

ЛИМФОЦИТЫ, ИХ РЕЦЕПТОРЫ И МАРКЕРЫ (литературный обзор)

Р.И. Габидуллина, Т.Д. Укбаева, Л.Т. Ералиева

Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева
Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова

В статье даны современные данные о лимфоцитах, их рецепторах и маркерах, даны этапы дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, описан общий взгляд на активацию лимфоцитов.

Ключевые слова: рецепторы, маркеры, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, этапы дифференцировки, Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры, субпопуляция В-лимфоцитов.

Последние годы характеризуются интенсивным развитием исследований механизмов иммунных процессов. Раскрытие их закономерностей необходимо для управления этими процессами. Существенную роль в реализации иммунных процессов играют клеточные рецепторы, являющиеся, кроме того, удобными маркерами для оценки иммунокомпетентности и популяционной характеристики клеток. Выявление различных рецепторов, в определенной степени участвующих в регуляции иммунного ответа, и несущих их клеток, как одного из показателей иммунологического мониторинга, имеет важное значение в иммунологии.

Главная особенность лимфоцитов, как клеток иммунной системы, состоит в том, что они являются носителями рецепторов и маркеров, расположенных на клеточной мембране.

Рецепторы — это группа молекул, предназначенных для специфического распознавания всего разнообразия антигенных раздражителей, могущих встретиться на жизненном пути организма. Они имеют разный олигонуклеотидный состав и различную молекулярную конфигурацию [1, 2].

Маркеры — молекулы, характеризующие различные субпопуляции клеток иммунной системы; они определяются с помощью моноклональных антител и обозначаются символом CD (cluster differentiation). CD маркеров к настоящему времени обнаружено более 180 [1].

Лимфоциты при световой микроскопии выглядят одинаково, но они гетерогенны по плотности, способности к электрофоретической подвижности, продолжительности жизни, их ответу на митогены. Они представляют собой две большие «семьи» — Т-лимфоциты и В-лимфоциты.

Большая часть лимфоцитов, пройдя начальные этапы дифференцировки (стволовая

клетка) пролимфоцит) в костном мозге, дальнейшее «воспитание» и обучение проходит в тимусе; это Т-лимфоциты, их 60-70%.

По функциональным свойствам популяция Т-лимфоцитов разнородна. В соответствии с международной классификацией все основные антигенные маркеры лимфоцитов обозначены как кластеры дифференцировки или CD (от англ. cluster differentiation). По Женевской номенклатуре (1989 г.) насчитывается более 14 дифференцировочных антигенов Т-клеток. Причем, наиболее важное клиническое значение имеют следующие: CD9-идентичен «рецептору эритроцитов барана», обнаруживается на всех зрелых Т-лимфоцитах, а также на большинстве тромбоцитов; CD3-антигенспецифический рецептор Т-лимфоцитов, основной маркер этой популяции, CD5, CD6-выявляется на всех зрелых Т-клетках; CD7- выявляется на подавляющем большинстве зрелых Т-лимфоцитов и на всех тимоцитах; CD1-маркер ранней фазы созревания клеток в тимусе; CD4-маркер хелперов и индукторов; CD8-маркер цитотоксических и супрессорных Т-лимфоцитов; CD28-экспрессируется на мембране периферических Т-лимфоцитов и тимоцитов, включая субпопуляцию цитотоксических Т-лимфоцитов; CD26-выявляется на активированных Т- и В-лимфоцитах, на клетках лимфомы Ходжкина и незначительной части клеток интрафолликулярных областей лимфатических узлов [2].

Рецепторы Т-лимфоцитов похожи на иммуноглобулиновые, состоят из двух субъединиц, α и β , антигенсвязывающий участок представляет собой гипервариабельные участки этих двух цепей, между которыми образуется полость.

Т-лимфоциты человека практически без исключения связывают эритроциты барана, в мень-

шей степени козы, свиньи и собаки. Рецепторы к эритроцитам барана являются наиболее значимыми маркерами для Т-лимфоцитов, а реакция образования Е-розеток довольно специфична для Т-клеток, но Е-маркер может нести также гранулоциты и тромбоциты [3].

Рецептор для лектина *Helis pomatia*-маркер Т-клеток, другие лектины (конканавалин А и лектин из проростков пшеницы) связываются как с Т-, так и с В-клетками.

Используя чувствительные методы, можно обнаружить FcR на Т-лимфоцитах: клетки с Fc μ R составляют 36-75% (Т μ -клетки), с Fc γ R — 10-20% (Т γ -клетки). Соответствующие рецепторы могут быть обнаружены только с помощью эритроцитов, сенсibilизированных к определенному классу иммуноглобулинов (обычно в реакциях используют эритроциты быка). К Т μ -клеткам относятся клетки-хелперы и индуцируемые супрессорные клетки, а к Т γ -активированные клетки-супрессоры. Содержание Т μ -клеток можно обнаружить при красной волчанке, ревматоидном артрите и atopических заболеваниях, низкое — при лимфогранулематозе и саркоидозе.

Процесс дифференцировки и созревания Т-лимфоцитов предусматривает изменение поверхностных антигенов (Ag) и функциональных свойств клеток. Существует антигеннезависимая и антигензависимая дифференцировка Т-лимфоцитов [4].

Антигеннезависимая дифференцировка Т-лимфоцитов.

В процессе антигеннезависимой дифференцировки образуются лимфоциты, которые генетически детерминированы к взаимодействию с антигеном и иммунному ответу на антиген. Эти лимфоциты клонированы, т.е. еще до взаимодействия с антигеном они приобретают способность к специфическому иммунному ответу на конкретный антиген.

Единым предшественником всех клеточных элементов периферической крови является полипотентная стволовая клетка (ПСК), которая представляет собой популяцию неспециализированных клеток, способных к дифференцировке, пролиферации, саморегулированию и самоподдержанию.

ПСК в костном мозге дифференцируется в лимфоидную стволовую клетку, предшественницу Т- и В-лимфоцитов (ЛСК или ПрЛц). ПрЛц содержит антигены ThB и HLA (гистокомплекс). Дифференцирующийся в направлении Т-клеточного ряда потомок общего предшественника Т-В превращается в предшественник Т-клеток — претимоцит (ПрТ), он содержит характерный маркер - стволово-клеточный антиген (SK-1) [5].

Претимоциты дифференцируются в двух направлениях. Первая группа содержит ДНК-полимеразу терминальной дезоксирибонуклеотидазы — это ТдТ+ клетки, они чувствительны к гормонам тимуса, поэтому мигрируют в субкапсулярный слой вилочковой железы и являются предшественниками кортикальных тимоцитов. Вторая группа — ТдТ-не чувствительна к гормонам тимуса, поэтому являются предшественниками кортикальных тимоцитов, эти клетки обнаруживаются в костном мозге, в незначительном количестве в селезенке.

С кровью ПрТ (ТдТ+) поступают в субкапсулярный слой, а потом в кортикальный. Для образования иммунокомпетентных клеток необходим контакт с эпителием вилочковой железы, с одной стороны, а с другой — воздействие различных факторов (тимозин, тимопоэтин I и II, тимусный гуморальный фактор, тимостимулин и сывороточный тимусный фактор). Благодаря homing-эффекту, создающемуся тимическим эпителием, стромой и тимическими гормонами, происходит дальнейшая дифференцировка Т-лимфоцитов до кортикальных тимоцитов у клеток предшественников, заселивших вилочковую железу. Кортикальные лимфоциты содержат антиген Thy-1, дифференцировочные антигены Lyl-1,2,3, антиген TL и HLA, а также рецептор к агглютину арахиса [6].

Лимфоциты в корковом слое тимуса имеют разные размеры. Большие лимфоциты находятся, преимущественно, во внешней зоне коры (наружный кортикальный слой). Здесь осуществляется пролиферация стволовых клеток и образуются новые тимоциты. В наружном кортикальном слое содержатся гигантские эпителиальные клетки — няньки, содержащие незрелые тимоциты. Именно в этих клетках, составляющих 2-3% всех кортикальных тимоцитов, происходит этап внутритимусной Ia дифференцировки. Малые лимфоциты во внешней зоне коры несут типичные Т-клеточные антигены. Во внутренней зоне коры находится большое количество малых непролиферирующих лимфоцитов. Кортикальные Т-лимфоциты чувствительны к радиации и к кортизону, имеют низкий заряд клеточной мембраны, что связано с малым содержанием сialовых кислот, на поверхности этих клеток много Th-1 и TL-антигенов и мало HLA. Обновление тимоцитов происходит один раз в неделю, до 95% кортикальных лимфоцитов разрушается и лишь небольшая часть мигрирует в медулярную зону, где происходит второй этап внутритимусной дифференцировки.

В этой зоне образуются медулярные тимоциты, которые имеют больший размер, не чувствительны к кортизону, имеют высокий электрический

заряд, способны осуществлять реакцию «трансплантат против хозяина», на поверхности много антигенов HLA, мало Th-1 и нет TL. Именно здесь происходит четкое разделение Т-лимфоцитов на 2 популяции:

-timoцит с хелперно-индукторной функцией (специальный маркер CD-4);

-timoцит с киллерно-супрессорной функцией (специальный маркер CD-8).

Созреванию медулярных тимоцитов способствуют макрофаги и дендритные клетки тимуса. На этом этапе важная роль принадлежит антигенам гистосовместимости II класса.

В процессе созревания клетки контактируют с антигенами собственного организма, представленными на стромальных и макрофагальных клетках тимуса, в результате чего те клоны, которые имеют рецепторы к антигенам своего организма, гибнут. Причиной их гибели служит присоединение антигена к антигенспецифическому рецептору. В вилочковой железе нет чужеродных антигенов, поэтому данный механизм служит для удаления Т-лимфоцитов, способных реагировать с аутоструктурами организма, т.е. выполняет защиту от аутоиммунных реакций [7].

Антигензависимая дифференцировка Т-лимфоцитов.

Образовавшиеся в тимусе Т-лимфоциты покидают его, свободно циркулируют в крови и заселяют тимусзависимые зоны периферических лимфоидных органов, где происходит их окончательная дифференцировка под влиянием тимозина и микроокружения.

Мигрирующие Т-лимфоциты характеризуются наличием антигенспецифических рецепторов, кроме того, они содержат все клеточные органеллы, необходимые для проявления иммунологической реактивности, поэтому их называют иммунокомпетентными лимфоцитами. Первоначально это лишь виргильные (девственные) клетки, однако первый контакт с антигеном вызывает их трансформацию в долгоживущие зрелые клетки. После повторного контакта с антигеном из них образуются клетки памяти или клетки-эффекторы, отличающиеся высокой активностью и жизнеспособностью. При этом образуются клетки T1 и T2, причем T1 не рециркулируют, а T2 являются долгоживущими и рециркулирующими клетками [8].

В периферических лимфоидных органах происходит активация и пролиферация Т-лимфоцитов с преимущественным размножением клона клеток, имеющих рецепторы к внедрившемуся антигену, что приводит к резкому увеличению специфическо-

го клона Т-лимфоцитов. Специфические Т-клетки образуются из зрелых форм Т-лимфоцитов тимусного происхождения, проходя последовательно стадии лимфобласта, большого и среднего лимфоцита и превращаясь, наконец, в малые лимфоциты-эффекторные клетки, имеющие ту же специфичность к антигену и морфологически не отличающиеся от эффекторных клеток, представляют собой долгоживущие клетки памяти, способные более быстро реагировать пролиферацией на повторное введение этого же антигена.

Хелперные, супрессорные и цитотоксические лимфоциты распознают антиген по-разному: хелперные лимфоциты распознают носитель антигена в комплексе с HLA II класса, киллеры- в комплексе антигена с HLA I класса, супрессорные клетки — антигенные детерминанты. При этом происходит распознавание антигена индукторными клетками Т-хелперов и Т-супрессоров, которые стимулируют дифференцировку антигенспецифических хелперов и супрессоров.

При антигензависимой дифференцировке происходит дальнейшая селекция клона, т.е. пролиферируют те клетки клона, специфичность которых к антигену наиболее высокая. Пролиферация и дифференцировка Т-киллеров сопровождается приобретением способности при взаимодействии с антигеном оказывать цитотоксическое действие, Т-хелперов — секретировать хелперные медиаторы, а Т-супрессоров- секретировать медиаторы, ограничивающие иммунный ответ [9].

Меньшая часть лимфоцитов (15-20 %) у человека дифференцируется в костном мозге; у птиц в Bursa Fabricius- отсюда эта «семья» получила название В-лимфоцитов; они основной «фигурант» в реакциях, связанных с образованием антител, то есть в гуморальном иммунитете.

В-система иммунитета включает костный мозг в качестве центрального органа иммунитета, В-клетки, основное назначение которых- обеспечение продукции антител, а также различные классы (изотипы) антител.

В костном мозге проходит 5 этапов клеточного развития — от стволовой кроветворной клетки до зрелого В-лимфоцита. Два завершающих этапа, включающих формирование зрелых В-клеток и плазмочитов — активных продуцентов антител, проходят в периферической лимфоидной ткани. Каждый из этапов характеризуется набором специфических клеточных рецепторов и степенью реорганизации иммуноглобулиновых генов (Ig). На периферии (вне костного мозга) В-клетки приобретают характерные для них поверхностно-клеточные маркеры.

Существует несколько видов маркеров: мембранные Ig. В-лимфоциты несут на своей поверхности встроенные в плазматическую мембрану молекулы Ig; при этом клетки одного клона экспрессируют молекулы Ig только одного идиотипа, поэтому все они моноклональные. Помимо мембранных Ig, В- лимфоцит несет другие маркеры: рецепторы Fc-фрагмента Ig, CD 10, CD 19, CD 20, CD 21, CD 22, CD 23, рецепторы к C3b и C3d, молекулы 1 и 2 классов МНС [10].

Весь путь развития В-лимфоцитов от стволовой кроветворной клетки до плазмочита включает несколько этапов, каждый из которых характеризуется своим клеточным типом.

Часть зрелых В-лимфоцитов после Ag-зависимой дифференцировки циркулирует в организме как клетки памяти. Некоторые В-лимфоциты не дифференцируются в плазматические клетки - антителопродуценты, а сохраняются как клетки памяти, увеличение которых и быстрое реагирование формируют высокоэффективный вторичный ответ. Генерация В-клеток памяти происходит в зародышевых центрах и требует присутствия комплемента. Также необходимы Т-клетки, так как Т-независимый иммунный ответ не оставляет иммунной памяти. Все В-клетки разной степени дифференцированности постоянно рециркулируют в крови между костным мозгом и лимфоидными органами. Дифференцировку В-клеток можно отобразить таким образом:

стволовая клетка → зрелая В-клетка → лимфо-
бласт → плазматическая клетка

Выделяют антигеннезависимую (лимфопоэз) и антигензависимую (иммуногенез) дифференцировку В-лимфоцитов. В-клетки имеют способность синтезировать иммуноглобулины. Сущность процесса клеточной дифференцировки В-клеток из стволовых клеток состоит в морфологических изменениях наружной клеточной мембраны, приводящих к модификации фенотипа поверхностных антигенов.

Существует несколько подтипов В-клеток. Все они под действием антигенной стимуляции дифференцируются в плазматические клетки, синтезирующие антитела. Соответственно, основное функциональное предназначение системы — обеспечение антибактериальной защиты и эффекторное участие в гуморальных иммунных реакциях.

Образование В-лимфоцитов и их активация находятся под общей гормональной регуляцией организма. В этом процессе важная роль принадлежит кортикостероидам, к которым на В-лимфоцитах также имеются рецепторы.

В регуляции образования и функционирования В-лимфоцитов принимают участие много-

численные гуморальные факторы разнообразной природы. Регулирующие факторы не только дозозависимо влияют на конечный эффект; резкое количественное изменение того или иного фактора зачастую может давать противоположный эффект (например, кортизол в больших дозах подавляет антителообразование, в малых-стимулирует) [11].

Механизмы активации Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов различны. Их поверхностные маркеры (антигенные рецепторы) отражают разные механизмы, с помощью которых эти клетки взаимодействуют с внешними факторами.

Общим пусковым моментом активации лимфоцитов является перекрестное связывание рецепторов лимфоцитов поверхности клетки. Основной из этих структур является антигенраспознающий рецептор, который на поверхности В-лимфоцитов представляет собой молекулу мембранного иммуноглобулина, а на поверхности Т-лимфоцитов – комплексную молекулу TcR-CD3. Активацию через такие рецепторы называют классической активацией лимфоцитов.

Вторую группу рецепторов, передающих активационные сигналы, образуют молекулы адгезии, обуславливающие взаимодействие лимфоцитов с другими клетками, а также с межклеточным субстратом. Лишь немногие из адгезивных молекул (CD2, CD28) способны обеспечить полноценный сигнал активации (альтернативная активация лимфоцитов). Как правило, сигналы с этих молекул способны усилить действие основных активационных сигналов (костимуляция). В большинстве случаев в процесс альтернативной активации вовлекается комплекс TcR- CD3, хотя непосредственного связывания его лигандам не происходит [12].

Существует еще одна группа поверхностных молекул, которые влияют на активацию, действуя через иные молекулярные механизмы (например, активируя другие ферменты), чем основная активационная молекула. Таковы молекулы CD4 и CD8, являющиеся маркерами соответственно Т-хелперов и Т-киллеров (супрессоров) и связанные с комплексом TcR- CD3, а также молекула CD45 во всех ее вариантах. Эти молекулы могут выступать в качестве источников сигналов костимуляции [12].

Помимо перечисленных молекул и их комплексов (TcR - CD3, CD2, CD28, CD4, CD8, CD5) в передаче сигналов активации лимфоцитов участвуют следующие поверхностные белки лимфоцитов человека: CD5, CD7, CD24, CD26, CD43, CD44, CD69, CD73 [13].

Литература

1. Петров Р.В. Иммунология.-М.: Медицина, 1987. - 485 с.

2. Клиническая иммунология и аллергология, под редакцией Г. Лолора младшего, Т.Фишера и Д. Адельмана: перевод у английского языка.-М.: Практика, 2000.-806 с.
3. Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР Медицина, 1998.-1183 с.
4. Ройт А., Бростофф Дж., Миел Д. Иммунология//Пер. с англ.-М.: Мир, 2000.-592 с.
5. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. // Иммунология - М.: Медицина, 2000.-430 с.
6. Ярилин А.А. Основы иммунологии. //-М.: Медицина, 1999.- 608 с.
7. Галактионов В.Г. Механизмы иммунитета в графической форме: Учебное пособие.-М.: Медицина, 2000.-288 с.
8. И.А. Кондратьева, А.А. Ярилин, С.Г. Егорова. Практикум. - М.: Изд.центр по иммунологии "Академия", 2004.-272 с.
9. Рабсон А., Ройт А., Дельз Т.. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ.-М.: Мир, 2006.-320 с.
10. Райкис Б.Н., Пожарская В.О., Казнев А.Х. Общая микробиология с вирусологией и иммунологией. Учебное пособие. - М.: "Триада-Х". 2002.-352 с.
11. Шигина Ю.В.. Иммунология. Учебное пособие.-М.:РИОР, 2007.-183 с.
12. Зуева О.М. "Клеточный иммунитет. Т-лимфоциты, происхождение, дифференцировка, функции, субпопуляции Т-лимфоцитов, их основные характеристики; иммунологичность, толерантность" //Метод. рекоменд., Астана.-1997.-37 с.
13. Ярилин А.А. Взаимодействие Т-лимфоцитов и эпителиальных клеток в тимусе. - 1999.- С.15-22.

Лимфоциттер, олардың рецепторлары мен маркерлері

Р.И. Габидуллина, Т.Д. Ұқбаева, Л.Т. Ералиева

Берілген мақалада лимфоциттер, олардың рецепторлары мен маркерлері, Т- және В-лимфоциттердің дифференцировкасының кезеңдері көрсетілген, лимфоциттер активациясына жалпы көзқарас берілген.

Түйін сөздер: рецепторлар, маркерлер, Т-лимфоциттер, В-лимфоциттер, дифференцировка кезеңдері, Т-хелперлер, Т-супрессорлар, Т-киллерлер, В-лимфоциттердің субпопуляциясы.

The lymphocytes and their markers and receptors

R.I. Gabidullina, T.D. Ukbaeva, L.T. Yeraliyeva

In this article was given most sovereign information about lymphocytes, their markers, receptors and stages of differentiation of T- and B-lymphocytes. There was described a common view of lymphocytes activation.

Key words: receptors, markers, T-lymphocyte, B-lymphocyte, stages of differentiation, T-helpers, T-suppressors, T-killers, subpopulation of B-lymphocytes.

УДК 613.6-056.22-004.58/574

ОХРАНА ТРУДА И ЗДОРОВЬЕ РАБОТАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Т.А. Курдаев, Г.Н. Алибекова, А.А. Лукашев, К.К. Тогузбаева

Стандарт групп Лимитед; Республиканская СЭС; КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова

Основные приоритеты, предусматривающие обеспечение здоровья работающего населения нашей Республики, закреплены Конституцией Республики Казахстан, «Законом о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (от 4.12.2002 г. № 361-III), Трудовым кодексом РК от 15.05.2007 г. При этом главным считается обеспечение благоприятных условий труда на производстве; предупреждение и профилактика производственного травматизма; сохранение жизни и здоровья человека в процессе труда.

Многочисленные несчастные случаи и утраты здоровья на работе ведут к страданиям людей и к

огромным экономическим потерям. Каждые 15 сек. по производственным причинам в мире гибнет один человек. Ежегодно 2,2 млн. работников погибают в результате трудовой деятельности. Около 270 млн. работников получают травмы, а 160 млн. работников заболевают по производственным причинам (профессиональные болезни). Экономические потери от гибели работников и утраты их здоровья на работе достигают 1,25 триллиона долларов. В связи с этим и работодатели, и работники должны осознать, что недостаточное внимание к охране труда и плохая его организация подрывают экономический статус и нарушают устойчивое развитие страны.