителами	246
Патогенез ревматоидного артрита (I)	180	Миастения гравис и синдром Ламберта-Итона	248
Патогенез ревматоидного артрита (II)	182	Болезни глаз	250
Ювенильный хронический артрит	184	Анатомия и патогенез	250
Клинические проявления спондилоартрита	186	Воспаления внешних структур глаза	252
Патогенез спондилоартрита	188	Увеит (I)	254
Подагра, полихондрит и синдром Бехчета	190	Увеит (II) и глазные проявления системных заболеваний	256
Аутоантитела	192	Иммунология репродукции	258
Примеры аутоантител	192	Иммунология репродукции	258
Заболевания соединительной ткани и васкулиты	194	Вакцинация	260
Клинические проявления СКВ	194	Обзор	260
Патогенез СКВ	196	Новые вакцины	262
Склеродермия и смешанная соединительнотканная болезнь	198	Иммунофармакология	264
Синдром Шегрена	200	Нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды	264
Миозиты	202	Антиметаболиты, циклофосфамид, сульфасалазин и золото	266
Общая классификация васкулитов	204	Циклоспорин А, микофенолат и лефлуномид	268
Иммунный васкулит и узелковый полиартериит	206	Моноклональные и поликлональные антитела	270
Гигантоклеточный артериит	208		
Заболевания кожи	210		
Крапивница	210		
Приложение	272	Предметный указатель	308
Словарь терминов	304		

Об авторах



Герд-Рюдигер Бурместер



Антонио Пецутто



Йюрген Вирт

Герд-Рюдигер Бурместер родился в Ганновере (Германия) в 1953 г. С 1972 по 1978 г. обучался на медицинском факультете Университета Ганновера, выполнил диссертационную работу под руководством проф. Иоахима Р. Кальдена. Будучи студентом, активно интересовался клинической иммунологией и ревматологией, продолжил исследования во время работы в лабораториях проф. Генри Кункеля и проф. Роберта Винчестера в Рокфеллеровском университете в Нью-Йорке, получив стипендию фонда Немецкого общества естествознания. Позднее преподавал на медицинском факультете университета г. Эрлангена. В 1989 г. за научно-исследовательскую работу присвоено звание профессора. С 1990 г. работает сначала в должности доцента, а затем заведующего кафедрой в Отделении ревматологии и клинической иммунологии клиники Шарите при Университете им. Гумбольта в Берлине. Научные интересы: клиническая и экспериментальная ревматология и клиническая иммунология. Ведет занятия со студентами, руководит аспирантами. Женат, имеет двоих детей.

В составление этого справочника большой вклад внес доктор **Тимо Улрихс**, сотрудник факультета микробиологии Свободного университета Берлина, преподаватель Отделения ревматологии клиники Шарите при Университете им. Гумбольта в Берлине. Получил образование в Марбурге, диссертационная работа посвящена иммунологии. В

настоящее время занимается исследованиями в области иммунологии туберкулеза и созданием вакцин.

Антонио Пецутто родился в Мирано вблизи Венеции в 1953 г. С 1972 по 1978 г. изучал медицину в Университете г. Падуи; диссертационная работа посвящена иммунологии опухолей; дипломированный специалист в области клинической и экспериментальной гематологии. В течение 10 лет (с 1984 г.) работал в клинической лаборатории и поликлинике при Университете Гейдельберга, где на него оказали огромное влияние исключительный профессиональный опыт и личность проф. Вернера Хунштейна. Имеет звание профессора в области гематологии и клинической иммунологии. С 1994 г. — профессор в Отделении гематологии, онкологии и иммунологии опухолей клиники Шарите при Университете им. Гумбольта в Берлине. Возглавляет рабочую группу по молекулярной иммунотерапии в Центре молекулярной медицины Макса Делбрюка в Бухе (Берлин). Научные интересы: иммунология опухолей. Жена — из Великобритании, ученый. У них двое детей.

На **Александру Айхер** легла основная работа по выверке текста и иллюстраций (с тем, чтобы добиться соответствия между ними). Айхер получила степень доктора медицины в 1995 г., а затем два года работала в Центре Макса Делбрюка/клинике Роберта Рессле в Берлине и два года специализировалась в области иммунологии и микробиологии

в Университете Вашингтона в Сиэтле (США). В настоящее время работает в области молекулярной кардиологии в Франкфуртском университете (Германия), специализируясь на изучении роли дендритных клеток и макрофагов в развитии атеросклероза, а также кроветворных стволовых клеток в неоваскуляризации.

Йорген Вирт получил начальные навыки по графическому дизайну в Школе прикладного искусства г. Оффенбаха, продолжил образование в Университете графических искусств в Берлине, где специализировался в области свободной графики и иллю-

страций, и в дизайнерском колледже г. Оффенбаха. Будучи членом дизайнерской группы при реконструкции музея Зенкенберга во Франкфурте-на-Майне, развивал новаторскую концепцию организации выставок. Сотрудничал с несколькими издательствами, создавая иллюстрации к школьным учебникам, научным книгам и публикациям. Был неоднократно награжден за художественное оформление книг. В 1978 г. получил должность профессора в Школе дизайна в Швабиш Гмюнд, а с 1986 г. ведет занятия по дизайну и визуализации в Университете прикладных наук в Дармштадте.

Благодарности

Авторы выражают благодарность проф. Фальку Хиепу, д-ру Сюзанне Прием, Бруно Штулмюллеру и Бернарду Тъеле из Отделения ревматологии и клинической иммунологии клиники Шарите за помощь в подготовке раздела, посвященного лабораторным методам. Особую благодарность мы выражаем проф. Хансу-Эберхарду Волкеру и Херрманну Крастелю из Отделения офтальмологии Университета Гейдельберга за полезные советы и предоставление слайдов для раздела, посвященного глазным болезням, а также директору Института патологии в Бухе (Берлин) проф. Вольфгангу Шнейдеру за конструктивные комментарии и предоставление ряда фотографий для раздела иммунонефрологии.

Ценные фотографии и слайды были также предоставлены д-ром Андреасом Брейтбартом из Отделения гематологии Ульмского университета, д-ром Уве Плейером из Отделения офтальмологии клиники Шарите, проф. Хейдруном Моллем из Исследовательского центра инфекционных болезней Университета Вюрцбурга, директором Института патологии Ульмского университета проф. Петером Мёллером, проф. Михелем Хюфнером из медицинского факультета (и поликлиники) Гёттингенского университета, директором Института патологии Университета Гейдельберга проф. Хервартом Отто, д-ром Хансом Р. Гельдербломом из Института Роберта Коха в Берлине, проф. Хансом-Михелем Мейнком из Отделения неврологии Университета Гейдельберга и д-ром Томасом Вольфенсбергером из госпиталя Жюля Гюнина в Лозанне.

Предисловие

Иммунология является динамической дисциплиной, не имеющей себе равных по скорости развития научных исследований, за исключением, пожалуй, только нейрологии. Эти исследования поставляют ценнейшие новые данные для медицины и биологии. Иммунология, включая фундаментальные принципы и клинические приложения, представляет собой увлекательнейшую область науки.

Люди в современном мире доживают до зрелого и пожилого возраста, несмотря на враждебные атаки несметного числа патогенных организмов. В защите от них особую роль играют иммунные механизмы с их высокой специфичностью и чувствительностью. Настоящая книга, задуманная как иллюстрированный атлас, предлагает графическое изображение данных механизмов; основная задача — объяснить многочисленные связи между фундаментальными принципами иммунологии и ее лабораторными и клиническими приложениями и тем самым создать ясную и всеобъемлющую картину. В основном книга предназначена для студентов-медиков, биологов и студентов других смежных специальностей. Однако она может быть интересна также практикующим врачам и исследователям, специализирующимся в соответствующих областях.

Иллюстрированный атлас, по определению, должен в графической форме представлять материал, описание которого ограничено кратким пояснительным текстом. Иллюстрации (особенно в иммунологии) отражают процессы и их изменения во времени, разные стадии процессов, а также взаимодействия между различными веществами и элементами. Для четкого отражения событий с участием этих «действующих лиц» графический дизайнер должен создавать типич-

ные модели и умело использовать цвет, что обеспечивало бы доходчивость и целостное восприятие излагаемого материала. Важное значение мы придавали унификации цветowych иллюстраций в различных разделах. Необходимо было избежать перегруженности модельных элементов внутренними структурами и достичь соединения отдельных элементов в целостную картину. Иногда для этой цели приходилось жертвовать красотой, а иногда происходила неизбежная потеря некоторых анатомических деталей.

В связи с ограниченным объемом книги, а также из-за акцента на медицинские аспекты иммунологии в данном атласе в основном рассматриваются вопросы иммунологии человека; нехватка места не позволила нам представить читателю необъятную область иммунологии во всей полноте. Опубликовано несколько превосходных учебников по иммунологии. Некоторые наши коллеги оказывают предпочтение более развернутому изложению материала. Мы также не должны забывать об огромных успехах в развитии иммунологии, об открытиях новых данных и о том, что неясные сегодня вопросы скоро могут быть нами поняты. Происходит постоянная смена теорий, особенно это касается вопросов толерантности и аутоиммунных процессов. Настоящее издание не в состоянии полностью отразить эту новую информацию. Мы надеемся, что последующие издания этой книги позволят нам пересматривать ее содержание и находиться на уровне передовых исследований. Мы с благодарностью воспримем любые предложения, дополнения и замечания читателей.

Весна 2003 г. *Герд-Рюдигер Бурместер*, Берлин
Антонио Пецутто, Берлин
Йюрген Вирт, Дармштадт

Введение

Данный атлас предназначен для студентов медицинских и биологических специальностей, а также врачей и специалистов в различных областях биологии. Как было сказано в предисловии, книга в основном рассматривает проблемы иммунологии человека. Вся информация отражена в 131 иллюстрации, каждая из которых сопровождается комментарием, расположенным на соседней странице.

В атласе три раздела. Первый посвящен фундаментальным принципам иммунологии человека; во втором изложены важнейшие лабораторные методы, используемые в иммунологии; в третьем (заключительном) разделе обсуждаются клинические аспекты иммунных заболеваний. В приложении имеются словарь важных иммунологических терминов, а также таблицы: номенклатура кластеров дифференцировки важных (с иммунологической точки зрения) молекул; критерии классификации ревматических заболеваний; обзор наиболее важных цитокинов и факторов роста; диапазоны важных иммунологических показателей. Эта книга не только введение во все разделы современной иммунологии, но также хороший справочник по многим вопросам клинической медицины и лабораторной практики.

Раздел **«Фундаментальные принципы»** открывается описанием органов иммунной системы, за которым следует перечень клеток иммунной системы и объяснение механизмов, обеспечивающих высо-

кую специфичность Т- и В-лимфоцитов. Отдавая дань огромной роли, которую во многих публикациях по иммунологии отводят молекулам клеточной поверхности, мы также представили их детальное описание. Затем следует описание вспомогательных клеток и естественных клеток-киллеров. Далее анализируется система человеческих лимфоцитарных антигенов, принципы процессинга антигенов и реакции гиперчувствительности. В конце этого раздела обсуждаются проблемы аутоиммунных реакций и толерантности.

В разделе **«Лабораторные методы»** рассматриваются наиболее важные для иммунологии тестовые системы. Традиционные методы преципитации, агглютинации и фиксации комплемента соседствуют с такими новыми методами анализа как иммуноблоттинг и молекулярно-биологические методы, позволяющие следить в том числе и за экспрессией генов.

В разделе **«Клиническая иммунология»** рассматривается проблема иммунодефицита и наиболее важные аспекты некоторых заболеваний иммунной системы. Основное внимание сосредоточено на вопросах ревматологии и гематологии.

Для обозначения различных клеточных систем, рецепторов и продуктов используются однотипные символы. Расшифровка этих символов дана на внутренних сторонах обложки.

Принятые сокращения

Ab	(antibody) антитело	IRBP	(interphotoreceptor retinoid-binding protein) интерфоторецепторный ретиноид-связывающий белок
Ag	(antigen) антиген	ITAM	(immunoreceptor tyrosine-based activation motif) рецепторный активирующий мотив
BALT	(bronchus-associated lymphoid tissue) ассоциированная с бронхами лимфоидная ткань	ITIM	(immunoreceptor tyrosine-based inhibiting motif) рецепторный ингибирующий мотив
BCR	(B-cell receptor) В-клеточный рецептор	KIR	(killer cell Ig-like receptor) Ig-подобный рецептор клетки-киллера
CALLA	(common acute lymphoblastic leukaemia-associated antigen) общий антиген для ОЛЛ	L	(ligand) лиганд
CD	(cluster of differentiation) кластер дифференцировки	LFA	(lymphocyte function-associated antigen) лимфоцитассоциированный антиген
CDR	(complementarity determining region) область, отвечающая за комплементарность	LIR	(leukocyte Ig-like receptor) Ig-подобный рецептор лейкоцита
Cn	(complement factor n) компонент n комплемента	LKM	(liver-kidney microsomal antibody) антитела к печеночно-почечным микросомам
CR	(complement receptor) рецептор комплемента	LTR	(long terminal repeats) длинные концевые повторы
CRP	(C-reactive protein) С-реактивный белок	MAB	(monoclonal antibody) моноклональное антитело
CTLA	(cytotoxic T-lymphocytes antigen) антиген цитотоксических Т-лимфоцитов	MALT	(mucosa-associated lymphoid tissue) ассоциированная со слизистой лимфоидная ткань
cut/ц	цитоплазматический	MBP	(major basic protein) главный основной белок
DAF	(decay acceleration factor) фактор ускорения распада	MCP	(monocyte chemoattractant protein) моноцитарный хемотаксический белок
del	(deletion) делеция (хромосомы)	MHC	(major histocompatibility complex) главный комплекс гистосовместимости
ELISA	(enzyme-linked immunosorbent assay) твердофазный иммуноферментный метод анализа	MIF	(migration inhibition factor) фактор ингибирования миграции
ENA	(extractable nuclear antigens) экстрагируемые ядерные антигены	MIRL	(membrane inhibitor of reactive lysis) мембранный ингибитор реактивного лизиса
EVB	(Epstein-Barr virus) вирус Эпштейна-Барр	NFAT	(nuclear factor of activated T cells) ядерный фактор активированных Т-клеток
FACS	(fluorescence-activating cell sorter) активируемый флуоресценцией сортировщик клеток	PDGF	(platelet-derived growth factor) фактор роста, полученный из тромбоцитов
Fc(γ-ε)R	Fc-рецепторы для γ, α, δ, μ и ε иммуноглобулинов	PMR	(polymyalgia rheumatica) ревматическая полимиалгия
FISH	(fluorescence in situ hybridization) флуоресцентная гибридизация in situ	REAL	(revised European-American lymphoma classification) пересмотренная европейско-американская классификация лимфом
GALT	(gut-associated lymphoid tissue) ассоциированная с пищеварительным каналом лимфоидная ткань	Rh	(rhesus) резус
GP	(glycosylated phosphatidylinositol) гликозилфосфатидилинозитол	SAA	сывороточный амилоид А
HAMA	(human antimurine antibody) человеческие антимышиные антитела	SAP	сывороточный амилоид Р
HCV	(hepatitis C virus) вирус гепатита С	S	(Svedberg) единица Сведберга
HEV	(high endothelial venules) высокие эндотелиальные венулы	t(<i>n</i> : <i>n</i>)	хромосомная транслокация из положения <i>n</i> в положение <i>n</i>
HLA	(human leukocyte antigen) человеческий лейкоцитарный антиген	TAP	(transporter associated with presentation) транспортер, связанный с процессингом антигена
hsp	(heat-shock protein) белок теплового шока	TBI	(TSH-binding inhibiting immunoglobulin) антитела, ингибирующие связывание ТТГ
HSV	(herpes simplex virus) вирус простого герпеса	TCR	(T-cell receptor) Т-клеточный рецептор
HZV	(herpes zoster virus) вирус опоясывающего герпеса	TIL	(tumor-infiltrating lymphocyte) опухолинфильтрующие лимфоциты
HTLV	(human T-lymphotropic virus) вирус человеческого Т-клеточного лейкоза	TSA	thyroid-stimulating antibodies) тиреостимулирующие антитела
ICAM	(intercellular adhesion molecule) молекула межклеточной адгезии	TSBA	(thyroid stimulation blocking antibodies) ТТГ-блокирующие антитела
ICE	(interleukin-1β converting enzyme) интерлейкин-1β-конвертирующий фермент	VCAM	(vascular cell adhesion molecule) молекула адгезии сосудистых клеток
ICOS	(inducible T-cell co-stimulator) индуцибельный Т-клеточный костимулятор	VLA	(very late antigen) очень поздний антиген
Ig	(immunoglobulin) иммуноглобулин		
ILT	(Ig-like transcript) Ig-подобный рецептор		
inv	(inversion) инверсия (хромосомы)		
IRAK	(IL-1 receptor-associated kinase) киназа, ассоциированная с рецептором ИЛ-1		

АГА	аутоиммунная гемолитическая анемия	ОГЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
АЗКЦ	антителозависимая клеточная цитотоксичность	ОМЛ	острый миелоидный лейкоз
АК	аминокислота	ОР	относительный риск
АКЛ	анпластическая крупноклеточная лимфома	СФМ	система фагоцитирующих мононуклеаров
АЛТ	аланинаминотрансфераза	ПАЛО	периартериальная лимфоцитарная оболочка
АМА	антимитохондриальные антитела	ПБЦ	первичный билирубинный цирроз
АНЦА	антинейтрофильные цитоплазматические антитела	ПГ	простагландин
АПК	антигенпрезентирующая клетка	ПИБФ	прогестерон-индуцированный блокирующий фактор
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент	ПЛБ	протеолипидный белок
АСТ	аспартатаминотрансфераза	ПМЯЛ	полиморфноядерный лейкоцит (нейтрофильный гранулоцит)
АХ	ацетилхолин	ПО	пероксидаза
АХЭ	ацетилхолинэстераза	поли-IgR	рецептор полимерных иммуноглобулинов
АЯА	антиядерные антитела	ПСХ	первичный склерозирующий холангит
БАЛ	бронхоальвеолярный лаваж	ПЦР	полимеразная цепная реакция
БГЛ	большой гранулярный лимфоцит	ПЭГ	полиэтиленгликоль
БПГН	быстро прогрессирующий гломерулонефрит	РА	ревматоидный артрит
БТПХ	болезнь трансплантат против хозяина	РИА	радиоиммунный анализ
БТЦ	болезнь тяжелых цепей	РИД	радиальная иммунодиффузия
БХ	болезнь Ходжкина	РСК	реакция связывания компонента
БЦЖ	бацилла Кальметта-Герена	РФ	ревматоидный фактор
ВВИГ	внутривенное введение иммуноглобулинов	РШ	Рида-Штернберга (клетка)
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека	СКВ	системная красная волчанка
ГАД	глутаматдекарбоксилаза	СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ГБМ	гломерулярная базальная мембрана	СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ГЗТ	гиперчувствительность замедленного типа	ССК	СПИД-связанный комплекс
Г-КСФ	колониестимулирующий фактор для гранулоцитов	ССТБ	смешанная соединительнотканная болезнь
ГМ-КСФ	колониестимулирующий фактор для гранулоцитов и макрофагов	T ₃	триiodтиронин
ГН	гломерулонефрит	T ₄	тетраiodтиронин
Да	дальтон	ТГ	тиреоглобулин
ДК	дендритная клетка	ТДТ	терминальная дезоксирибонуклеотрансфераза
ДКЗЦ	дендритная клетка зародышевого центра	ТКИД	тяжелый комбинированный иммунодефицит
ДС	вакцина против дифтерии и столбняка	ТПЛ	трансплантат против лейкоза (эфферкт)
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт	ТПО	тиреопероксидаза
ИК	интердигитальная клетка	ТТГ	тиреотропный (тиреостимулирующий) гормон
ИЗСД	инсулинзависимый сахарный диабет	ТФР	трансформирующий фактор роста
ИК	иммунный комплекс	ФАТ	фактор активации тромбоцитов
ИЛ	интерлейкин	ФДК	фолликулярная дендритная клетка
ИНФ	интерферон	ФИПЦ	флуоресцеин изотиоцианат
ИТП	идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	ФНО	фактор некроза опухоли
кДа	килодальтон	ФРН	фактор роста нервов
КДС	коклюш, дифтерия, столбняк	ФРФ	фактор роста фибробластов
КЛ	клетка Лангерганса	ФСК	фактор стволовых клеток
КОЕ	колониобразующая единица	ФЗ	фикоэритрин
КСФ	колониестимулирующий фактор	ХЛЛ	хронический лимфолейкоз
ЛАМ	липоарабиноманнан	ЦМВ	цитомегаловирус
ЛЛ	лимфобластная лимфома	ЦОГ	циклооксигеназа
ЛПС	липополисахарид	ЦТЛ	цитотоксический Т-лимфоцит
ЛТ	лейкотриен	ЩФ	щелочная фосфатаза
МАГ	миелин-ассоциированный гликопротеин	ЭАУ	экспериментальный аутоиммунный увеоретинит
МГНЗ	моноклональная гаммопатия неустановленного значения	ЭАЗ	экспериментальный аллергический энцефаломиелит
М-КСФ	колониестимулирующий фактор для моноцитов	ЭК	эндотелиальная клетка
МОГ	миелиновый олигодендроцитный гликопротеин	ЭКЛ	эозинофильный катионный протеин
МПГН	мембранопрлиферативный гломерулонефрит	ЭМА	эпителиальный мембранный антиген
МПО	миелопероксидаза	ЭР	эндоплазматический ретикулум
НК	натуральный (естественный) киллер (клетка-киллер)	ЭФР	эпителиальный фактор роста
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты	ЮРА	ювенильный ревматоидный артрит
НХЛ	неходжкинская лимфома	ЮХА	ювенильный хронический артрит
ОВИ	общий вариабельный иммунодефицит	ЯФ	ядерный фактор

Фундаментальные принципы

Иммунная система

Превращение иммунной системы в комплекс сложных адаптируемых защитных механизмов, каковой она является сейчас, происходило на протяжении 400 миллионов лет. Основной задачей иммунной системы является защита нашего организма от посторонних и вредных веществ, микроорганизмов, токсинов и злокачественных клеток. Только постоянное развитие иммунной системы обеспечивает защиту живого организма от бесконечных воздействий опасных внутренних и внешних факторов. В процессе своей эволюции иммунная система научилась подавлять деструктивный ответ на эндогенные вещества и не оказывать пагубного воздействия на собственные ткани. Большинство иммунологических реакций краткосрочны и контролируются регуляторными механизмами, предотвращающими слишком сильный ответ.

Иммунная система должна уметь различать вредное и безопасное. Например, проникновение микроорганизмов или бактериальных токсинов вредно для организма, а вдыхание пылицы или попадание пищевых антигенов из желудка в кровотоки безопасно. Положительным действием является разрушение злокачественных клеток или постороннего клеточного материала (например, при инвазии паразитами), однако прямая атака на ткани организма-хозяина является негативным действием (например, при аутоиммунном заболевании). Комплекс механизмов, при помощи которых иммунная система избегает деструктивных, направленных против собственного организма реакций, носит общее название *толерантности*. Подавляющее большинство лимфоцитов, присутствующих во всех первичных лимфоидных органах и направленных против собственных антигенов организма, разрушаются под действием механизмов *центральной толерантности*. Механизм *периферической толерантности* реализуется в других эндогенных структурах или только в отдельных участках организма.

Неспецифический иммунный ответ

Более древние врожденные защитные механизмы называют неспецифическими, поскольку они активируются вне зависимости от природы патогена; их также называют *неклональными защитными механизмами*, поскольку для их проявления не требуется особого клона клеток. В качестве примеров можно назвать кислый слой кожи, интактный эпидермис, систему комплемента, антимикробные ферментатив-

ные системы, а также неспецифические медиаторы (интерфероны и интерлейкины). В этих механизмах задействованы гранулоциты, система моноцитов/макрофагов, а также клетки-киллеры. Последние осуществляют связь между специфическим и неспецифическим иммунным ответом.

Воспалительный ответ способствует концентрации защитных сил организма на пораженном участке, что достигается путем сложного взаимодействия растворимых и клеточных компонентов; в этом заключается важный неспецифический механизм защиты. Первой стадией при реализации данного механизма является высвобождение медиаторов, расширяющих кровеносные сосуды и способствующих лучшей проницаемости стенок капилляров. Затем в пораженный участок проникают гранулоциты, которые позднее заменяются макрофагами. Гранулоциты представляют собой «первую линию защиты», в результате действия которой большинство патогенов погибает. Оставшиеся патогены и продукты распада клеток подвергаются фагоцитозу макрофагами.

Специфический иммунный ответ

Описанный выше механизм создает почву для развития специфического иммунного ответа. В зависимости от цитокинового окружения организм выбирает между применением гуморального или клеточного механизма защиты. Миграция антигенпрезентирующих клеток (АПК) в лимфоидные органы сначала вызывает системный иммунный ответ, а затем вторичный иммунный ответ. За это отвечает специфический иммунитет, основанный на действии Т- и В-лимфоцитов. Эти клеточные системы способствуют протеканию высокоспецифичных реакций на определенные антигены и претерпевают клональную экспансию, довершая тем самым эффективный иммунный ответ и запоминая данные антигены.

Клетки иммунной системы

А. Происхождение клеток иммунной системы

Все компоненты крови, в том числе и клетки иммунной системы, происходят от плюрипотентных кроветворных стволовых клеток костного мозга. Под действием растворимых медиаторов (цитокинов) и контактных сигналов, подаваемых стромальными клетками, эти абсолютно недифференцированные клетки-предшественники превращаются в различные клетки крови (рис. А). Плюрипотентные кроветворные стволовые клетки являются одними из немногих клеток организма, способных к самовоспроизведению, то есть могут делиться, не подвергаясь дифференцировке и обеспечивая тем самым бесконечный источник клеток крови. Костный мозг производит в день $1,75 \cdot 10^{11}$ эритроцитов (красных кровяных клеток) и $7 \cdot 10^{10}$ лейкоцитов (белых кровяных клеток) и в случае необходимости может увеличить это число в несколько раз. Такие клетки-предшественники могут давать начало колониям дифференцированных клеток *in vitro*. Миелоидные клетки-предшественники последовательно превращаются в следующие типы клеток: *мегакариоциты* (очень крупные многоядерные клетки, при фрагментации которых образуются тромбоциты), *эритробласты* (эти клетки делятся дальше и превращаются в циркулирующие эритроциты), *миелобласты* (могут превращаться в нейтрофилы, эозинофилы и базофилы, имеющие сегментированное ядро и называемые полиморфноядерными лейкоцитами в отличие от других одноядерных клеток), *монобласты* (предшественники моноцитов) и *дендритные клетки*. Гранулоциты, моноциты и дендритные клетки обладают способностью поглощать частицы, микроорганизмы и жидкости и поэтому называются фагоцитами («фаго» от греч. есть).

При действии растворимых медиаторов, называемых *хемокинами*, лейкоциты мигрируют из кровотока в ткани, где восстанавливают поврежденный участок и удаляют бактерий, паразитов и мертвые клетки, которые вызвали воспаление. После миграции в ткани моноциты крови превращаются в макрофаги.

Наиболее важными клетками иммунной системы являются лимфоциты, берущие начало от общих клеток-предшественников в костном мозге. Различают два типа лимфоцитов: Т-лимфоциты, ответственные за клеточный иммунный ответ, и В-лимфоциты, про-

дуцирующие антитела и ответственные за гуморальный иммунный ответ. Существуют клетки третьего типа — естественные клетки-киллеры, также являющиеся частью лимфатической системы. Эти клетки родственны Т-лимфоцитам, однако их происхождение все еще остается предметом дискуссии, поскольку они также имеют некоторые черты миелоидных клеток.

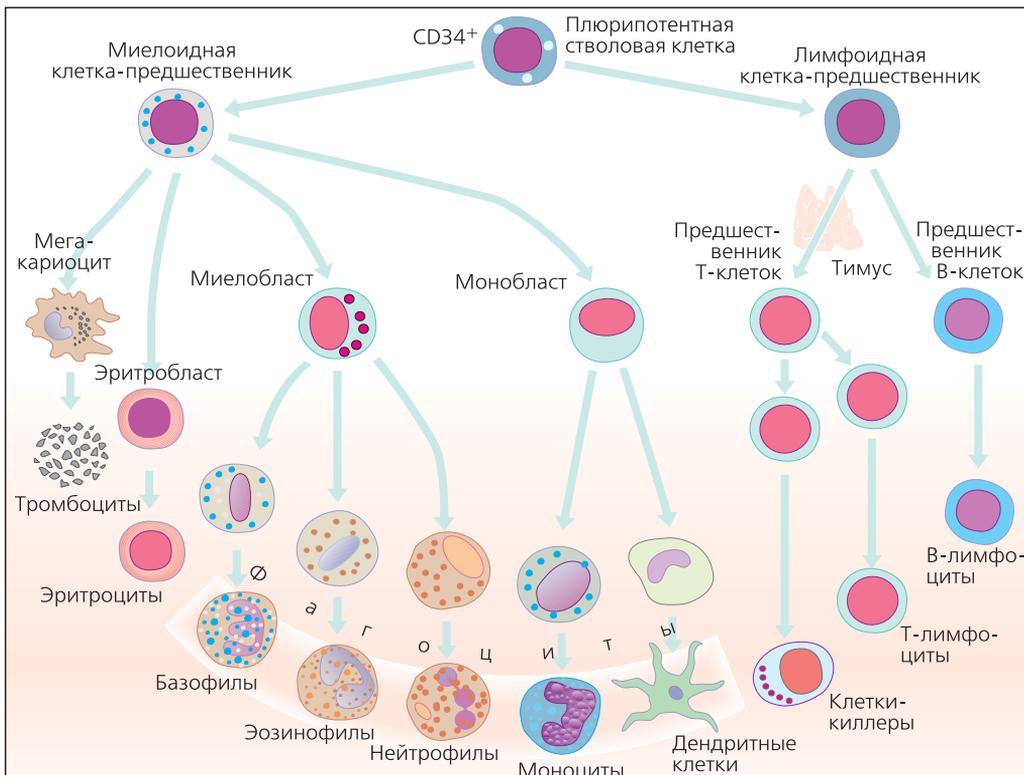
Б. Механизм защиты от инфекции

Основной функцией иммунной системы является защита организма от инфекции. *Врожденный иммунитет* представляет собой наиболее древний способ защиты, имеющий значительное сходство у организмов разных видов. Его основными элементами являются фагоцитирующие клетки, белки крови и естественные клетки-киллеры. Принципы действия данной системы основаны на узнавании типичных молекулярных структур, общих для различных патогенов. Врожденный иммунитет срабатывает практически сразу после воздействия патогена — обычно этот процесс развивается за несколько часов.

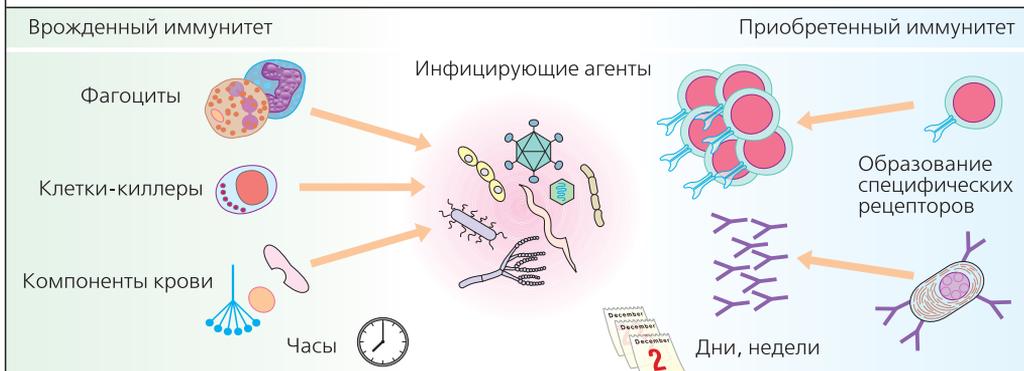
Приобретенный иммунитет с филогенетической точки зрения представляет собой более молодой механизм; он основан на существовании рецепторов, высокоспецифичных к определенным областям (эпитопам) патогенов. Эти рецепторы могут быть связаны с клеткой (на Т-лимфоцитах и некоторых В-лимфоцитах) или находиться в секретируемой форме (антитела, продуцируемые В-лимфоцитами). Единственный Т- или В-лимфоцит пролиферирует и образует огромное число идентичных дочерних клеток (клональная экспансия). Этот специфический ответ развивается на протяжении нескольких дней или недель.

В. Пластичность стволовых клеток

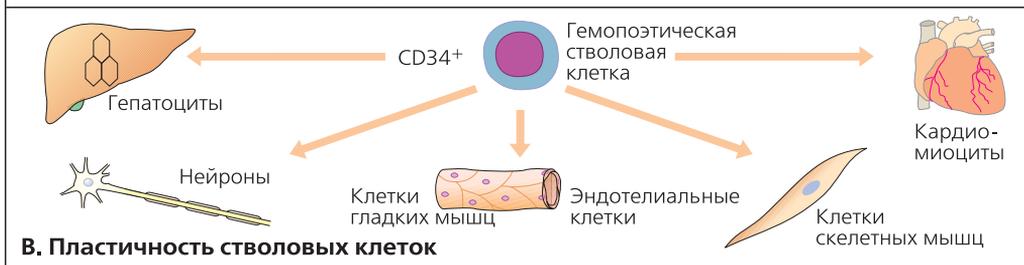
Находясь в специализированной ткани, гемопоэтическая клетка-предшественник может дифференцироваться превращаться в различные клетки крови или тканеспецифичные клетки: гепатоциты, нейроны, клетки мышц или эндотелия. Сигналы, управляющие законами дифференцировки в специализированные клетки, в значительной степени остаются неизученными. Небольшое число гемопоэтических стволовых клеток циркулирует в периферической крови. По морфологическим признакам они не отличаются от больших лимфоцитов.



А. Происхождение клеток иммунной системы



Б. Механизмы защиты от инфекции



В. Пластичность стволовых клеток

А. Структура лимфатической системы

Все клетки крови происходят от общего предшественника — плюрипотентной стволовой клетки костного мозга. Такие клетки можно обнаружить в печени плода, обладающей кроветворными свойствами, в период от восьмой недели после зачатия почти до момента родов. Стволовые клетки дают начало клеткам-предшественникам лимфатического и миелопоэтического ряда. Эритроциты, гранулоциты и тромбоциты имеют общие стадии развития (общие клетки-предшественники), в то время как клетки лимфатической системы уже на ранних этапах дифференцируют в особые клеточные линии. Начиная с 13-й недели после зачатия, некоторые стволовые клетки перемещаются в тимус и костный мозг, которые называют *первичными лимфоидными органами*. Здесь продолжается пролиферация и дифференцировка клеток. **Т**-лимфоциты обязательно проходят стадию созревания в тимусе, а **В**-лимфоциты полностью завершают свое созревание в костном мозге (аналог фабрициевой сумки (*bursa of Fabricius*) у птиц).

На поверхности Т- и В-лимфоцитов локализованы специализированные рецепторы (рецепторы антигенов, состоящие из двух гликопротеиновых цепей). Структура рецепторов на различных клетках различна. Каждый рецептор узнает и связывает только один специфический антиген по принципу «ключ-замок». В отличие от Т-лимфоцитов, В-лимфоциты могут созревать до плазматических клеток, образуя большие количества модифицированных рецепторов, и попадать в кровотоки в виде циркулирующих антител.

Незрелые Т-лимфоциты осуществляют контакт со специализированными эпителиальными клетками, дендритными клетками и макрофагами в тимусе, что обеспечивает возможность селекции и дифференцировки Т-клеток, необходимых иммунной системе. Цитокины (растворимые регуляторные факторы или мессенджеры) типа интерлейкинов 1, 2, 6 и 7 также играют важную роль. Большое количество лимфоцитов, особенно узнающих компоненты собственного организма, разрушаются в процессе селекции.

В-лимфоциты образуются из стволовых клеток костного мозга приблизительно на 14-й неделе внутриутробного развития. Для дифференцировки В-клеток необходим контакт со стромальными клетками костного мозга и цитокинами. Наиболее важную роль в этом процессе играют интерлейкины 1, 6 и 7. В-лимфоциты образуются в костном мозге на протяжении всей жизни организма.

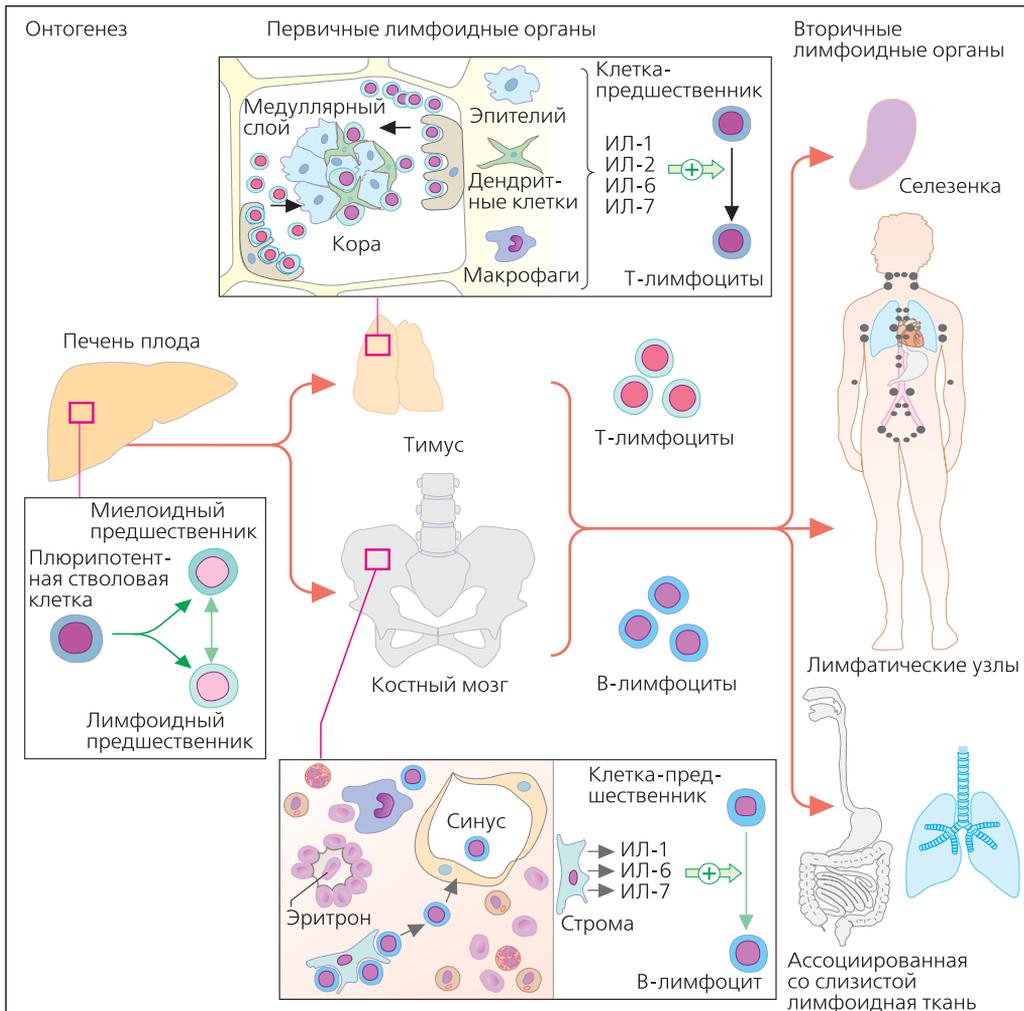
Созревшие Т- и В-лимфоциты покидают участки, где проходила их дифференцировка, и перемещаются к периферическим или *вторичным лимфоидным органам* (например, к селезенке, лимфатическим узлам, а

также к ассоциированным со слизистой оболочкой лимфоидным тканям).

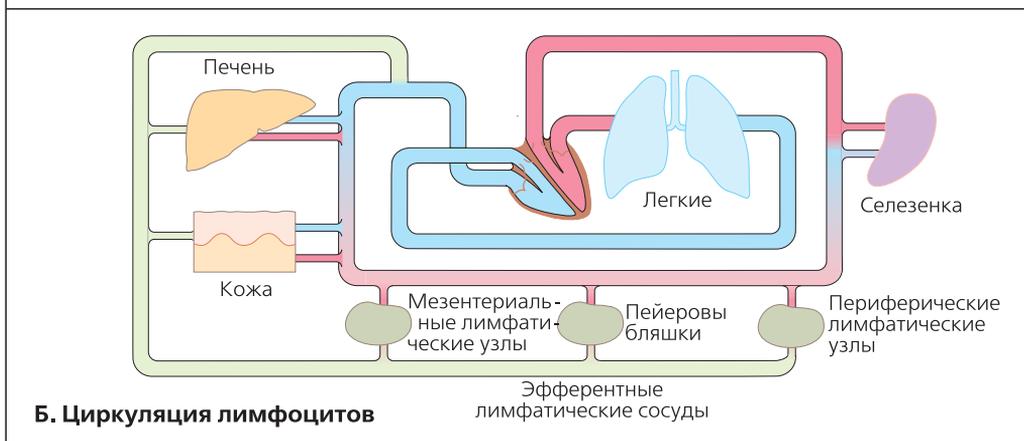
Ассоциированная со слизистой оболочкой лимфоидная ткань (MALT) представляет собой скопление лимфатических клеток в подслизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), бронхиальных и мочевыводящих путей и слезных желез. Здесь можно обнаружить организованную лимфоидную ткань (например, миндалины или пейеровы бляшки) и большое количество лимфатических клеток, свободно распределенных в тканях вокруг капилляров и эндотелия.

Б. Циркуляция лимфоцитов

Клетки лимфатической системы постоянно циркулируют и достигают всех участков тела за редкими исключениями (стекловидного тела глаза, головного мозга, яичек). Клетки проникают в лимфатические узлы, кожу и кишечник через специализированный эндотелий посткапиллярных венул — так называемые **высокие эндотелиальные венулы (HEV)**. Такие эндотелиальные клетки гораздо крупнее обычных. Для них характерен высокий уровень экспрессии адгезивных молекул, служащих хоминг-рецепторами лимфоцитов. В результате действия некоторых хемотаксических факторов лимфоциты начинают мигрировать в расположенные ниже ткани (диапедез). Лимфатические клетки вновь попадают в циркулирующий поток через выводящие лимфатические сосуды, соединяющиеся в грудной лимфатический проток. Лимфоциты проникают в селезенку через артериолы и синусы, а выходят оттуда через селезеночную вену.



А. Структура лимфатической системы



Тимус (вилочковая железа) является главным органом, где происходит дифференцировка и функциональное созревание Т-лимфоцитов. Тимус, костный мозг и фабрициеву сумку (у птиц) относят к первичным лимфоидным органам в отличие от вторичных лимфоидных органов, к которым относят селезенку, лимфатические узлы и ассоциированную со слизистой оболочкой лимфоидную ткань.

А. Анатомия и развитие тимуса

1. Тимус образуется из третьего глоточного кармана, а затем перемещается через переднее средостение к своему обычному местонахождению между грудной и главными артериальными стволами. Тимус состоит из двух долей, удерживаемых соединительной тканью, которые иногда распространяются до щитовидной железы.

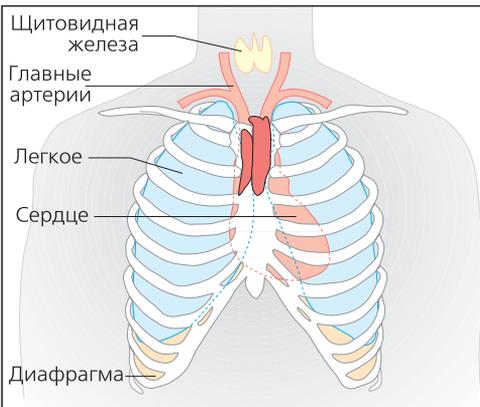
2. Размер тимуса меняется с возрастом человека: он достигает максимальной массы (около 40 г) приблизительно к 10 годам жизни, а затем подвергается постепенным регрессивным изменениям. В результате у пожилого человека паренхима тимуса почти полностью состоит из жировой и фиброзной ткани. Лишь несколько участков паренхимы и лимфоциты остаются без изменений (см. также пункты **3** и **4**). Во многих случаях не представляется возможным различить регрессирующий орган и окружающий его медиастинальный жир макроскопическими методами.

3, 4. Каждая доля тимуса разделяется соединительнотканными перегородками (трабекулами) на более мелкие части, каждая из которых состоит из внешнего слоя (коры или коркового вещества) и внутреннего слоя (медуллярного слоя или мозгового вещества). Кора содержит плотное скопление лимфоцитов; большое количество митозов указывает на усиленную пролиферацию. Напротив, медуллярный слой содержит гораздо меньше лимфоцитов. Там содержатся структуры, называемые тельцами Гассалья, образованные плотно упакованными рядами клеток. Эти структуры, возможно, являются остатками выродившихся эпителиальных клеток. Барьер внутри тимуса, аналогичный барьеру, существующему между кровотоком и головным мозгом, отделяет кору от циркулирующей крови. В костном мозге подобного барьера не существует.

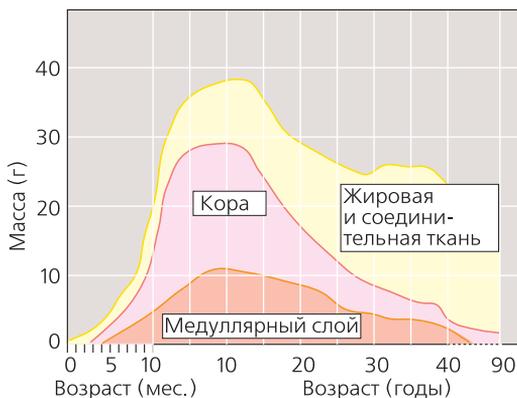
Лимфоциты, созревающие до Т-клеток в тимусе, по функциональным и анатомическим причинам называют *timoцитами*. Специфическая комбинация важных поверхностных маркеров позволяет путем иммунофенотипирования различить тимоциты и зрелые Т-клетки. На ранних этапах развития тимоциты чрезвычайно чувствительны к кортизону, но по мере дифференцировки становятся все более устойчивыми к нему; эта особенность используется для определения степени

зрелости тимоцитов. Чувствительные к кортизону незрелые тимоциты в основном сосредоточены в коре, а устойчивые к кортизону — в основном в медуллярном слое.

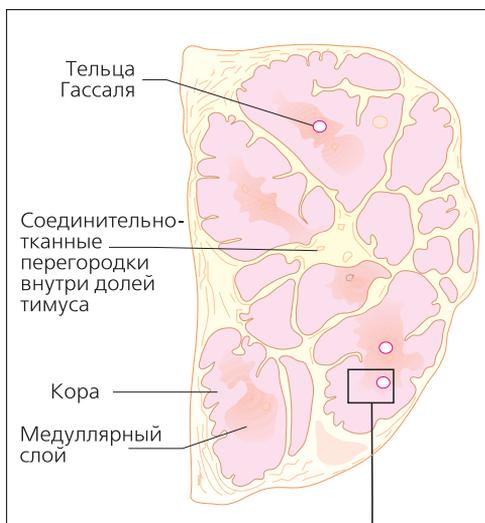
5. Кроме лимфоцитов и телец Гассалья в тимусе содержатся эпителиальные клетки с обильной цитоплазмой, а также дендритные клетки и макрофаги (данные группы клеток не показаны на рисунке). Более того, в тимусе имеется много кровеносных сосудов и эфферентные лимфоидные ткани, осуществляющие отток в медиастинальные лимфатические узлы.



1. Расположение тимуса



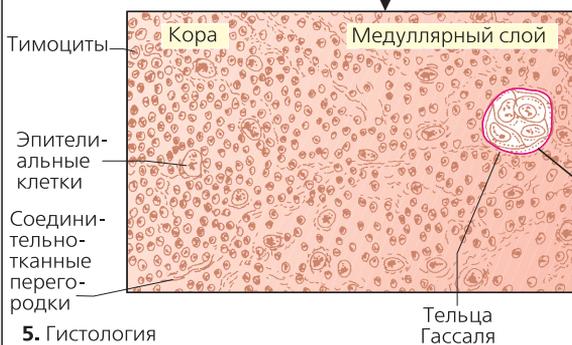
2. Кривая роста



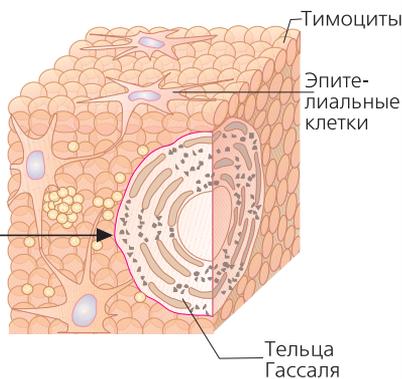
3. Тимус новорожденного



4. Тимус взрослого



5. Гистология



А. Анатомия и развитие тимуса

А. Структура селезенки

Селезенка — самый крупный лимфоидный орган (примерно $12 \times 7 \times 4$ см, масса около 200 г). Селезенка состоит из тканей двух типов: красной и белой пульпы. *Белая пульпа* содержит лимфоциты, а *красная пульпа* напоминает губку, состоящую из эритроцитов. Именно здесь происходит уничтожение старых или поврежденных эритроцитов. Селезенка заключена в капсулу из коллагеновых волокон. Коллагеновые перегородки (трабекулы) с прилежащими артериолами расходятся лучами от капсулы в паренхиму селезенки, где расположена белая пульпа. Т-лимфоциты в основном сосредоточены в периартериальной области, образуя периартериальные лимфатические оболочки. Они окружены В-лимфоцитами, образующими так называемую *маргинальную зону*. Небольшие скопления В-лимфоцитов (*первичные фолликулы*) всегда обнаруживаются в маргинальной зоне периартериальной оболочки. В процессе иммунного ответа первичные фолликулы превращаются в истинные (*вторичные*) фолликулы с зародышевым центром и кортикальной зоной.

В-клетки выходят из кровотока в богатую Т-клетками периартериальную область и попадают в фолликул. Затем они проходят сквозь маргинальную зону и венозные синусы в области белой пульпы, откуда вновь возвращаются в циркуляцию (циркуляция В-лимфоцитов; см. также с. 32 и 34).

Б. Структура лимфатического узла

Лимфатические узлы располагаются по ходу лимфатических сосудов. Они образуют сложную сеть, охватывающую кожу и внутренние органы. Также как селезенка, лимфатические узлы заключены в капсулу из коллагеновых волокон. Нормальные лимфатические узлы имеют округлую почковидную форму и диаметр 1–15 мм. Лимфатические сосуды проникают внутрь капсулы и образуют *маргинальные (краевые) синусы* в субкапсулярной зоне и *промежуточные синусы* в более глубоких зонах ближе к центру лимфоузла. В центре узла синусы сливаются, образуя центральные *синусы медуллярного (мозгового) слоя*. Лимфа покидает лимфатический узел через единственный эфферентный (выносящий) лимфатический сосуд, проходящий вдоль кровеносных сосудов.

Внешний корковый слой лимфоузла в основном состоит из В-лимфоцитов, а Т-лимфоциты сосредоточены в лежащей под ним паракортикальной зоне. При воздействии антигена несвязанные кластеры В-клеток в корковом слое (*первичные фолликулы*) образуют *вторичные фолликулы*, которые содержат зародышевые центры (центры размножения), состоящие из бластов

(центроцитов и центробластов), и мантийную зону, состоящую из мелких лимфоцитов.

В. Ассоциированная со слизистой оболочкой лимфоидная ткань (MALT)

Некапсулированные лимфоидные ткани с небольшими агрегатами из Т- и В-лимфоцитов, а также плазматических клеток (в основном типа IgA), локализованы в подслизистой ЖКТ, дыхательных путей, слезных желез и мочевыводящих путей.

В организме также имеются такие сложные структуры, как миндалины и пейеровы бляшки. Структура миндалин напоминает структуру лимфатического узла.

Пейеровы бляшки в терминальном отделе подвздошной кишки состоят из фолликулов с зародышевыми центрами и мантийными зонами. Большое количество антигенпрезентирующих клеток можно обнаружить в области между фолликулом и связанным с фолликулом эпителием кишечника (область «купола»). Эпителий купола характеризуется наличием так называемых *микроскладчатых клеток* (М-клеток), имеющих многочисленные микроскладки (не микроворсинки) на эпителиальной поверхности и специализирующихся на транспортировке антигенов. Апикальная поверхность этих клеток вместо обычного гликокаликса содержит специфические олигосахариды. М-клетки могут захватывать лимфоциты и моноциты, которые способны поглощать антигены, даже находясь внутри М-клеток.

Т-лимфоциты в основном свободно распределены в межфолликулярной ткани: иногда они обнаруживаются и внутри эпителия. В процессе воспаления число эпителиальных лимфоцитов и плазматических клеток значительно возрастает.

А. Созревание Т-клеток

Претимоциты являются предшественниками Т-лимфоцитов (Т-клеток). Они созревают в костном мозге и печени плода. В процессе эмбрионального развития тимус образуется из третьего глоточного кармана и поступающих клеток-предшественников. Глоточный карман формирует эпителиальный компонент, а клетки-предшественники — лимфатический компонент тимуса. Эпителиальные клетки тимуса вырабатывают гормоны, необходимые для развития претимоцитов. В тимусе клетки-предшественники созревают до тимоцитов и в конце концов попадают в кровотоки в виде зрелых Т-лимфоцитов.

Б. Фазы развития тимоцитов

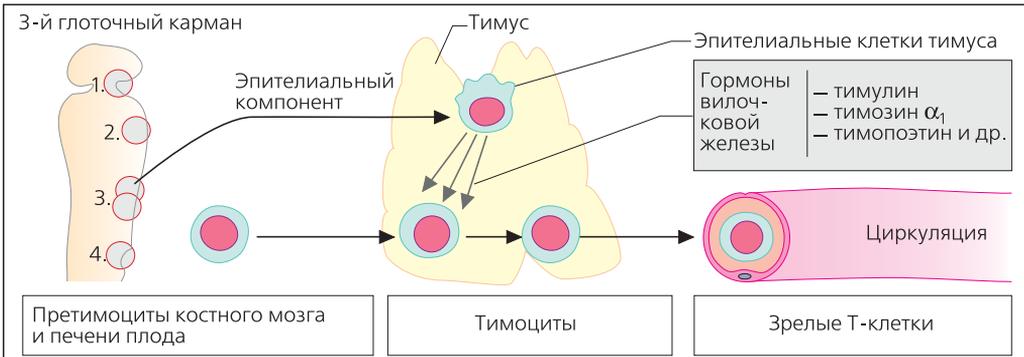
Претимоциты развиваются в печени и костном мозге плода, где также происходит перестройка Т-клеточных рецепторов (TCR) и изменение генетической информации, необходимое для образования гамма-цепей. Клетки-предшественники характеризуются наличием фермента терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы (ТdT). По мере проникновения в тимус эти клетки превращаются в ранние тимоциты, отличающиеся экспрессией поверхностных антигенов CD2 и CD7 (первая стадия дифференцировки Т-лимфоцитов). В тимусе также происходит транскрипция β-цепи Т-клеточного рецептора и перестройка γ-цепи. Образующиеся клетки описаны как дважды отрицательные, поскольку они не несут антигенов CD4 и CD8.

На следующей стадии созревания (вторая стадия дифференцировки) общий тимоцит имеет характерные антигены CD1, а также поверхностные антигены CD4 и CD8 (дважды положительные). Экспрессия TCR на клеточной поверхности связана с образованием α- и β-цепей. Также на поверхности клеток возникают молекулы антигенного комплекса CD3.

Наступает время завершающей стадии созревания Т-клеток (третья стадия дифференцировки). Антиген CD1 перестает вырабатываться, и Т-клетки образуют две популяции, несущие либо антиген CD4, либо CD8. Антиген CD4 характерен для популяции Т-хелперов (Т_H-клеток), а CD8 — для популяции цитотоксических Т-клеток (Т_C, CTL). Образующиеся клетки называют единожды положительными. Свыше 99% всех зрелых Т-лимфоцитов имеют на поверхности TCRα/β, а оставшаяся часть несет TCRγ/δ. Т-клеточные рецепторы различаются функционально по своей способности распознавать антигены.

В. Развитие зрелых Т-лимфоцитов

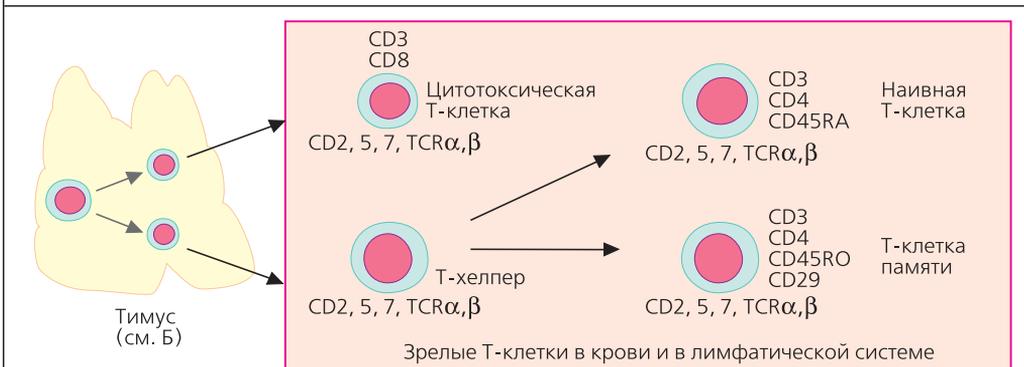
Начинающие циркулировать зрелые Т-лимфоциты подвергаются дальнейшей дифференцировке в кровотоке и лимфатической системе. Такие *наивные Т-лимфоциты* циркулируют до контакта с антигеном вне лимфоидных органов. Эти клетки несут поверхностный антиген CD45RA. Контакт с данным антигеном приводит к образованию Т-клеток памяти, характеризующихся наличием антигенов CD45RO и CD29. Антиген CD45RO является вариантом общего лейкоцитарного антигена (см. также с. 27) — фосфатазы клеточной поверхности. Антиген CD29 является рецептором фибронектина и играет важную роль в адгезии Т-клеток и их миграции в ткани.



А. Созревание Т-клеток

Локализация	Тимус			
	Печень плода Костный мозг	Ранний тимоцит	Общий тимоцит	Зрелый тимоцит
Клетка	Претимоцит	CD2 (CD1) CD7	CD4 CD8 TCR CD3 CD1 CD2 CD5 CD7	CD4 TCR CD3 CD5 CD7 CD8 TCR CD2 CD5 CD7
TCR	Перегруппировка TCR γ	Транскрипция TCR γ , перегруппировка TCR β	Экспрессия TCR γ, α, β на поверхности клетки	В основном экспрессируются TCR α, β
Маркер	Фермент ТдТ	ТдТ, CD2, CD7 (CD1) Двойные отрицательные	ТдТ, CD1, CD2, CD3, CD5, CD4 и CD8 Двойные положительные	T _H : CD2, CD5, CD7, CD3, CD4 T _C : CD2, CD5, CD7, CD3, CD8 Одинарные позитивы

Б. Фазы развития тимоцитов



В. Развитие зрелых Т-клеток

Фундаментальные принципы

Созревание в тимусе обеспечивает способность большинства циркулирующих Т-лимфоцитов действовать согласованно с соответствующими генами *главного комплекса гистосовместимости* (МНС) иммунной системы организма и не воспринимать эндогенные вещества в качестве чужеродных.

А. Механизмы селекции Т-лимфоцитов в тимусе

Проникая в тимус, претимоциты вступают в контакт с эпителиальными клетками тимуса; происходит развитие Т-клеточных рецепторов и их взаимодействие с молекулами МНС на эпителиальных клетках. В данном процессе может иметь место одно из следующих событий.

Тимоциты могут быть не способны связывать молекулы МНС посредством TCR (случай А). Однако это необходимо для разрушения инфицированных вирусом клеток, осуществляющих презентацию вирусного антигена Т-клеткам на соответствующих молекулах МНС. Если Т-клетка, являющаяся «партнером» инфицированной клетки, не в состоянии образовать необходимую связь, то она не сможет распознать антиген, и в результате инфицированная клетка не будет уничтожена. Такие «неправильно запрограммированные» Т-клетки оказываются бесполезными для иммунной системы и немедленно уничтожаются. Эта процедура выполняется не путем прямого уничтожения клеток, а в результате действия эндогенного механизма *программированной клеточной смерти (апоптоза)*. Такие клетки не получают положительного спасительного сигнала, останавливающего запрограммированную клеточную смерть (см. также с. 75).

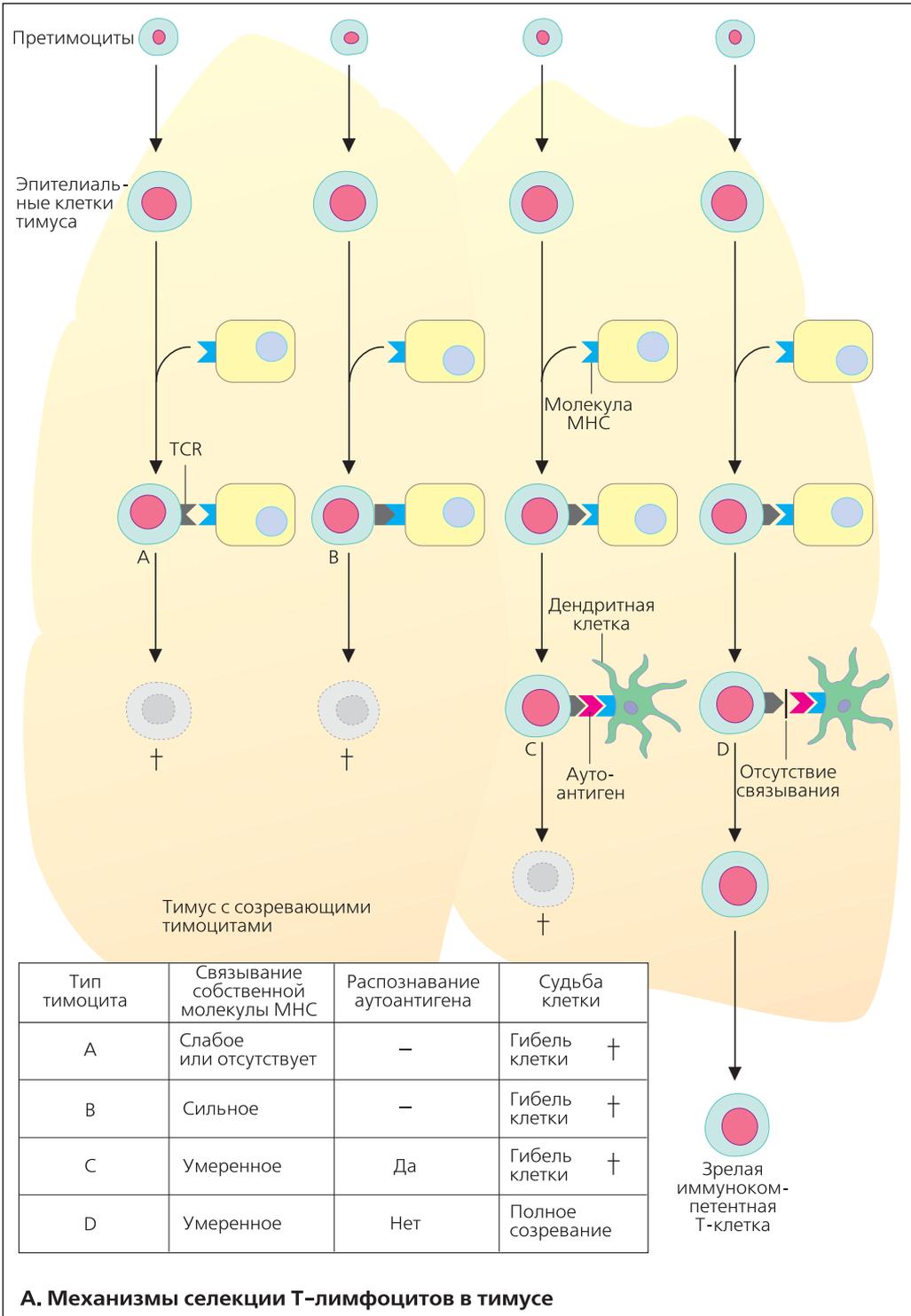
Т-лимфоциты могут взаимодействовать с соответствующей молекулой МНС. В таком случае Т-клеточный рецептор может связываться с эпителиальной клеткой тимуса посредством молекулы МНС, в результате чего Т-лимфоцит получает сигнал прекратить реализацию программы самоуничтожения и тем самым спасает свою жизнь. Такая клетка продолжает созревать и в конце концов начинает циркулировать в организме. Этот процесс контролируется другим защитным механизмом. Если связь между Т-клеточным рецептором и молекулой МНС слишком сильна, то может возникнуть цитотоксическая реакция собственных антигенпрезентирующих клеток организма. В подобном случае Т-клетка тоже будет уничтожена (случай В).

Возможна ситуация, при которой Т-клеточный рецептор и антиген МНС способны взаимодействовать, но рецептор узнает эндогенный антиген. Реакция таких «аутоиммунных» Т-клеток может в конце концов навредить организму. Однако такие клетки также выбраковываются, возможно, при участии дендритных клеток,

перемещающихся в тимус. Дендритные клетки несут большинство из известных поверхностных аутоантигенов. Т-клетка, реагирующая с одним из этих аутоантигенов, не получит спасительного сигнала и будет уничтожена (случай С).

Только те клетки, которые узнают соответствующую молекулу МНС, образуют с ней умеренно прочную связь и не реагируют с аутоантигенами могут продолжить созревание и превратиться в полностью функциональные циркулирующие Т-лимфоциты (случай D).

В результате такого строгого отбора около 90% тимоцитов, попадающих в тимус, погибают. Кроме данного механизма существуют некоторые дополнительные способы защиты от аутоагрессивных Т-лимфоцитов, обеспечивающие дополнительную степень безопасности на тот случай, если аутоиммунные клетки не были уничтожены действием основного механизма отбора (см. также с. 67, **Б**).



A. Механизмы селекции Т-лимфоцитов в тимусе

Человек в современном мире доживает до весьма пожилого возраста, несмотря на несметные полчища патогенных микроорганизмов вокруг. Особую роль в защите от этих враждебных атак играет иммунитет.

Настоящая книга задумана как иллюстрированный атлас, где схемы иммунных механизмов представлены в графической форме в виде взаимодействий между биоструктурами и веществами. Рассмотрены лабораторные клинические методы иммунологических исследований. Некоторые аспекты иммунологии проиллюстрированы описаниями клинических случаев. В приложении приведены критерии для диагностики иммунных заболеваний, перечни кластеров дифференцировки и цитокинов. Имеется предметный указатель.

Для студентов – медиков, биологов и смежных специальностей, преподавателей, а также практикующих врачей.