

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации**

Педиатрический факультет

Кафедра: Гистологии, эмбриологии, цитологии

**РЕФЕРАТ**

**ТЕМА: «Лейкоциты: Т-лимфоцит»**

Исполнитель: Маслова Татьяна Вадимовна

Курс: 1

Группа: 7

Руководитель: Гринева Мария Рафаиловна

учёная степень: доцент

звание: кандидат медицинских наук

## Содержание

<b>Введение.....</b>	<b>3-4</b>
<b>Основная часть:</b>	
<b>2.1.Определение Т-Лимфоцита.....</b>	<b>4-5</b>
<b>2.2.Характеристика Т-Лимфоцита.....</b>	<b>5-6</b>
<b>2.3.Маркеры и рецепторы Т-Лимфоцита.....</b>	<b>6-7</b>
<b>2.4.Распределение в организме Т-Лимфоцита.....</b>	<b>7-8</b>
<b>3.Естественные киллеры.....</b>	<b>7</b>
<b>3.1.Определение НК-клеток.....</b>	<b>8-9</b>
<b>3.2. Характеристика НК- клеток .....</b>	<b>9-10</b>
<b>3.3.Маркеры и рецепторы НК- клеток .....</b>	<b>10-13</b>
<b>3.4. Распределение в организме НК- клеток .....</b>	<b>13-14</b>
<b>3.5. Происхождение НК-клеток.....</b>	<b>14-16</b>
<b>3.6. Регуляция функциональных свойств НК-клеток.....</b>	<b>16-17</b>
<b>4.Заключение.....</b>	<b>18</b>
<b>5.Список литературы.....</b>	<b>19</b>

## **Введение**

Лимфоциты, клетки лимфатической системы - это подгруппа белых кровяных телец (клетки крови). Они играют самую важную роль в иммунной защите. Так как именно они способны целенаправленно распознавать возбудителей болезни, а также изменённые клетки собственного организма, а затем они их уничтожают.

Лимфоциты, также как и все другие клетки крови (то есть белые и красные кровяные тельца, а также кровяные пластинки - тромбоциты), вырастают в костном мозге. Там разные клетки крови появляются из единых клеток-предшественников, так называемых гемопоэтических стволовых клеток (стволовые клетки крови) и затем проходят через несколько стадий созревания.

Клетки-родоначальники, из которых непосредственно вырастают лимфоциты, называются лимфобластами. Они проходят через несколько стадий развития в костном мозге и/или в других лимфоидных органах, одновременно теряя свой внешний вид и свои свойства.

В конце этого развития возникают зрелые, то есть полностью рабочие лимфоциты. Они могут покидать костный мозг и органы лимфатической системы, чтобы начать работать в крови, или в тканях организма.

В зависимости от того, в каком конкретно месте произошло окончательное созревание лимфоцитов, их делят на две большие группы: В-лимфоциты и Т-лимфоциты.

В-лимфоциты созревают до полноценных клеток иммунной системы в том же органе, в котором появляются все лимфоциты, то есть в костном мозге. А Т-лимфоциты окончательно созревают в вилочковой железе.

Затем созревшие Т- и В-лимфоциты последовательно попадают в такие лимфоидные органы как селезёнка, лимфатические узлы или миндалины. Оба вида лимфоцитов отвечают за иммунную защиту, однако при этом они выполняют разные задачи.

Важная задача созревших В-лимфоцитов, так называемых клеток плазмы, состоит в том, чтобы производить антитела. Антитела – это такие маленькие белковые молекулы, которые прикрепляются к возбудителям болезней. Благодаря этому они становятся видимыми как «чужаки» для макрофагов или для определённых Т-лимфоцитов (киллер-клетки).

Киллер-клетки из Т-лимфоцитов видят и уничтожают клетки организма, заражённые вирусом, а также раковые клетки. Другие группы Т-лимфоцитов отвечают за то, чтобы

организм помнит тех возбудителей болезни, с которыми он уже был в контакте. Они организуют ввод в действие иммунных клеток и таким образом активируют или сдерживают иммунную систему.

Разные подтипы лимфоцитов выполняют свою работу по защите организма вместе и связаны друг с другом через определённые клеточные гормоны (лимфокины). То есть лимфатическая система – это комплексная сеть, которая состоит из клеток, тканей и механизмов регулирования для координации собственного иммунного ответа организма.

## Основная часть

### 2.1. Определение Т-Лимфоцита

Т-лимфоциты, или Т-клетки — лимфоциты, развивающиеся у млекопитающих в тимусе из предшественников — **претимоцитов**, поступающих в него из красного костного мозга. В тимусе Т-лимфоциты дифференцируются, приобретая Т-клеточные рецепторы (ТКР, англ. *TCR*) и различные корецепторы (поверхностные маркеры). Играют важную роль в приобретённом иммунном ответе. Обеспечивают распознавание и уничтожение клеток, несущих чужеродные антигены, усиливают действие моноцитов, НК-клеток, а также принимают участие в переключении изотипов иммуноглобулинов. Адекватная защитная реакция при заражении патогенным вирусом — уничтожить зараженные клетки, не допустив распространения инфекции по организму и гибели большего числа клеток. Зараженная вирусом клетка может заметить в себе вирус и начать аутофагию либо апоптоз — или получить инструкцию для программируемой клеточной гибели от Т-киллера.

Цитотоксический Т-лимфоцит, или Т-киллер — вершина эволюции адаптивного иммунитета, ведь для распознавания фрагмента вируса (антигена) на зараженной клетке он использует Т-клеточный рецептор, случайно и независимо собирающийся на каждой Т-клетке в тимусе. Не имеющий аналогов вне адаптивной иммунной системы позвоночных механизм сборки Т-клеточного рецептора использует преимущества, полученные позвоночными при дупликациях генома в процессе эволюции и протекает с участием особых белков-рекомбиназ, когда-то заимствованных у ДНК-транспозонов.

Классическая иммунология человека построена на изучении иммунных клеток крови просто в силу того, что анализ крови можно взять у любого пациента, исследовать

в норме и в патологии. Именно на клетках крови была выстроена классификация Т-лимфоцитов: деление на Т-киллеры и Т-хелперы, которые проверяют антигенную специфичность Т-киллеров, выдают им «лицензию на убийство» и способны управлять всем ходом иммунного ответа через сигнальные растворимые молекулы — цитокины. А также более позднее выделение из ветви Т-хелперов группы регуляторных Т-клеток, подавляющих избыточный адаптивный иммунитет.

## 2.2. Характеристика Т-лимфоцита

Родоначальницей клеток Т-лимфоцитов, является единая стволовая клетка костного мозга. Она генерирует два типа клеток- предшественников- лимфоидную стволовую клетку и предшественника клеток красной крови, от которой происходят и клетки- предшественники лейкоцитов и макрофагов.

Образование и созревание иммунокомпетентных клеток осуществляется в центральных органах иммунитета (для Т- лимфоцитов- в тимусе). Клетки- предшественники Т- лимфоцитов попадают в тимус, где пре- Т- клетки (тимоциты) созревают, пролиферируют и проходят дифференцировку на отдельные субклассы в результате взаимодействия с эпителиальными и дендритными клетками стромы и воздействия гормоноподобных полипептидных факторов, секретируемых эпителиальными клетками тимуса ( альфа1- тимозин, тимопэтин, тимулин и др.).

Дифференцировка Т-лимфоцитов. В процессе дифференцировки Т-лимфоцитов выделяют два основных этапа (как Вы помните, такие же два этапа выделяют в процессе дифференцировки В-лимфоцитов): 1. Антигеннезависимая дифференцировка – происходит постоянно в тимусе. 2. Антигензависимая дифференцировка – происходит в периферических органах иммунной системы только при контакте Т-лимфоцита с антигеном.

Т- лимфоциты распознают антигены с помощью двух типов мембранных гликопротеинов- Т- клеточных рецепторов (семейство Ig- подобных молекул) и CD3, нековалентно связанных между собой. Их рецепторы, в отличие от антител и рецепторов В- лимфоцитов, не распознают свободно циркулирующие антигены. Они распознают пептидные фрагменты, представляемые им А- клетками через комплекс чужеродных веществ с соответствующим белком главной системы гистосовместимости 1 и 2 класса.

Функции: Т- лимфоциты распознают процессированный и представленный на поверхности антиген- представляющих ( А ) клеток антиген. Они отвечают за клеточный иммунитет, иммунные реакции клеточного типа. Отдельные субпопуляции помогают В-лимфоцитам реагировать на Т- зависимые антигены выработкой антител.

### 2.3. Маркеры и рецепторы Т-лимфоцита

Выделяют три основные группы Т- лимфоцитов- помощники (активаторы), эффекторы, регуляторы.

Первая группа- помощники (активаторы), в состав которых входят Т- хелперы1, Т-хелперы2, индукторы Т- хелперов, индукторы Т- супрессоров.

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

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

2. Th2 (Т-хелперы второго типа), секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13 и стимулируют синтез антител, способствуют развитию гуморального иммунного ответа против внеклеточных бактерий, их токсинов, а также образование IgE-антител. Между Th1 и Th2 существует антагонизм: при повышении активности одних, угнетается функция других. В итоге преобладает Т-клеточный (Th1  $\emptyset$  Т киллеры) или В-клеточный (Th2  $\emptyset$  В-лимфоциты  $\emptyset$  Все Т-лимфоциты CD3+ CD4+ - на Т-хелперах CD8+ - на Т-цитотоксических На активированных Т-лимфоцитах появляются рецепторы для ИЛ-2, HLA-DR антигены, рецептор к трансферрину (CD71). У здоровых людей Т-лимфоциты (CD3 + ) составляют 60- 80% всех лимфоцитов крови. Кафедра клинической иммунологии с аллергологией Учебно-методическая рекомендация по общей иммунологии. Тема 4. 5 антитела) иммунитет, что во многом зависит от вида антигена. Таким образом, Т-хелперы выполняют хелперно-регуляторную функцию во взаимодействии иммунокомпетентных клеток, направленную на развитие эффекторной фазы иммунного ответа. Именно от Th зависит будет преобладать гуморальный или клеточный иммунный ответ

3. Индукторы Т- хелперов несут CD29, отвечают за экспрессию антигенов HLA класса 2 на макрофагах и других А- клетках.

4. Индукторы Т- супрессоров несут CD45 специфический рецептор, отвечают за секрецию ИЛ-1 макрофагами, активацию дифференцировки предшественников Т- супрессоров.

Вторая группа- Т- эффекторы. В нее входит только одна субпопуляция.

5. Т- цитотоксические лимфоциты (Т- киллеры). Имеют специфический рецептор CD8, лизируют клетки- мишени, несущие чужеродные антигены или измененные аутоантигены (трансплантант, опухоль, вирус и др.). ЦТЛ распознают чужеродный эпитоп вирусного или опухолевого антигена в комплексе с молекулой класса 1 HLA в плазматической мембране клетки- мишени.

Третья группа- Т-клетки- регуляторы. Представлена двумя основными субпопуляциями.

6. Т- супрессоры имеют важное значение в регуляции иммунитета, обеспечивая подавление функций Т- хелперов 1 и 2, В- лимфоцитов. Имеют рецепторы CD11, CD8. Группа функционально разнородна. Их активация происходит в результате непосредственной стимуляции антигеном без существенного участия главной системы гистосовместимости.

7. Т- контрсупрессоры. Не имеют CD4, CD8, имеют рецептор к особому лейкину. Способствуют подавлению функций Т- супрессоров, вырабатывают резистентность Т- хелперов к эффекту Т- супрессоров.

## **2.4. Распределение в организме**

Пре-Т-клетки мигрируют из костного мозга через кровь в центральный орган иммунной системы — вилочковую железу (тимус). Еще в период эмбрионального развития в вилочковой железе создается микроокружение, имеющее значение для дифференцировки Т-лимфоцитов. В формировании микроокружения особая роль отводится ретикулоэпителиальным клеткам этой железы, способным к продукции ряда

биологически активных веществ. Мигрирующие в вилочковую железу пре-Т-клетки приобретают способность реагировать на стимулы микроокружения. Пре-Т-клетки в вилочковой железе пролиферируют, трансформируются в Т-лимфоциты, несущие характерные мембранные антигены (CD4+, CD8+). Т-лимфоциты генерируют и «поставляют» в кровообращение и в тимусзависимые зоны периферических лимфоидных органов 3 типа лимфоцитов: Т<sub>ц</sub>, Т<sub>х</sub> и Т<sub>с</sub>. Мигрирующие из вилочковой железы «девственные» Т-лимфоциты (виргильные Т-лимфоциты) являются короткоживущими. Специфическое взаимодействие с антигеном в периферических лимфоидных органах служит началом процессов их пролиферации и дифференцировки в зрелые и долгоживущие клетки (Т-эффекторные и Т-клетки памяти), составляющие большую часть рециркулирующих Т-лимфоцитов.

Из вилочковой железы мигрируют не все клетки. Часть Т-лимфоцитов погибает. Существует мнение, что причиной их гибели служит присоединение антигена к антигенспецифическому рецептору. В вилочковой железе нет чужеродных антигенов, поэтому данный механизм может служить для удаления Т-лимфоцитов, способных реагировать с собственными структурами организма, т.е. выполнять функцию защиты от аутоиммунных реакций. Гибель части лимфоцитов является генетически запрограммированной (апоптоз).

### **3.Естественные киллеры**

#### **3.1.Определение**

Естественные киллеры, или НК-клетки – это особая субпопуляция лимфоцитов, характеризующаяся способностью спонтанно уничтожать некоторые опухолевые или инфицированные вирусами клетки, а также дифференцирующаяся из общей лимфоидной клетки. Нормальные киллеры в циркулирующей крови составляют 15% всех мононуклеарных клеток. Также естественные киллеры локализованы в красной пульпе селезенки, в печени, в слизистых оболочках (в основном репродуктивных органов). В периферической крови НК-клетки можно идентифицировать как большие лимфоциты с азурофильными гранулами. НК-клетки обладают рядом особенностей: По своим эффекторным функциям они напоминают Т-лимфоциты: в отношении клеток-мишеней проявляют цитотоксическую активность, продуцируют цитокины. В них отсутствует TCR, комплекс антиген-МНС они распознают иным, в настоящее время до конца не



выясненным способом. Естественные киллеры не образуют клеток иммунологической памяти. Клетки-киллеры содержат рецепторы, которые могут связывать молекулы МНС-I собственных клеток, которые относятся к семейству KIR. Однако эти рецепторы не активируют функцию нормальных киллеров, а ингибируют ее. Клетки-киллеры содержат иммунорецепторы. Каждая отдельная НК-клетка имеет разнообразие вариантов рецепторов, обусловленное сплайсингом на уровне первичного транскрипта. На нормальном киллере экспрессировано больше одного варианта KIR. Естественные киллеры могут уничтожать перерожденные клетки собственного организма или инфицированные клетки, так как субнормальная экспрессия МНС-I появляется в клетках при патологических процессах.

### **3.2. Характеристика НК-клеток**

Естественные киллеры, натуральные киллеры, НК - клетки – большие гранулярные лимфоциты периферической крови и лимфоидных органов. В цитоплазме этих клеток содержатся гранулы с белком перфорином, вызывающим образование в мембранах клеток-мишеней пор (каналов), и организмами (семейство сериновых протеаз, нарушающих ДНК, прохождение клеточного цикла и растворяющих ядро при входе в клетку). Эти гранулы высвобождаются из цитоплазмы клеток в процессе взаимодействия последних с клетками-мишенями (инфицированными вирусом или опухолевыми).

Противовирусный эффект этих клеток неспецифичен. НК-клетки атакуют клетки-мишени двумя путями: а) с помощью активационного рецептора распознают клетки-мишени, не экспрессирующие молекулы гистосовместимости I класса и лизируют их; б) распознают и лизируют клетки с помощью механизма антителозависимой цитотоксичности, взаимодействуя с фиксированными на их мембране вирусспецифическими антителами посредством Fc-рецепторов. Естественные киллеры образуются из клеток-предшественников, которые рождаются в костном мозге. Их превращение в киллеров происходит в различных тканях и органах (лимфатических узлах, селезенке, печени, кишечнике, тимусе, матке и других), где они превращаются в варианты естественных киллеров с несколько различающимися свойствами. Естественные киллеры — близкие родственники Т-киллеров. Те и другие представляют собой живые подвижные клетки-контейнеры, внутри которых имеются пузырьки со смертельным содержимым и на поверхности которых есть молекулярные сенсоры. С помощью сенсоров клетка-киллер распознает инфицированные или опухолевые клетки, подлежащие ликвидации.

Естественные киллеры не зависят в своем развитии от вилочковой железы.

Экспрессируют на своей поверхности рецепторы к интерферону- $\gamma$  и интерлейкину-2 (ИЛ

2) Функционально они являются цитотоксическими клетками киллерами, но на НК нет антигенраспознающих рецепторов, которые обязательно присутствуют на Т-киллерах.

Натуральных киллеров на клетку мишень наводят антитела IgG специфичные к мембранным антигенам клетки-мишени. Первоначально антитела связываются с антигеном на клетке, а затем с помощью Fc рецептора к IgG (Fc $\gamma$ RIII) НК присоединяется к этому комплексу АТ - АГ-клетки-мишени. Функция ЕК-клеток в организме заключается в защите от развития опухолей, вирусов и др.

### 3.3.Маркеры и рецепторы НК

Основными их маркерами являются CD16 и CD56. (Fc $\gamma$ RIII по CD- номенклатуре это CD16).Разрушение клетки-мишени ЕК осуществляет с помощью перфорина.

Содержание ЕК (CD16+ клеток) у здоровых людей – 8 – 22%.

Рецепторы естественных киллеров:

Активирующие		Ингибирующие	
<i>Рецепторы</i>	<i>Лиганды</i>	<i>Рецепторы</i>	<i>Лиганды</i>
NKG2D	MICA и MICB	LILR	MHC-I (HLA-E)
KIR	HLA-C	KIR	MHC-I (HLA-C, реже HLA-A, HLA-B, HLAG)
NCR	Стрессорные молекулы, индуцируемые вирусами.		
Fc-рецептор Fc $\gamma$ RIII	Антиген, опсонизированный IgГантителами		

К основным рецепторам НК-клеток, инициирующим активирующий сигнал, который передается с участием ITAM-содержащих адапторных молекул, относятся рецепторы натуральной цитотоксичности NCR (natural cytotoxicity receptor) НКp46 (NCR1), НКp44 (NCR2) и НКp30 (NCR3), принадлежащие к суперсемейству иммуноглобулинов. Для трансдукции активирующих сигналов от рецепторов НКp30 и

NKp46 нужна их ассоциация с адапторными белками FcεRIγ или CD3ζ, формирующими гомо- или гетеродимеры, удерживаемые дисульфидными связями. Рецептор NKp44 взаимодействует для передачи сигнала с гомодимером DAP12. Рецепторы NCR важны для распознавания опухолевых, вирус-инфицированных и других поврежденных клеток. Количество клеточных и патоген-ассоциированных потенциальных лигандов рецепторов NCR, обнаруженных в последние годы, неуклонно растет. Как правило, в норме эти лиганды не экспонируются на поверхности клеток, как, например, хорошо описанные лиганды рецептора NKp30 молекулы BAG6 и B7-H6. Интересно, что связывание NKp30 с лигандом B7-H6 зависит от степени гликозилирования рецептора. Рецептор NKp46, обнаруживаемый на клеточной поверхности практически во всех субпопуляциях натуральных киллеров, и рецептор NKp44, который появляется на NK-клетках только в условиях активации, поскольку регуляция его экспрессии связана с клеточным циклом, распознают ряд лигандов на поверхности нормальных и опухолевых клеток, многие из которых попрежнему не определены. По-видимому, этими рецепторами распознаются сиалилированные и сульфатированные протеогликаны, гемагглютинины (HA) и белки HA-нейроминидаз вирусного происхождения, гепарансульфат.

На поверхности мембраны NK-клеток имеется два типа рецепторов – активационный и ингибиторный.

Для контроля несоответствующих активирующих сигналов существует набор ингибиторных рецепторов, которые подавляют активацию NK-клеток. К ним относятся лектиноподобные гетеродимеры, такие как CD94-NKG2A, KIRs, обнаруженные у людей, или лектинподобные гомодимеры Ly49, обнаруженные у мышей. Эти ингибирующие рецепторы "исследуют" молекулы MHC класса I и защищают здоровые клетки от неадекватного опосредованного NK-клетками киллинга [4].

При взаимодействии MHC1 и ингибиторного рецептора, на мембране NK-клеток возникает ингибиторный сигнал, который и предупреждает лизис клеток-мишеней. Так нормальные соматические клетки защищаются от повреждающего действия естественных киллеров, т.е. они могут активировать ингибиторный рецептор. Инфицированные же вирусом клетки-мишени, как правило, характеризуются сниженной экспрессией молекул I класса на своей поверхности. Естественно, что такие клетки-мишени эффективнее распознаются активационным рецептором этих клеток. А так как ингибиторный сигнал при этом недостаточен или вовсе отсутствует, то, естественно, формирование активационного сигнала превалирует. В результате происходит быстрое прикрепление

НК-клеток к поверхности клетки-мишени, из гранул высвобождаются молекулы перфорины, которые достигают мембраны инфицированной вирусом клетки и вызывают ее повреждение путем образования трансмембранного канала. Через это отверстие в цитоплазму клетки-мишени проникают белки-гранзимы, запускающие механизм апоптоза. Клетки-мишени при этом погибают. В дополнение к рецепторам, активирующим НК-клетки, стимуляция Toll-подобного рецептора (TLR) на НК-клетках играет важную роль в их активации. Было показано, что TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 экспрессируются на человеческих НК-клетках, и что лиганды для этих TLR могут активировать НК-клетки человека *in vitro*. Аналогично, прямая активация TLR4 бактериальным компонентом фимбриального белка FimH, по-видимому, важна для активации НК-клеток.

### ***Ингибирующие рецепторы естественных киллеров.***

В узнавании классических молекул главного комплекса гистосовместимости принимает участие множество рецепторов. Рецепторы НК-киллеров распознают обычно целую группу различных аллелей HLA класса I. Эти рецепторы можно разделить на два семейства: Ig-подобные рецепторы KIR. Экспрессируются только на естественных киллерах и субпопуляции Т-клеток. Ig-подобные транскрипты ILT. Экспрессируются на естественных киллерах, субпопуляции Т-клеток, В-клетках, моноцитах, дендритных клетках. Данные рецепторы могут способствовать и активации, и ингибированию, чему способствует, главным образом, структура их цитоплазматического хвоста. Наличие такого хвоста указывает на присутствие рецепторного ингибирующего мотива ITIM, богатого тирозином. Мотив ITIM активирует действие специфической фосфатазы, блокирующей в клетке передачу сигнала от активирующих рецепторов. Мотив ITIM отсутствует у рецепторов с коротким цитоплазматическим хвостом, поэтому для передачи сигнала вынуждены связываться полипептидами, содержащими рецепторный богатый тирозином активирующий мотив ITAM. Существует третий класс рецепторов клеток-киллеров, относящийся к семейству лектиноподобных рецепторов С-типа.

### ***Активирующие рецепторы.***

Активирующие рецепторы распознают широкий спектр лигандов, некоторые из которых присутствуют и на поверхности нормальных клеток, однако большинство из них уникальны для инфицированных и злокачественных клеток. Одна из многочисленных групп активирующих рецепторов НК-клеток называется KIRs, поскольку они содержат в

своём составе иммуноглобулиновый домен. Другая важная группа активирующих рецепторов относится к числу лектинов типа С и, как все лектины, обладает способностью связывать углеводные фрагменты. Некоторые активирующие рецепторы могут связываться с молекулами МНС-I, что больше свойственно ингибирующим рецепторам, и функциональное значение взаимодействия активирующих рецепторов с МНС-I неизвестно. Активирующий рецептор NKG2D связывает белки, похожие на МНС-I, которые имеются только у инфицированных и злокачественных клеток, но не нормальных клеток. Другой активирующий рецептор NK-клеток, CD16 (также известный как FcγRIIIa), обладает слабым сродством к антителам класса IgG. Благодаря этому рецептору NK-клетки могут взаимодействовать с клетками, покрытыми антителами (этот путь действия NK-клеток называют цитотоксичностью, опосредованной антителами).

### ***3.4. Распределение в организме.***

K-клетки являются одной из трёх линий клеток, наряду с T- и B-клетками, которые происходят от общей клетки-предшественника лимфоидных клеток. NK-клетки дифференцируются и созревают в костном мозге, лимфатических узлах, селезёнке, миндалинах и тимусе, откуда они выходят в кровотоки. На долю NK-клеток приходится от 5 % до 15 % мононуклеарных клеток в кровотоке и селезёнке. В других лимфоидных органах зрелых NK-клеток немного, но они в больших количествах присутствуют в печени и эндометрии матки. NK-клетки, находящиеся в кровотоке, представляют собой крупные (10—12 мкм в диаметре) лимфоциты с многочисленными азурофильными гранулами в цитоплазме. Как и другие клетки врождённого иммунитета, NK-клетки не экспрессируют многочисленные рецепторы антигенов, как T- и B-клетки. Вместо этого на поверхности NK-клеток присутствуют рецепторы, позволяющие им узнавать инфицированные клетки без участия МНС, причём гены рецепторов NK-клеток не претерпевают перестроек во время дифференцировки клеток. Среди клеток крови NK-клетки можно отличить по экспрессии гликопротеина CD56 и отсутствию маркера T-клеток CD3. У человека большая часть NK-клеток, находящихся в крови, также экспрессируют CD16<sup>[en]</sup>, благодаря которому они распознают клетки, покрытые антителами<sup>[4][1]</sup>.

Выделяют две популяции NK-клеток, которые различаются по функциям и соотношению мембранных маркеров: CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>-</sup> и CD56<sup>lo</sup>CD16<sup>+</sup> клетки, где hi и lo

обозначают высокий и низкий уровень экспрессии маркера соответственно. NK-клетки, слабо экспрессирующие CD56, преобладают в кровотоке (на их долю приходится от 90 % до 95 % NK-клеток крови), а NK-клетки с высокой экспрессией CD56 преобладают в печени, лимфатических узлах, эндометрии матки и децидуальной оболочке плода. Клетки популяции CD56<sup>lo</sup>CD16<sup>+</sup> обладают выраженной цитотоксичностью и мало секретируют цитокины, а клетки популяции CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>-</sup>, напротив, активно секретируют интерферон  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) и другие цитокины. Показано, что NK-клетки печени могут принимать участие в контроле фиброза печени.

### **3.5. Происхождение NK клеток.**

Последовательная дифференцировка клеток иммунной системы из гематопоэтических предшественников координируется сложной комбинацией транскрипционных факторов в соответствующем окружении растворимых факторов . Селективным фактором, определяющим развитие NK-клеток (но не T- или B-лимфоцитов) из общего лимфоидного предшественника (CLP, common lymphoid progenitor) является фактор Nfil3, известный также как E4BP4 . Из цитокинов наиболее значительную роль в развитии и дифференцировке NK-клеток играет IL-15, ответственный также за выживаемость, гомеостаз и пролиферацию натуральных киллеров. Цитокины IL-7 и Flt3-L, фактор стволовых клеток SCF также участвуют в инициации развития NK-клеток из CLP . Выделяют три основные стадии развития человеческих натуральных киллеров: предшественники NK-клеток, незрелые и зрелые NK-клетки. Пределы стадий весьма условны, нет четких определений границ перехода одной стадии в другую. Но хорошо известно, что в процессе развития NK-клетки последовательно начинают и/или перестают экспрессировать ряд молекул, в то время как другие маркеры, возникнув на определенной стадии развития на поверхности натуральных киллеров, продолжают экспрессироваться и на последующих этапах созревания этих клеток (рис. 1). Из транскрипционных факторов, контролирующих развитие NK-клеток на более поздних стадиях, особо выделяют T-bet и Eomes, экспрессия которых характерна для T-хелперов-1, продуцирующих IFN $\gamma$ , и CD8<sup>+</sup>-T-лимфоцитов, экспрессирующих перфорин и гранзимы, соответственно . В периферической человеческой крови можно обнаружить две основные субпопуляции NK-клеток. Большинство NK-клеток имеют фенотип CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>. На долю клеток CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-/dim</sup> приходится менее 10% от общего количества натуральных киллеров . Клетки CD56<sup>bright</sup>, как правило, имеют более длинные теломерные участки по сравнению с клетками CD56<sup>dim</sup> . Считается, что субпопуляция CD56<sup>bright</sup> состоит из

зрелых, но слабодифференцированных наивных NK-клеток, активация которых может привести к формированию более дифференцированных популяций натуральных киллеров CD56dim.

Характерной особенностью клеток CD56bright является появление рецептора CD94/NKG2A и отсутствие рецептора CD57 на клеточной мембране. Рецепторы KIR также практически отсутствуют на этих клетках. В отсутствие дополнительной стимуляции клетки CD56bright обладают, по сравнению с CD56dim-клетками, более слабой цитотоксичностью, но лучше отвечают секрецией цитокинов на растворимые стимулы, в частности, на IL-12 и IL-18. Клетки CD56dim способны к антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и формируют основную эффекторную субпопуляцию натуральных киллеров. Взаимодействие активирующих рецепторов с мембранными лигандами вызывает в NK-клетках CD56dim более интенсивную продукцию цитокинов, чем в клетках CD56bright. Таким образом, для CD56dim-позитивных клеток более эффективным стимулом являются контактные взаимодействия с клеткой-мишенью, а не цитокины. Кроме CD56bright и CD56dim, выделяют также субпопуляцию NK-клеток CD56-CD16+. Малочисленные в норме, при хронической вирусной инфекции NK-клетки с таким фенотипом могут составлять до 20–40% всей популяции натуральных киллеров в периферической крови. Эти клетки отличаются пониженной экспрессией рецепторов NKp30 и NKp46, низким уровнем перфорина, и как следствие, общей гипореактивностью.

Дифференцировку зрелых NK-клеток можно более детально проследить с помощью таких маркеров как NKG2A, CD62L и CD57. Кластер дифференцировки CD57, или HNK-1, участвующий в клеточной адгезии, представляет собой терминально сульфатированный углеводный эпитоп, экспрессия которого на клеточной поверхности связана с активностью глюкуронилтрансферазы B3GAT1. Экспрессия CD57 в NK-клетках, как и в T-лимфоцитах, связана с поздними стадиями клеточной дифференцировки. CD57-позитивные клетки хуже отвечают на цитокины и хуже пролиферируют, однако, лучше продуцируют IFN $\gamma$  и демонстрируют большую цитолитическую активность, если стимуляция идет через CD16. Процесс дифференцировки NK-клеток CD56dim непрерывен и характеризуется постепенной потерей пролиферативной способности и изменением спектра поверхностных молекул. Клетки постепенно теряют CD94/NKG2A, NKp46, NKp30, сиглек-7, CD62L и NKG2D и начинают экспрессировать CD57, рецепторы KIR и LILRB1, появление которых считается необратимым изменением как *in vivo*, так и *in vitro*. Таким образом, как фенотип, так и функциональная активность NK-клеток изменяются в процессе дифференцировки. Тем не

менее, дифференцировку NK-клеток нельзя назвать линейной: *in vivo* в организме в каждый момент времени присутствуют все возможные паттерны экспрессии NKG2A и KIR как на CD57-положительных, так и на CD57- отрицательных NK-клетках . Дифференцировка NK-клеток может быть индуцирована различными способами; по-видимому, далеко не все из них описаны. Цитокины, контактные взаимодействия с окружающими клетками и другие факторы микроокружения, в том числе патогенного происхождения, могут принимать участие в этом процессе, формируя репертуар натуральных киллеров в организме . Фенотипическое разнообразие NK-клеток периферической крови человека, как недавно было показано с помощью метода масс-спектрометрии, может достигать нескольких десятков тысяч различных субпопуляций . Механизмы клеточной дифференцировки, приводящей к формированию такого многообразного репертуара NK-клеток, во многом не раскрыты.

### ***3.6 Регуляция функциональных свойств NK клеток.***

NKT-клетки играют важную роль в регуляции иммунного ответа, связывая механизмы естественной резистентности и специфической иммунной реактивности. NKT-клетки одними из первых реагируют на проникновение в организм чужеродных агентов, участвуют в распознавании аутоантигенов и чужеродных антигенов. NKT-клетки при активации продуцируют определенное количество иммунологически активных факторов, однако степень их влияния на тот или иной иммунный ответ организма варьирует в зависимости от времени, прошедшего от начала активации. NKT-клетки, продуцирующие цитокины, участвуют в регуляции иммунного ответа, идущего по механизму активации как Th1-, так и Th2-клеток, способствуя защите организма от внутриклеточных инфекций различной природы, от возникновения, роста и метастазирования опухолей, а также от развития аутоиммунных заболеваний. NKT-клетки I типа участвуют в защите организма от *Mycobacterium tuberculosis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Введение  $\alpha$ -GalCer мышам, предварительно инфицированным *M.tuberculosis*, способствует миграции лимфоцитов в легкие. Также показана протективная роль iNKT-клеток в защите организма человека и животных от патогенов рода *Salmonella*, *Borrelia*, *Leishmania*, *Shistosoma*, *Sphingomonas* и *Ehrlichia*. Активированные iNKT-клетки печени защищают организм от *Plasmodium yoelii*, увеличивая продукцию IFN- $\gamma$ . Продуцируемый iNKT-клетками IFN- $\gamma$  вызывает повышение цитотоксической активности NK-клеток, запускающих апоптоз в клетках-мишенях, зараженных вирусами. При поражении организма мыши вирусом гепатита В (HBV) печеночные iNKT-клетки вызывают IFN- $\alpha/\beta$ - и IFN- $\gamma$ -зависимое



ингибирование транскрипции HBV после внутривенной инъекции  $\alpha$ -GalCer. В течение суток после введения  $\alpha$ -GalCer продолжающаяся транскрипция цитокинов iNKT-клетками печени вызывает подавление вирусной репликации. Стимуляция iNKT-клеток посредством введения  $\alpha$ -GalCer подавляет прогрессирование заболевания.

Предположительно, iNKT-клетки играют регуляторную роль, продуцируя Th2-цитокины при таких органоспецифических и системных аутоиммунных заболеваниях как рассеянный склероз, астма, аутоиммунный энцефалит. Поскольку iNKT-клетки сосредоточены в такой сосудистом органе как печень, где циркулирующие антигены могут быть захвачены, Wong, Craig N. Jenne предложили, что iNKT-клетки в тканях печени также в состоянии модулировать системный иммунный ответ, как мозг.

#### *4. Заключение*

Несмотря на то, что всестороннее изучение биологических свойств и функций регуляторных Т-клеток в ходе ответа на инфекцию начато сравнительно недавно, в настоящее время уже ясно, что комплекс негативных регуляторов иммунного ответа, включающий регуляторные клетки и иммуносупрессивные цитокины ИЛ-10 и ТФР-β, играет не менее важную роль в патогенезе инфекции, чем комплекс эффекторных механизмов защиты. Описаны различные субпопуляции Treg, различающиеся происхождением, путями активации, поверхностным фенотипом и механизмом супрессивного воздействия на клетку-мишень. Наиболее изученной остается субпопуляция естественных CD4+CD25+Foxp3+Treg, постоянно присутствующая среди других Т-лимфоцитов и сдерживающая их экспансию как в острую, так и в хроническую фазу инфекции. В ходе развивающегося иммунного ответа его избыточность ограничивается также дополнительными, индуцированными субпопуляциями Treg (Tr1 и Tr2), синтезирующими противовоспалительные цитокины ИЛ-10 и ТФР-β соответственно. Клетками-мишенями для CD4+CD25+Foxp3+Treg являются практически все клетки-участники иммунного ответа. Влияние Treg заключается в подавлении продукции провоспалительных цитокинов и антигенпрезентирующих функций ДК и макрофагов, в индукции апоптоза, снижении генерации Th1 и Th2, а также продукции ими цитокинов, подавлении цитотоксической активности и продукции ИФН-γ естественными киллерами и CD8+ЦТЛ. Весь этот арсенал иммуносупрессии направлен на снижение повреждающего воздействия локальных и системных воспалительных реакций, сопровождающих иммунный ответ, но он же в ряде ситуаций снижает эффективность последнего, способствуя длительной персистенции возбудителя и развитию хронической инфекции.

По-видимому, успешная элиминация возбудителя инфекции осуществляется в результате необходимого баланса между эффекторными и регуляторными механизмами защиты, а его нарушение лежит в основе неблагоприятного ее течения или исхода. Фактические данные показывают, что различные возбудители индуцируют преимущественно те или иные супрессорные механизмы, поэтому разные субпопуляции Т-лимфоциты, по-видимому, играют неодинаковую роль в патогенезе разных инфекций.

## **5. Список литературы:**

- 1) Учебное пособие. Иммунология: структура и функции иммунной системы [Электронный ресурс] / Р.М. Хаитов - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014.
- 2) Статья. НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ И НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ / Н.Б. Гамалея -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011
- 3) Статья. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Полутова Н.В., Бизенкова М.Н., Жевак Т.Н., Моррисон В.В. ЛЕКЦИЯ 1. ЛЕЙКОЦИТЫ КРОВИ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ. ЛЕЙКОПОЭЗ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015.
- 4) Книга. А. Ройт, Дж. Брюсстофф, Д. Мейл. Иммунология — М.: Мир, 200
- 5) Статья. АДАПТИВНЫЕ СВОЙСТВА НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ – ЛИМФОЦИТОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА- © 2016 г. Е. И. Коваленко#, М. А. Стрельцова