

А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский,
А.В. Апчел, В.Н. Цыган

Семейство В-лимфоцитов и их функции

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлена характеристика известных в настоящее время субпопуляций В-лимфоцитов. Существуют как минимум четыре субпопуляции В-лимфоцитов, отличающихся по своему фенотипу, локализации, механизму дифференцировки и свойствам. Выделяют лимфоциты В-1 и В-2, лимфоциты маргинальной зоны селезенки и фолликулярные лимфоциты. В-2 ($CD19^+CD5^-CD27^-CD45^+$)-лимфоциты являются основной субпопуляцией, продуцирующей высокоспецифичные антитела, они отвечают на различные белковые антигены, распознаваемые ими через специфические поверхностные иммуноглобулиновые рецепторы. Они нуждаются в помощи Т-хелперов, распознающих антигенные пептиды в составе главного комплекса гистосовместимости II класса. Антитела, синтезируемые лимфоцитами В-2, как правило, моноспецифичны. Это основная форма развития адаптивного иммунного ответа. В-1 ($CD19^+CD5^+CD27^-CD45^+$)-лимфоциты и лимфоциты маргинальной зоны селезенки выполняют функции немедленной защиты от патогенов. Этому способствует локализация лимфоцитов В-1 в брюшной и плевральной полостях организма и в маргинальной зоне селезенки. Они совместно обеспечивают ранний иммунный ответ на Т-независимые антигены. Основным изотипом антител являются иммуноглобулины М, однако при вирусных инфекциях образуются и иммуноглобулины G, а в мукозальном слое кишечника – иммуноглобулины А. В-1-лимфоциты и лимфоциты маргинальной зоны селезенки относят к системе врожденного иммунитета. В ряде ситуаций активация В-1-клеток может способствовать образованию пула аутореактивных клеток, которые могут быть индукторами аутоиммунных процессов. $CD5^+$ В-клетки играют существенную роль в образовании аутоантител. Фолликулярные В-клетки в отличие от других В-лимфоцитов способны к незначительной рециркуляции в лимфе, слабо обеспечивают развитие Т-независимого и Т-зависимого ответов, синтезируют преимущественно изотипы иммуноглобулинов G1, обладают слабой пролиферацией в ответ на стимуляцию липополисахаридами.

Ключевые слова: лимфоциты, иммуноглобулины, антигены, фенотип, антитела, иммунитет, рецептор, клетки, изотип, интерлейкин.

Длительное время приоритет в изучении популяций лимфоцитов отдавался Т-лимфоцитам. Это объяснялось достаточно просто. Т-лимфоцитам принадлежат регулирующие, направляющие, а также эффекторские функции, а В-лимфоцитам отводилась роль только секреции высокоспецифичных антител после получения сигналов от Т-лимфоцитов. До относительно недавнего времени В-лимфоциты считались однородной клеточной популяцией. Однако с установлением факта, что В-лимфоциты – это неоднородная клеточная популяция с различными физиологическими эффектами, интерес к В-системе иммунитета значительно вырос. Важным аспектом понимания многообразия физиологических эффектов В-лимфоцитов в механизмах иммунитета является онтогенез В-системы. В отличие от Т-системы, первые признаки которой обнаруживаются уже у первично- и вторичноротых беспозвоночных и даже у некоторых видов простейших многоклеточных – губок и кишечнополостных (данные по аллотрансплантационному отторжению), В-система исторически развивалась, скорее всего, только в пределах подтипа позвоночных животных.

Анализ способности к антителопродукции в филогенетическом ряду ясно указывает на постепенное усиление этой иммунологической функции от менее организованных позвоночных животных к более со-

вершенным их формам. Так, антителопродуцирующая функция возрастает от минимальной у костных рыб, рептилий до выраженной у птиц и млекопитающих. Однако интересен тот факт, что только молекулы иммуноглобулина (Ig) G млекопитающих и птиц, а не других живых форм рассматриваются в современной иммунологии как полифункциональные адаптерные молекулы. С одной стороны, они взаимодействуют с антигеном с помощью специфических антигенсвязывающих центров, а с другой – запускают эффекторные функции, такие как активация системы комплемента и связывание с рядом Fcγ-рецепторов, приводящее к опсонизации чужеродных клеточных элементов. Антигенсвязывающий центр высокоспецифичных антител рассматривается как основной идиотоп (уникальный участок) антитела, который может взаимодействовать как с антигеном, так и со специфическими антиидиотипическими антителами [1, 6].

В-клетки и степень их зрелости идентифицируются по наличию на мембране иммуноглобулинов М и D, также рецепторов к Fc-фрагментам иммуноглобулинов, к комплементу (CR), и к поликлональным В-активаторам (липолисахариду, липопротеину и др.). На ранних стадиях онтогенеза первым на мембране В-лимфоцитов появляется IgM, далее его плотность уменьшается и начинают появляться IgD, затем

IgG, IgA, IgE. Человеческие эмбрионы уже на 15 неделе обнаруживают зрелый характер экспрессии IgG на В-клетках. Рецепторы Fc и CR (комплементарные) появляются несколько позднее. У млекопитающих В-лимфоциты созревают и развиваются из стволовых клеток (CD34) костного мозга, здесь же проходят первые этапы их дифференцировки. Согласно современным представлениям, развитие В-лимфоцитов проходит стадийно от стволовой клетки к ранним и поздним предшественникам (про-В-лимфоцит, пре-В-лимфоцит, незрелая В-клетка) и, наконец, к зрелой клетке и к В-клетке памяти (CD19⁺CD5⁺CD27⁺CD45⁻). Судя по экспрессии клеточных маркеров, в ходе дифференцировки происходит исчезновение одних, свойственных незрелым клеткам (CD34, CD43, B220, CD25), и появление других (CD20, CD21, CD22, CD54, CD79, CD80, CD86) на зрелых В-клетках. Фенотип зрелых В-лимфоцитов – CD3⁺CD19⁺HLA-DR⁺CD45⁺ [5, 7].

Для ранних предшественников характерным является появление на поверхности клеточной мембраны прообраза В-клеточного антигенного рецептора, который на этой стадии развития представляет собой совокупность μ -цепи IgM и легкой цепи неизвестного происхождения. Селекция В-лимфоцитов происходит на ранних этапах их дифференцировки. Незрелые В-клетки, начинающие распознавать собственный антиген в костном мозге, подвергаются гибели, тогда как нереагирующие В-клетки остаются жизнеспособными и в дальнейшем поступают в периферические лимфоидные органы. Способность отвечать и не отвечать на «свой» антиген зависит от репертуара В-клеточного рецептора, разнообразие которого возникает во время реаранжировки генов этого рецептора [5, 11].

Изучение онтогенеза В-системы привело к установлению различий в иммунном ответе на антигены разной природы и подразделению их на Т-зависимые (ТЗ) и Т-независимые (ТН) антигены 1-го и 2-го типов (ТН-1- и ТН-2-антигены соответственно) и тем самым поставило на повестку дня вопрос о различиях В-лимфоцитов. В результате вначале были обнаружены особенности ответа незрелых и зрелых В-клеток на ТН-2-антигены, а затем выявлена особая субпопуляция В-клеток, экспрессирующих CD5-антиген, которая получила название «субпопуляция В-1-клеток» (CD19⁺CD5⁺CD27⁺CD45⁺). CD5 – поверхностный клеточный трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 67 кДа; имеет цитоплазматический домен, участвующий в передаче сигнала. Он относится к семейству обогащенных цистеином рецепторов-«мусорщиков» SRCR (Scavenger Receptor Cysteine Rich; от англ. scavenger – мусорщик), его называют также «скэвэнджер-рецептор». Он участвует в процессах адгезии Т- и В-лимфоцитов, физически связан с антигенраспознающими рецепторами Т- и В1-лимфоцитов. При формировании сигнального пути образует физическую связь между β -цепью Т-клеточного рецептора (TCR) и внутриклеточными протеинтирозинкиназами. Лигандами для CD5 служат

gp40–80, CD72, каркасная область молекул иммуноглобулинов, все зрелые Т-лимфоциты, отдельная субпопуляция В1-лимфоцитов (В-1а-клетки) [3, 9, 11].

В эмбриогенезе CD5⁺ В-лимфоциты появляются раньше «обычных» CD5⁻ В-2-клеток (отсюда и обозначение В-1). Прежде всего они обнаруживаются в желточном мешке и омментуме, затем – в эмбриональной печени (причем все первые появляющиеся в печени В-клетки экспрессируют CD5), а после рождения, в отличие от В-2-лимфоцитов, переходят не в костный мозг, а в брюшную полость. Предшественники CD5⁺ В-1-клеток во взрослом организме также содержатся в брюшной полости. В костном мозге были обнаружены предшественники клеток, по всем своим параметрам совпадающие с таковыми для CD5⁺ В-1-лимфоцитов, но не несущие CD5 маркер. Это привело к подразделению В-1-клеток на CD5⁺- и CD5⁻-субпопуляции, обозначенные, соответственно, В-1а и В-1б. В-1б-лимфоциты, по-видимому, функционально отличны от В-1а-клеток. Многие В-1б-клетки экспрессируют маркер адгезии моноцитов, макрофагов CD11b. Антигенный репертуар В-1б-клеток отличается от такового перитонеальных CD5⁺ В-1а-клеток. Таким образом, в настоящее время В-лимфоциты подразделяются на В-1а-, В-1б- и В-2-субпопуляции [3, 7].

С момента обнаружения В-1-клеток началось их интенсивное изучение. Исследуются происхождение, физиологическая активность и миграция этих клеток, локализация в организме, активация различными антигенами и их роль в развитии аутоиммунных и опухолевых заболеваний. Как уже говорилось, во взрослом организме В-1-лимфоциты сосредоточены в основном в брюшной полости (95% у мышей), незначительное количество их обнаруживается в плевральной полости и селезенке. Единичные В-1-лимфоциты с фенотипом CD5⁺, CD45⁺ и CR3⁺ найдены в тимусе. У человека 70% В-1-лимфоцитов также сосредоточено в брюшной полости, а около 30% CD5⁺ В-клеток обнаруживается в крови, миндалинах и лимфоузлах. В-1-клетки выявлены у крыс, кроликов и некоторых других животных. Существенную роль в обеспечении жизнеспособности В-1-лимфоцитов в брюшной полости играют стромальные перитонеальные клетки [6, 9].

Морфология В-1-лимфоцитов отличается от таковой В-2-клеток. Характерными особенностями В-1-лимфоцитов являются их способность к самоподдержанию, низкий иммунный ответ на экзогенные белковые антигены и конститутивная продукция полиреактивных антител, в основном – IgM изотипа. В-1-клетки брюшной полости секретируют также IgA. Часто конститутивно синтезируемые В-1-клетками антитела реагируют с одним или несколькими аутоантигенами – одноцепочной дезоксирибонуклеиновой кислоты, белками цитоскелета, фосфатидилхолином, входящим в состав всех клеточных мембран, а также с бактериальными липополисахаридами (ЛПС). В-1а-лимфоциты способны отвечать как на ТЗ-, так и на ТН-антигены [1, 3, 5].

Сравнительное изучение В-1- и В-2-лимфоцитов показало, что эти клетки различаются по целому ряду

параметров: пролиферации и дифференцировке, распределению в организме, поверхностным маркерам, ответу на различные стимулирующие и угнетающие факторы, чувствительности к апоптозу, способности к самоподдержанию, ответу на различные антигены, изотипу и аффинитету продуцируемых антител. Селекция и дифференцированное распределение В-1- и В-2-лимфоцитов в участках с разным микроокружением по крайней мере отчасти зависят от специфичности и плотности их иммуноглобулиновых рецепторов. На пропорции В-1а-, В-1б- и В-2-лимфоцитов влияет также Н-2-гаплотип животных и секреция лимфокинов, особенно – интерлейкинов (IL)-10 и IL-9. В поддержании жизнеспособности IgM⁺ перитонеальных В-лимфоцитов существенную роль играют стромальные элементы брюшной полости [5, 9].

Уникальные особенности В-1-клеток, представляющих отдельный компартмент внутри иммунной системы мыши и человека, поставили вопрос о происхождении и развитии этих клеток. Было показано, что дифференцировка В-1-клеток отличается от таковой «классических» В-2-лимфоцитов и что в соматической селекции В-1-клеток существенную роль играют ТН-2-ауто-антигены. Получены также убедительные данные о наличии не только негативной, но и позитивной селекции В-лимфоцитов в зависимости от специфичности их В-клеточного рецептора (BCR) [8, 11].

Обнаруженные многочисленные различия между В-1- и В-2-лимфоцитами привели к предположению о том, что это две независимые линии В-клеток. Затем, однако, появились данные, не укладывающиеся в эту схему. Возникла альтернативная гипотеза о происхождении В-1- и В-2-лимфоцитов от одного общего предшественника, т. е. о наличии одной линии В-клеток. Постулируется, что В-1-лимфоциты возникают из тех же стволовых клеток, что и В-2, и дифференцируются в В-1-лимфоциты уже после перестройки Ig-генов под влиянием активации их ТН-2-аутоантигенами и факторами специфического микроокружения. Однако, несмотря на накопленные в последние годы данные, свидетельствующие, скорее, в пользу принадлежности В-1- и В-2-лимфоцитов к одной линии, чем к разным, единого мнения об их происхождении до сих пор нет: слишком многочисленны и велики отличия между этими двумя субпопуляциями лимфоцитов. Специфические функции разных субпопуляций В-лимфоцитов, по-видимому, в значительной степени определяются микроокружением. Так, сосредоточенные в брюшной полости В-1-лимфоциты играют большую роль в мукозальном иммунном ответе [9, 11].

Мукозальная иммунная система представляет собой первую линию защиты от экзогенных антигенов, включая микробные и пищевые антигены. В норме мукозальная система поддерживает гомеостаз между организмом и окружающей средой. В ней сосуществуют два типа В-клеток, коммитированных к продукции IgA – В-1 (в lamina propria) и В-2 (в Пейеровых бляшках). Многие IgA-плазматические клетки происходят из перитонеальных В-1-лимфоцитов. Основную роль

в IgA-ответе, по-видимому, играют В-1б-клетки. Однако не установлено, что заставляет их мигрировать из перитонеальной полости в мукозальный слой, где они пролиферируют и дифференцируются в плазматические клетки. Окончательного ответа на эти вопросы пока нет. Известно лишь, что существенная роль в этом принадлежит активированным γ/δ Т-клеткам. В результате В-1-лимфоциты мигрируют из брюшной полости в лимфоузлы кишечника и дифференцируются там в плазматические клетки. Секретируемые В-1-клетками IgA содержат антитела, реагирующие с компонентами стенок бактерий. Это свидетельствует о том, что IgA являются не просто естественными (натуральными) антителами, но специфически индуцируются присутствующими в кишечнике бактериальными антигенами. Чрезвычайно интересно, что образование таких антител не требует Т-помощи. Это отличает его от механизма синтеза IgG- и IgA-антител по отношению к бактериальным антигенам, попадающим в системную циркуляцию и индуцирующим Т-зависимый ответ В-2-клеток. Таким образом, IgA-антитела, продуцируемые В-1-клетками, играют существенную роль в защите мукозальных поверхностей организма, препятствуя проникновению бактерий, для уничтожения которых Т-помощь и организация фолликулярных структур (Пейеровых бляшек и зародышевых центров) не являются необходимыми. Остается непонятным лишь вопрос, как В-1-клетки кишечника без помощи Т-лимфоцитов секретируют высокоспецифичные IgA-антитела. Видимо, наряду с Т-лимфокинами, участвующими в переключении изотипов Ig при Т3-ответах, существует и какой-то другой механизм, обеспечивающий этот процесс в В-1-клетках. Возможно, это факторы, секретируемые γ/δ Т-лимфоцитами [4, 8].

В последние годы все большее внимание привлекает еще одна линия защиты организма от инфекции, связанная с В-лимфоцитами маргинальной зоны селезенки. На основании данных о фенотипе, микроанатомической локализации и функциях В-клеток лимфоциты селезенки подразделяют на маргинальные (MZ) и фолликулярные (FO) В-клетки. Последние относятся к В-2-клеткам и участвуют в ответе на Т3-антигены. MZ-В-лимфоциты представляют собой обособленную В-популяцию, которая отличается как от В-1-, так и от В-2-клеток. Механизмы их селекции отличаются от селекции В-1-клеток. Вместе с тем В-1- и MZ-В-клетки обладают и весьма сходными свойствами. Так, MZ-В-клетки расположены в зоне, отделяющей белую пульпу селезенки от красной макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами. Вероятно, что они, как и В-1-клетки, выполняют функцию первой защиты организма от попадающих в кровь патогенов. Поскольку инкапсулированные бактерии быстро распространяются с кровью, создается угроза развития бактериемии или сепсиса. MZ-В-клетки благодаря своим уникальным биологическим эффектам способны быстро отвечать на огромное число инфекционных антигенов. Именно присутствием этих клеток объясняется специфическая роль селезенки в антибактериальном иммунном от-

вете, особенно на антигены, поступившие в организм парентеральным путем. В селекции и локализации MZ-B-лимфоцитов в селезенке, как и в случае с B-1-клетками, существенную роль играют BCR. Фенотип MZ-B-клеток отличается от такового других клеток селезенки, в частности, высокой экспрессией IgM и рецептора комплемента (CR2/CD21). Как и B-1-клетки брюшной полости, MZ-B-лимфоциты несут уникальный маркер CD9 (тетраспанин). CD9 – поверхностный трансмембранный антиген – существует в двух изоформах: с молекулярной массой 24 кДа и 36 кДа. Он участвует в адгезии клеток и в активации тромбоцитов, взаимодействует с интегринами и гликопротеином Psg 17 из группы специфичных для беременности белков PSG (Pregnancy-Specific Glycoproteins) семейства раково-эмбриональных антигенов; необходим также для миграции и слияния клеток (например, при оплодотворении и в миогенезе). MZ-B-клетки также играют важную роль в ответе на ТН-2-антигены. В последнем случае весьма существенен маркер CD21, обеспечивающий ассоциацию связавшего антиген BCR с CD19. Образование такого тройного комплекса во много раз снижает порог активации наивных В-лимфоцитов низкоаффинными антигенами (например, ЛПС) и позволяет клеткам активироваться в отсутствие Т-помощи. MZ-B-лимфоциты особенно богаты рецепторами CD21. В то же время наряду с клетками, отвечающими на ТН-антигены, часть MZ-B-лимфоцитов нуждается в Т-В-контакте; не исключено поэтому, что существуют разные субпопуляции MZ-B-лимфоцитов [1, 9].

Существенную роль в трансдукции позитивного сигнала как при Т-зависимом, так и при Т-независимых ответах, по-видимому, играет В-лимфоцитарный стимулятор (BlyS), экспрессируемый макрофагами, моноцитами и, возможно, дендритными и Т-клетками. Рецептор BlyS конститутивно экспрессирован на всех В-лимфоцитах. Недавно выявлена роль Notch2, CD19 и IL-5 в трансдукции сигнала и генерации В-1- и MZ-B-клеток. Предполагается, в частности, что слабый ответ В-1-клеток при перекрестном связывании BCR экзогенными антигенами обуславливается нарушением фосфорилирования CD19 соответствующими тирозинкиназами. Отрицательные сигналы, препятствующие активации В-1- и MZ-B-клеток, возможно, обуславливаются CD22, Fcγ-рецептором и CD5, а также фактором PD-1 (Programmed cell death 1; CD279 – мембранный белок надсемейства иммуноглобулинов, играет роль в клеточной дифференцировке иммунных клеток) [7, 10]. Следовательно, и В-1-, и MZ-B-клетки участвуют в иммунном ответе на Т-независимые антигены.

Таким образом, можно выделить как минимум 4 субпопуляции В-лимфоцитов, отличающихся по своему фенотипу, локализации, механизму дифференцировки и свойствам. Основной функцией В-2-клеток является синтез высокоспецифичных антител. Причем В-2-лимфоциты преимущественно отвечают на различные белковые антигены, распознаваемые ими через специфические поверхностные Ig-рецепторы. Для успешного иммунного

ответа на эти антигены В-2-клетки нуждаются в помощи Т-хелперов, распознающих антигенные пептиды в составе антигенов гистосовместимости 2-го класса (MHC II). Наряду с Т3-антигенами В-2-клетки способны отвечать и на ТН-антигены, причем не только на ТН-1-антигены, являющиеся поликлональными активаторами, но и на ТН-2-антигены. В ответе на последние участвуют, как правило, зрелые В-2-клетки. Основным изотипом антител в этом случае является IgM. Иммунный ответ на Т3-антигены тоже начинается с образования антител IgM-изотипа, сменяющихся впоследствии образованием антител других изотипов. Антитела, синтезируемые В-2-лимфоцитами, как правило, моноспецифичны. Именно эта форма иммунного ответа относится к адаптивному иммунитету. Для его развития требуется время на клональную экспансию (не менее 3–4 суток) и формирование во вторичных лимфоидных органах фолликулярных зародышевых центров. Соответственно, обеспечить немедленную защиту организма от инфекции такой иммунный ответ не может. Преимуществом его, однако, является формирование в процессе ответа В-клеток памяти, что позволяет организму при последующих контактах с тем же антигеном (патогеном) сокращать время максимального развития иммунного ответа и практически сразу начинать синтез IgG. Функция немедленной защиты от патогенов возложена на В-1- и MZ-B-клетки. Они совместно обеспечивают ранний иммунный ответ на Т-независимые антигены, при этом MZ-B-клетки обеспечивают основную защиту против капсулярных бактерий. Полиреактивность BCR многих В-1-лимфоцитов и наличие клеток с BCR-рецепторами, распознающими бактериальные поли- и липополисахариды и вирусные ТН-2-антигены, позволяет им активизироваться к синтезу и секреции антител без участия Т-клеток, не «дожидаясь» формирования структур, необходимых для ответа на белковые антигены. Этому способствует и локализация В-1-лимфоцитов в брюшной и плевральной полостях организма, и скопление MZ-B-клеток в маргинальной зоне селезенки. Основным изотипом антител является IgM, но также имеет место образование IgG3 (особенно при вирусных инфекциях) и IgA (в мукозальном слое кишечника). В отсутствие Т-помощи не происходит переключения изотипов иммуноглобулинов и практически не образуются клетки памяти. Полиреактивные IgM-антитела, конститутивно продуцируемые В-1-клетками, в свою очередь, могут быть весьма полезными для опсонизации бактерий и привлечения к участию в их обезвреживании системы комплемента. Все это позволяет отнести В-1- и MZ-B-лимфоциты к системе врожденного иммунитета, обеспечивающего «первую линию защиты» [6, 10]. Таким образом, основной функцией В-1-, MZ-B- и В-2-лимфоцитов является продукция антител, но выполняют они ее со многими отличиями, но именно что обеспечивает эффективную защиту организма.

Активация В-1-клеток под действием патогенов может быть не только полезной, но и вредной. Она может способствовать расширению пула аутореактивных клеток, потенциально опасных для организма. Известно, что CD5⁺ В-клетки играют существенную роль в образовании аутоантител. Количество периферических CD5⁺ В-клеток возрастает при ряде аутоиммунных заболеваний: ревматоидном артрите, первичном синдроме Шегрена, аутоиммунном тиреоидите, множественном склерозе. Известно также, что более 95% хронических лимфоцитарных лейкоз человека и многих мелкоклеточных неходжскинских лимфом обусловлены пролиферацией CD5⁺ В-клеток. Наличие CD5⁺-маркера на клетках при лимфопролиферативных заболеваниях служит диагностическим признаком хронического лимфолейкоза [2, 10].

Рассматривая способность В-лимфоцитов к образованию антител, нельзя не упомянуть о том, что самые разные антигены, как Т-зависимые, так и Т-независимые, индуцируют в организме не только синтез специфических антител, но и образование неспецифических иммуноглобулинов. Установлено, что при ответе на ТН-2-антигены основную роль в синтезе и антител, и неспецифических иммуноглобулинов играют CD5⁺ В-1-клетки. Это указывает на то, что как В-2-лимфоциты, так и клетки, осуществляющие первую линию защиты организма, стимулируются антигенами не только специфически, но и поликлонально, и ставит вопросы о наличии не только Т-В, но и В-В взаимодействий и о факторах, участвующих в поликлональной активации под влиянием ТН-2-антигенов [5, 9].

Презентация антигенов является весьма важной функцией В- лимфоцитов. Как известно, она может осуществляться рядом нелимфоидных клеток: тучными клетками, эозинофилами, гепатоцитами, клетками меланомы, хотя основными антигенпрезентирующими клетками (АПК) являются дендритные клетки и макрофаги. Оказалось, однако, что в ряде случаев существенна презентация антигена не этими клетками, а именно В- лимфоцитами. В-клетки экспрессируют случайным образом перестроенные поверхностные иммуноглобулины, которые вместе с дополнительными белками Igα и Ig β образуют мультипротеиновый рецепторный комплекс (BCR). Распознавание этим комплексом антигена приводит к его захвату, интернализации, протеолизу и презентации CD4⁺ Т-клеткам. В свою очередь, распознавание антигена CD4⁺-лимфоцитами играет решающую роль в селекции индивидуальных В-клеток, приводящей к секреции ими высокоаффинных циркулирующих антител [3, 11].

Существенно, что В-клетки могут связывать антигены и другим способом, не за счет BCR, но, например, за счет рецепторов, реагирующих с компонентами системы комплемента. К числу таких рецепторов относится, в частности, гликопротеид CR2 (CD21). Перекрестное связывание CD19, CD21 и

BCR многократно усиливает презентацию антигена В-лимфоцитами [8, 10].

Природа АПК влияет на профиль иммунного ответа. Эффекторный иммунный ответ зависит от того, активизируются ли антигеном/патогеном Т-хелперы 1 (Тх1) или Тх2-субпопуляция Т-лимфоцитов. Презентация антигена В- лимфоцитами сдвигает соотношение Тх1/Тх2 при иммунном ответе в сторону преимущественного образования Тх2-клеток. На презентацию антигена влияют физиологическое состояние клеток и эффективность процессирования. Так, хотя покоящиеся малые В-лимфоциты способны презентировать белковые антигены как *in vivo*, так и *in vitro*, презентация ими антигена часто индуцирует толерантность. Активация В-клеток ЛПС или посредством связывания с CD40-лигандом существенно повышает процессинг и презентацию белковых антигенов. Оба эти процесса усиливаются при взаимодействии антигена с BCR, особенно в тех случаях, когда в этом участвует С3d-компонент комплемента и перекрестное связывание C1/CR2-рецепторов с CD19 [6, 10].

Функция презентации антигенов в основном принадлежит В-2- лимфоцитам. Многократно было показано, что как нормальные, так и опухолевые В-2-клетки являются эффективными АПК. Относительно роли остальных В-субпопуляций в презентации антигенов известно немного [9, 11].

Известно, что МЗ-В-лимфоциты, роль которых в основном связана с Т-независимыми ответами, эффективно презентруют белковые антигены наивным CD4⁺-лимфоцитам, стимулируя в них синтез Тх1-подобных цитокинов. Предполагается, что В-клетки участвуют и в структурной организации лимфоидных органов [1, 11].

Таким образом, В-лимфоциты представляют собой огромное семейство клеток, состоящее из разных субпопуляций, обладающих собственными маркерами, локализацией, индивидуальными особенностями и функциями.

Литература

1. Москалев, А.В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии / А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков, А.С. Рудой. – М.: Гэотар-Медиа, 2015. – 351 с.
2. Москалев, А.В. Аутоиммунные заболевания. Диагностика и лечение / А.В. Москалев [и др.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2017. – 218 с.
3. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов: учебник. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Гэотар-Медиа, 2011. – 528 с.
4. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
5. Ярилин, А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. – М., 2010. – 957 с.
6. Abbas, A.K. Cellular and Molecular Immunology. – 9-th edition / A.K. Abbas, A.H. Lichtman, S. Pillai. – Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders Company, 2018. – 565 p.
7. Janeway, C.A. Immunobiology (the immune system in health and disease) / C.A. Janeway. – 6th ed. – N. Y.; London: Taylor and Francis Group, 2005. – 823 p.
8. Mahon, C.R. Clinical laboratory immunology / C.R. Mahon, D. Tice // New Jersey: Upper Saddle River, 2006. – 325 p.
9. Olson, K. Contemporary clinical immunology and serology / K. Olson, E. De Nardin. – New Jersey: Upper Saddle River, 2013. – 439 p.

10. Rose N.R. The autoimmune diseases. – fifth edition / N.R. Rose, I.R. Mackay. – Philadelphia, 2018. – 1265 p.

11. Zabriskie, J.B. Essential clinical immunology / J.B. Zabriskie – N. Y., 2009. – 362 p.

A. V. Moskalev, B. Yu. Gumilevskiy, A. V. Apchel, V. N. Tsygan

B-lymphocytes family and their functions

Abstract. The characteristics of currently known subpopulations of B-lymphocytes are presented. There are at least four subpopulations of B-lymphocytes distinct in their phenotype, location, mechanism of differentiation, and properties: lymphocytes B-1 and B-2-lymphocytes of the marginal zone of the spleen, and follicular lymphocytes. The B-2-cells (CD19⁺CD5⁺CD27⁺CD45⁺) are the main subpopulation producing highly specific antibodies; they respond to various protein antigens recognized through specific surface immunoglobulin receptors. They need T-helpers for recognizing antigenic peptides in the composition of main histocompatibility complex class II. Antibodies synthesized by B-2-lymphocytes are usually monospecific. It is the main form of development of an adaptive immune response. The B-1 (CD19⁺CD5⁺CD27⁺CD45⁺) and the spleen cells serve as immediate protection against pathogens. This is facilitated by the localization of B-1-lymphocytes in the abdominal and pleural cavities of the body and in the marginal zone of the spleen. Together they provide an early immune response to T-independent antigens. The main isotype of antibodies is immunoglobulins M, but there is also the formation of immunoglobulins G3 (especially in viral infections) and immunoglobulins A in the mucosal layer of the intestine. The B-1-cells and the lymphocytes of the marginal zone of the spleen belong to the system of innate immunity. In some situations, the activation of B-1-cells may contribute to the formation of a pool of autoreactive cells, which may be inducers of autoimmune processes. CD5⁺ B-cells play a significant role in the formation of autoantibodies. The follicular B-cells, unlike other B-lymphocytes, are capable of minor lymph recirculation, weakly provide the development of T-independent and T-dependent responses, synthesize mainly G1 immunoglobulin isotypes, and have weak proliferation in response to stimulation by lipopolysaccharides.

Key words: lymphocytes, immunoglobulins, antigens, phenotype, antibodies, immunity, receptor, cells, isotype, interleukin.

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: vmeda-nio@mil.ru