

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Введение в иммунологию, ее место среди других клинических дисциплин

СОЛОВЬЕВА Ирина Анатольевна

д.м.н., доцент кафедры
внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО



Цель лекции

- ▶ Познакомиться с современным понятием иммунной системы и иммунитета
- ▶ Изучить основные этапы становления и развития иммунологии
- ▶ Изучить основные структурно-функциональные особенности и свойства иммунной системы
- ▶ Получить общее представление о врожденном и адаптивном иммунитете



План лекции

- ▶ Предмет и задачи иммунологии.
- ▶ Этапы становления и развития иммунологии.
- ▶ Особенности современного этапа развития иммунологии.
- ▶ Определение понятия иммунной системы, ее особенностей и физиологических функций.
- ▶ Строение центральных и периферических органов иммунной системы.
- ▶ Клеточное строение иммунной системы:
 - - Т, В – системы
 - - НК, К – клетки
 - - МФС, медиаторные клетки



ИММУНОЛОГИЯ

- наука об иммунитете, которая изучает строение и функцию иммунной системы организма человека как в условиях нормы, так и при патологических состояниях



Иммунология медицины

Вакцины против инфекций

Переливание крови

Резус-несовместимость матери и плода и другая акушерская патология

Пересадка органов

Иммунодефициты: первичные, вторичные, СПИД

Аутоиммунные заболевания

Пульмонология

Аллергии, БА

Рак

Старение

Оценка иммунного статуса

Иммунофармакология

Предмет и задачи иммунологии

- ▶ Иммунология является крупнейшей отраслью биологии, внесшей огромный вклад в развитие фундаментальной биологии, медицины и сельского хозяйства.
- ▶ Иммунология – это наука об органах, клетках и молекулах, составляющих иммунную систему, ответственную за обнаружение и удаление чужеродных веществ.
- ▶ Иммунология изучает структуру и функцию иммунной системы, ее реакцию на возбудителей заболеваний, последствия иммунного ответа и способы влияния на них.
- ▶ Латинское слово *«immunitas»* означает **«освобождение от болезни»**, этот термин закреплен во французском словаре 1869 г. издания.



Предмет и задачи иммунологии

Иммунитет - способ защиты организма от всех антигенно-чужеродных веществ как экзогенной, так и эндогенной природы;
биологический смысл подобной защиты – обеспечение генетической целостности особей вида в течение их индивидуальной жизни.

Иммунитет - фактор стабильности онтогенеза – необходимого условия передачи наследственного материала от поколения к поколению.



Задачи иммунологии

- ▶ Решение проблем вакцинации, изыскание новых принципов вакцинации и создание вакцин;
- ▶ Диагностика врожденной недостаточности иммунной системы (первичные иммунодефициты);
- ▶ Своевременное выявление приобретенных иммунологических дефектов (вторичные иммунодефициты);
- ▶ Изучение иммунопатологических проявлений соматической патологии;
- ▶ Решение проблем диагностики и лечения аллергии;
- ▶ Изучение аутоиммунной патологии;



Задачи иммунологии

- ▶ Подбор пары донор-реципиент при пересадке органов и тканей;
- ▶ Решение проблем трансплантологии;
- ▶ Диагностика дефектов иммунной системы при опухолях и их лечение;
- ▶ Изучение влияния экологических и экстремальных факторов на организм человека;
- ▶ Выявление конкретного иммунологического дефекта и подбор способа иммунокоррекции;
- ▶ Изучение проблем иммунопатологии репродуктивной функции;
- ▶ Совершенствование методов иммунодиагностики.



Предмет и задачи иммунологии

Основным предметом исследований в иммунологии является **познание механизмов формирования специфического иммунного ответа организма ко всем чужеродным в антигенном отношении соединениям.**



Предмет и задачи иммунологии

- ▶ По мере развития иммунологии традиционное понимание иммунитета как способа защиты от инфекционных микроорганизмов изменяется.
- ▶ В настоящее время понятно, что иммунные механизмы защиты срабатывают всегда, когда конкретный организм сталкивается с тем или иным чужеродным в антигенном отношении материалом – будь то бактерии, вирусы, мутационно измененные собственные клетки тела, тканевые и органные трансплантаты или простые химические соединения, которым приданы иммуногенные свойства.



История развития иммунологии

- ▶ Иммунология как определенное направление исследований возникла из практической необходимости борьбы с инфекционными заболеваниями.
- ▶ Классическая (старая) и современная (новая).



История развития иммунологии

Выделяют 4 этапа:

1. Древний мир и Средние Века
2. Первые вакцины
3. Иммунологическая революция
4. Прорыв в теоретической иммунологии



История развития иммунологии

1. Древний мир и Средние Века

- ▶ **1000 г. до н.э., Китай, античные времена в Индии** – первые введения содержимого оспенных папул здоровым людям с целью их защиты от острой формы заболевания

Инокуляция содержимого оспенных пустул здоровым людям с целью их защиты от острой формы заболевания распространилась затем в Индию, Малую Азию, Европу, Кавказ и Россию.
- ▶ **Европа - Король Англии Георг I:** жена британского посла в Константинополе леди Mary Wortley Montagu привезла с Востока метод введения заразного материала из оспин болеющих в вену реципиентов с помощью большой иглы.



История развития иммунологии

- ▶ **1546 г.** – книга итальянского врача **Джироламо Фракасторо** «Зараза», в которой он развивает теорию приобретенного иммунитета, выдвинутую еще в XI веке Авиценной.
- ▶ **В 1758** году врач из Эдинбурга **Френсис Хоум** (Francis Home) применил такой же принцип для защиты от кори: он переносил с помощью ватных тампонов материал с пораженных коревой сыпью участков кожи больных на царапины на теле прививаемых, и 7 из 15 подвергнутых такому воздействию пациентов переболели корью в наименее выраженной форме, получив иммунитет к этому заболеванию на время дальнейшей жизни.



История развития иммунологии

2. Первые вакцины

- ▶ На смену инокуляции пришел **метод вакцинации** (от лат. «*vassa*» - корова).
- ▶ **С 1701** вариоляция распространяется в Европу.
- ▶ Английский врач **Э. Дженнером (E.Jenner)**.
- ▶ В 1796г., через 30 лет после начала своих изысканий, Э. Дженнер решился апробировать метод вакцинации коровьей оспой.
- ▶ Результаты своих исследований **Э. Дженнер** изложил в статье «Inquiry of 1798», которую представил в Королевское научное общество (the Royal Society).



История развития иммунологии

3. Иммунологическая революция

- ▶ Несмотря на большой практический вклад Э. Дженнера в борьбу с оспой, его исследования носили частный характер и касались лишь одного конкретного заболевания.
- ▶ Зарождение инфекционной иммунологии связывают с именем выдающегося французского ученого **Луи Пастера (Louis Paster)**.
- ▶ Первый шаг к целенаправленному поиску вакцинных препаратов, создающих устойчивый иммунитет к инфекции, был сделан после хорошо известного наблюдения Пастера над патогенностью возбудителя куриной холеры.
- ▶ Было показано, что заражение кур ослабленной (аттенуированной) культурой возбудителя создает невосприимчивость к патогенному микробу (**1880г**).
- ▶ **В 1881г.** Пастер продемонстрировал эффективный подход к иммунизации коров против сибирской язвы, а в **1885г.** ему удалось показать возможность защиты людей от бешенства.



**Зарождение
инфекционной
иммунологии
Начало эры вакцинации**



История развития иммунологии

- ▶ **К 1890** г. благодаря работам **Эмиля фон Беринга (Behring)** и **Сибасабуро Китазато (Kitasato)** стало известно, что в ответ на внедрение микроорганизмов или их токсинов в организме вырабатываются защитные вещества, получившие название **антител**.
- ▶ Разработали **метод лечения кровяной сывороткой**
- ▶ Работы этих ученых положили начало изучению механизмов **гуморального иммунитета**.

1890 год - год основания иммунологии как науки о защитных силах организма



История развития иммунологии

- ▶ **1883 г. - И.И. Мечников** обнаружил феномен фагоцитоза и создал **клеточную (фагоцитарную) теорию иммунитета**.



История развития иммунологии

- ▶ В 1883 году **И. И. Мечников** сделал первое сообщение по **фагоцитарной (клеточной) теории иммунитета** на съезде врачей и естествоиспытателей в Одессе.
 - ▶ Мечников утверждал тогда, что способность подвижных клеток беспозвоночных животных поглощать пищевые частицы, т.е. участвовать в пищеварении, есть фактически их способность поглощать вообще все "чужое", не свойственное организму: различных микробов, инертных частиц, отмирающих частей тела.
 - ▶ У человека также есть амебоидные подвижные клетки - **макрофаги** и **нейтрофилы**. Но "едят" они пищу особого рода - патогенных микробов.
 - ▶ Эволюция сохранила поглотительную способность амебоидных клеток от одноклеточных животных до высших позвоночных, включая человека.
 - ▶ Однако функция этих клеток у высокоорганизованных многоклеточных стала иной - это борьба с микробной агрессией.
-



История развития иммунологии

- ▶ 1891г.
- ▶ Основоположником **гуморальной** теории был немецкий фармаколог **Пауль Эрлих**.
- ▶ Самое характерное свойство антител - ярко выраженная специфичность.
- ▶ П. Эрлих выдвинул **теорию "боковых цепей"**, по которой антитела в виде рецепторов предсуществуют на поверхности клеток.
- ▶ При этом антиген микроорганизмов выступает в качестве селективного фактора. Вступив в контакт со специфическим рецептором, он обеспечивает усиленную продукцию и выход в циркуляцию только этого конкретного рецептора (антитела) .



История развития иммунологии

- ▶ **Общая теория иммунитета.** Значительный вклад в развитие общей иммунологии внесли экспериментально – теоретические исследования **М.Ф. Бернета (1972)** – автора **клонально-селекционной теории образования антител.**
- ▶ Эта теория способствовала изучению иммунокомпетентных клеток, роли их в специфическом распознавании антигенов, продукции антител, возникновение иммунологической толерантности, аллергии.



История развития иммунологии

Клонально-селекционная теория образования антител

- ▶ В организме спонтанно возникают клоны лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецепторы, специфичные ко всем возможным антигенам (точнее их участкам — эпитопам). При этом 1 клон распознает 1 эпитоп. Характер реакции лимфоцитов на распознаваемый их рецепторами антиген зависит от степени зрелости: недостаточно зрелые лимфоциты погибают, а зрелые пролиферируют и дифференцируются в антителообразующие и другие эффекторные клетки.
- ▶ Поэтому клоны, распознающие антигены, представленные в данном организме, погибают и остаются только клоны, распознающие чужеродные антигены!!!



История развития иммунологии

- ▶ С современных позиций видно, что и **клеточная**, и **гуморальная** теории иммунитета правильно отражали отдельные его стороны, т.е. были односторонними, а не охватывали явление в целом.
- ▶ Признание ценности обеих теорий явилось одновременное присуждение в 1908 году И.И. Мечникову и П. Эрлиху Нобелевской премии за выдающиеся заслуги и развитию иммунологии.
- ▶ П. Эрлих (1897) одним из первых пытался проникнуть в механизм образования клетками антител. Последние, как он считал, образуются теми же клетками, с которыми взаимодействует и антиген, например токсин. Это положение П. Эрлиха не нашло, однако, подтверждения. Столбнячный токсин имеет тропизм к клеткам нервной ткани, а антитоксин, как и все другие антитела, вырабатывается только плазматическими клетками, независимо от того, на какие клеточные системы антиген губительно действует.



История развития иммунологии

- ▶ Французский исследователь **Шарль Рише** (Richet, 1850–1935), изучая влияние токсических веществ морских беспозвоночных на собак, установил, что организм последних способен отвечать на повторное введение небольших доз токсина **чрезвычайно бурной, не наблюдавшейся при первоначальном введении препарата реакцией**.
- ▶ Он назвал это явление **анафилаксией** (т. е. «обратной профилактикой») и посвятил его изучению последующие десять лет.
- ▶ В опубликованной в 1912 году монографии «Анафилаксия» Рише обобщил результаты своих исследований, из которых следовало, что иммунная система имеет отношение не только к защите от инфекционных болезней.
- ▶ Эта работа была удостоена **Нобелевской премии 1913 года**.



История развития иммунологии

4. Прорыв в теоретической иммунологии

- ▶ С 50-х – 60-х гг. 19 века началась вторая большая волна исследований, посвященных изучению лимфоцита как центральной клетки иммунной системы.



История развития иммунологии

- ▶ Новый этап развития иммунологии связан в первую очередь с именем выдающегося австралийского ученого **Мак-Фарлейна Бернета**. Рассматривая иммунитет как реакцию, направленную на дифференциацию всего «своего» от всего «чужого», он поднял вопрос о **значении иммунных механизмов** в поддержании генетической целостности организма в период индивидуального (онтогенетического) развития.
 - ▶ Именно Бернет обратил внимание на **лимфоцит** как **основной участник специфического иммунного реагирования**, дав ему название **«иммуноцит»**.
 - ▶ Первооткрыватель явления **иммунотолерантности**
 - ▶ Бернет предсказал, а англичанин **Питер Медавар** и чех **Милан Гашек** экспериментально подтвердили состояние, противоположное иммунной реактивности – толерантности.
 - ▶ Кроме того, Бернет указал на особую роль тимуса в формировании иммунного ответа.
 - ▶ И, наконец, Бернет остался в истории иммунологии как **создатель клонально-селекционной теории иммунитета**.
 - ▶ **1960 г – Нобелевская премия**
-



История развития иммунологии

- ▶ Еще одна ветвь иммунологии зародилась в ходе исследований, имевших непосредственное отношение к защите от инфекционных заболеваний.
- ▶ Изучая в конце XIX века в лаборатории Мечникова в Пастеровском институте механизмы лизиса бактерий под влиянием белков плазмы крови, **Жюль Борде** (Bordet, 1870–1961) не только открыл (совместно с Пфейффером) **систему комплемента**, но и обнаружил, что **иммунная система способна реагировать на чужие клетки крови так же, как и на болезнетворные микроорганизмы.**
- ▶ Борде получил **Нобелевскую премию 1919 года** за исследования комплемента (т. е. в рамках инфекционной иммунологии как научного направления)



История развития иммунологии

- ▶ В 1900 г. австрийский врач - иммунолог **Карл Ландштейнер** открыл **группы крови** человека.
- ▶ 1930 г – Нобелевская премия
- ▶ В 1904 г. химик **Сванте Аррениус** доказал **обратимость** взаимодействия антиген-антитело
- ▶ Заложил **основы иммунохимии**
- ▶ **Конец 40х гг – создание** целого набора **вакцин** против опаснейших инфекционных возбудителей оспа, бешенство, холера, чума, брюшной тиф, дифтерия, столбняк)



История развития иммунологии

- ▶ В 1937 г - работа по электрофорезу белков крови Арне Тиселиуса
- ▶ Началось изучение иммуноглобулинов
- ▶ 1940-1960 гг – открыты классы и изотипы иммуноглобулинов
- ▶ В основном благодаря работам **Родни Портера** (Porter, 1917–1985) и **Джеральда Эдельмана** (Edelman, 1929) удалось **расшифровать молекулярную структуру антител и их антигенсвязывающих центров**, за что эти исследователи получили **Нобелевскую премию 1972 года**.



История развития иммунологии

- ▶ 1960-1980 гг – этап выделения гуморальных медиаторов иммунного ответа
- ▶ Середина XX в – открытие МНС и законов трансплантации
- ▶ 2011 – Нобелевская премия в области физиологии и медицины французского иммунолога Жюль Хоффмана за работу «по исследованию активации врожденного иммунитета»



Основные этапы и направления развития современной иммунологии



СПИД

- Почему гибнет столько Т-клеток?
- Эффективна ли вакцина?

Аутоиммунитет

- Обусловлен ли он вирусом?

Рак

- Может ли помочь иммунология?

Макрофаги

- Как они распознают чужеродность?

Иммунодефициты

- Станет ли генная терапия реальностью?

Психонейроиммунология

- Миф или реальность?

Вакцинация

- Сдадутся ли паразитарные болезни?
- Как действует вакцина на основе обнаженной ДНК?

Иммунная система

- ▶ - совокупность специализированных органов, тканей и клеток, расположенных в различных частях организма, но функционирующих как единое целое.
- ▶ **Особенности:**
 - генерализована по всему организму
 - постоянная рециркуляция лимфоцитов
 - специфичность



Физиологическое значение иммунной системы

- ▶ *Обеспечение иммунологической индивидуальности в течение жизни за счет иммунного распознавания с участием компонентов врожденного и приобретенного иммунитета.*



Главная функция иммунной системы:

- ▶ *Сохранение постоянства гомеостаза организма путем распознавания и элиминации генетически чужеродных веществ антигенной природы, эндогенно возникающих (клетки, измененные вирусами, ксенобиотиками, опухолевые клетки и др.) или экзогенно проникающих в организм*



Свойства иммунной системы

- ▶ **Специфичность** - «один АГ – одно АТ – один клон лимфоцитов»
- ▶ **Высокая степень чувствительности** – распознавание АГ иммунокомпетентными клетками (ИКК) на уровне отдельных молекул
- ▶ **Иммунологическая индивидуальность** «конкретность иммунного ответа» - для каждого организма характерен свой, генетически контролируемый тип иммунного ответа
- ▶ **Клональный принцип организации** – способность всех клеток в пределах отдельного клона отвечать только на один антиген



Свойства иммунной системы

- ▶ **Иммунологическая память** – способность иммунной системы (клеток памяти) отвечать ускоренно и усиленно на повторное поступление антигена
- ▶ **Толерантность** - специфическая неотвечаемость на антигены собственного организма
- ▶ **Способность к регенерации** - свойство иммунной системы к поддержанию гомеостаза лимфоцитов за счет пополнения пула и контроля популяции клеток памяти
- ▶ **Феномен «двойного распознавания» антигена Т-лимфоцитами** - способность распознавать чужеродные антигены только в ассоциации с молекулами ГКГ
- ▶ **Регуляторное действие** на другие системы организма



Органы иммунной системы

Центральные органы

Красный
костный мозг

Тимус

Периферические органы

Селезенка

Лимфатические
узлы

Миндалины

Лимфоидная
ткань



Особенности центральных органов иммунной системы

- ▶ **Расположены в зонах организма, защищенных от внешних воздействий** (*костный мозг – в костномозговых полостях, тимус в грудной полости*)
- ▶ **Костный мозг и тимус являются местом дифференцировки лимфоцитов**
- ▶ **В центральных органах иммунной системы лимфоидная ткань находится в своеобразной среде микроокружения** (*в костном мозге – миелоидная ткань, в тимусе – эпителиальная*)



Особенности периферических органов иммунной системы

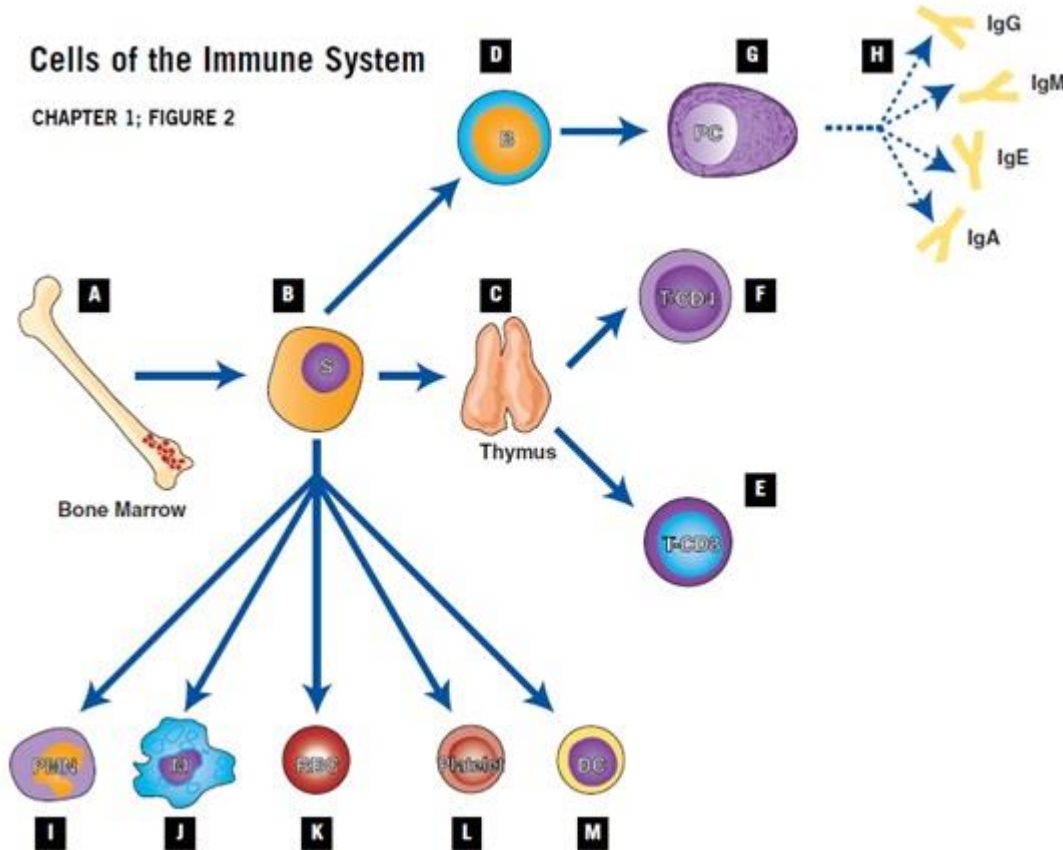
- ▶ Расположены на путях возможного внедрения в организм чужеродных антигенов
- ▶ Последовательное усложнение их строения в зависимости от величины и продолжительности антигенного воздействия.



Органы иммунной системы

Cells of the Immune System

CHAPTER 1; FIGURE 2



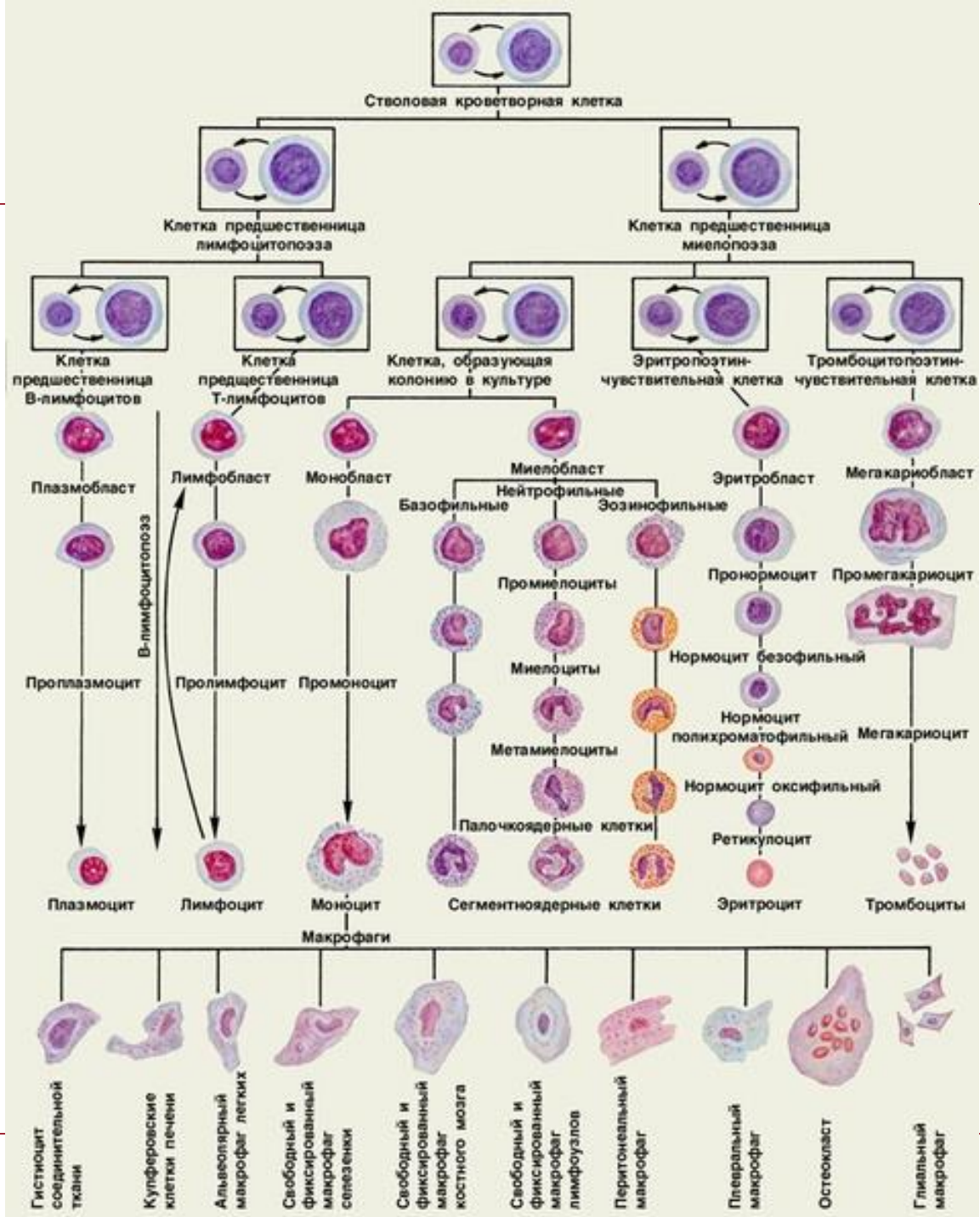
- ▶ Красный костный мозг и тимус – место созревания и дифференцировки лимфоцитов
- ▶ Красный костный мозг - место, где формируются все клетки крови (гемопоэз), в том числе клетки иммунной системы.
- ▶ В красном костном мозге присутствуют гемопоэтические стволовые клетки, способные к дифференцировке в различные клеточные элементы, в том числе предшественники миелоидных и лимфоидных клеток.
- ▶ В костном мозге образуются зрелые **В-лимфоциты** и **предшественники Т-клеток**.

Органы иммунной системы

Функции костного мозга:

- ✓ гемопоэз всех типов клеток крови
- ✓ антигеннезависимая дифференцировка и созревание В-лимфоцитов





Органы иммунной системы

Гемопоэтическая стволовая клетка (ГСК)

► Этапы развития ГСК

- **Полипотентная стволовая клетка** – пролиферирует и дифференцируется в родоначальные стволовые клетки для миело- и лимфопоэза
- **Родоначальная стволовая клетка** - ограничена в самоподдержании, интенсивно пролиферирует и дифференцируется в 2-х направлениях (лимфоидном и миелоидном)
- **Клетка-предшественница** – дифференцируется только в один тип клеток (лимфоциты, нейтрофилы, моноциты и др.)
- **Зрелые клетки** - Т-, В-лимфоциты, моноциты, и др.



Органы иммунной системы

Особенности ГСК (*основной маркер ГСК – CD 34*)

- ▶ Малодифференцированность
- ▶ Способность к самоподдержанию
- ▶ Перемещение по кровотоку
- ▶ Репопуляция гемо- и иммунопоэза после радиационного облучения или химиотерапии



Органы иммунной системы

Тимус

- ▶ Состоит из 2 долей, в каждой различают корковый и мозговой слой.
- ▶ Паренхима представлена эпителиальными клетками (скопления эпителиальных клеток-тельца Гассалья), содержащих секреторную гранулу, выделяющую “тимические факторы”.
- ▶ Корковый слой построен из фолликулов Кларка, образованных активно делящимися тимоцитами, единичными макрофагами и эпителиальными клетками.
- ▶ В мозговом слое содержатся зрелые тимоциты, которые включаются в рециркуляцию и заселяют периферические органы иммунной системы.



Органы иммунной системы

Тимус

► Функции:

- созревание и дифференцировки Т-клеток (*CD3+*)
- селекция Т-лимфоцитов, имеющих рецепторы к собственным тканям
- секреция гормонов тимуса
- регуляция функции Т-клеток в других лимфоидных органах посредством тимических гормонов



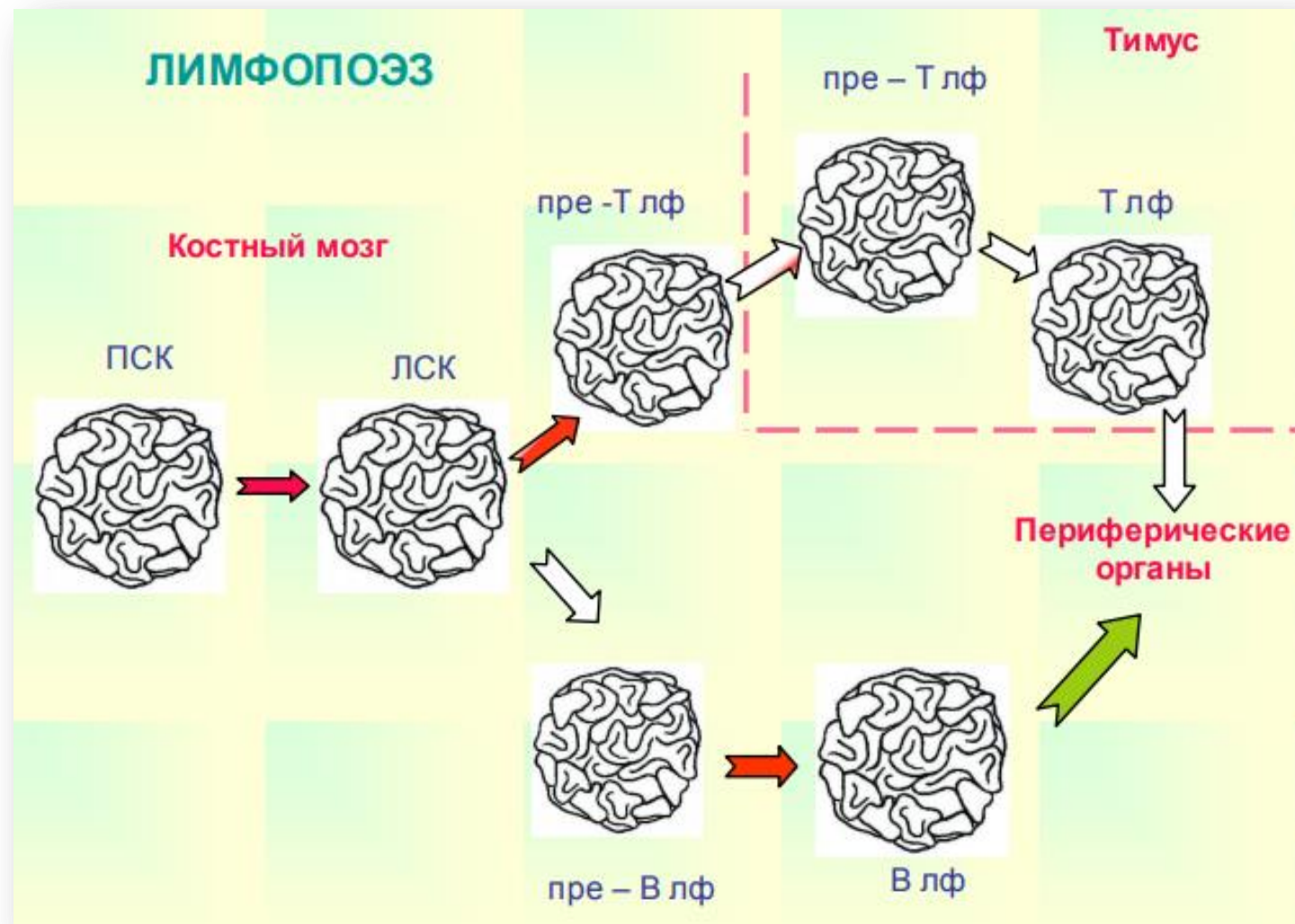
Органы иммунной системы

Развитие Т-лимфоцитов в тимусе

- ▶ Наиболее ранней Т-клеткой, появляющейся в тимусе, является **протимоцит**, который формируется в органе из **пре-Т-лимфоцита**, мигрировавшего сюда из костного мозга.
- ▶ Протимоциты заселяют кортикальную зону тимуса.
- ▶ Эти клетки характеризуются наличием в их цитоплазме *терминальной нуклеотидилтрансферазы (TdT)* (ДНК-полимеразы), обеспечивающей встраивание дополнительных нуклеотидов в сегменты ДНК, кодирующие переменные участки Т-клеточного рецептора.
- ▶ Созревающие кортикальные тимоциты вначале экспрессируют маркер **CD-1**, специфичный только для тимоцитов коркового слоя, затем — постоянный маркер зрелых Т-клеток **CD2**.
- ▶ Затем клетки начинают экспрессировать **Т-клеточный рецептор (ТКР)**, соединенный с комплексом ТЗ (**CD3**).



Органы иммунной системы



Органы иммунной системы

Развитие Т-лимфоцитов в тимусе

- ▶ После перемещения клеток из коркового вещества тимуса в мозговое вещество часть клеток экспрессирует молекулы только CD4, а другая часть клеток – только CD8.



Органы иммунной системы

- ▶ В периферических органах иммунной системы (лимфатические узлы, селезенка, миндалины, пейеровы бляшки, лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей и слизистыми оболочками, и т.д.) происходит **антигензависимая дифференцировка лимфоцитов** — иммунный ответ (имуногенез).
- ▶ Расположение периферических органов иммунной системы отражает основные пути проникновения и распространения антигенов.



Органы иммунной системы

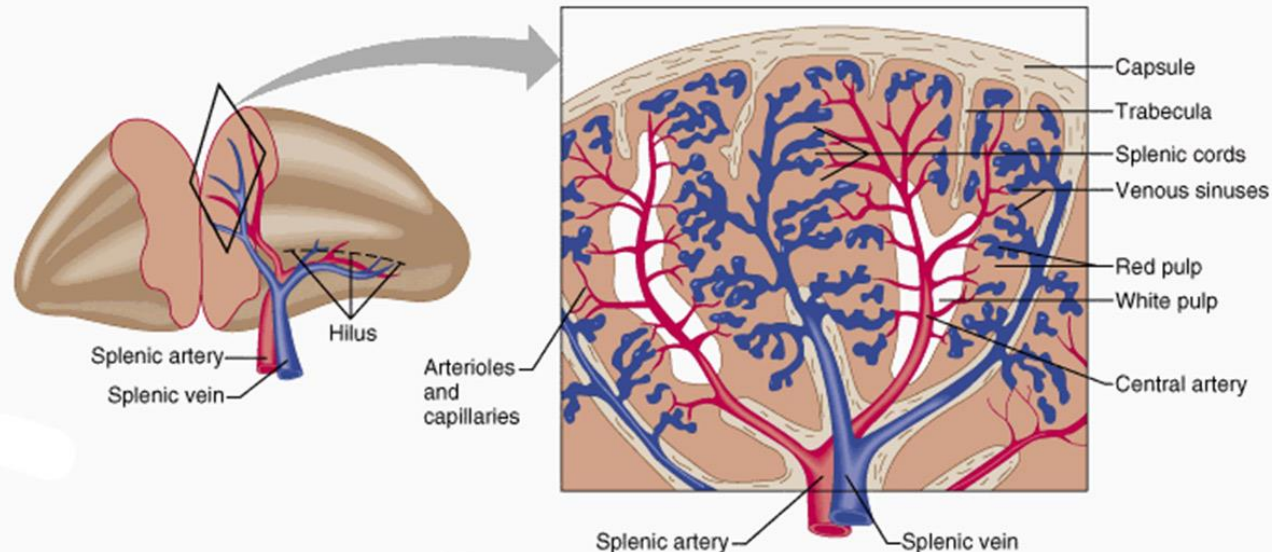
- ▶ Кроме того, отдельные клетки иммунной системы рассеяны по всему организму; макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты присутствуют во всех органах и тканях.
- ▶ Кровь и лимфа объединяют отдельные разобщенные компоненты иммунной системы в единое целое. Они обеспечивают рециркуляцию лимфоцитов и миграцию клеток из центральных органов в периферические по мере их созревания.



Органы иммунной системы

Селезенка

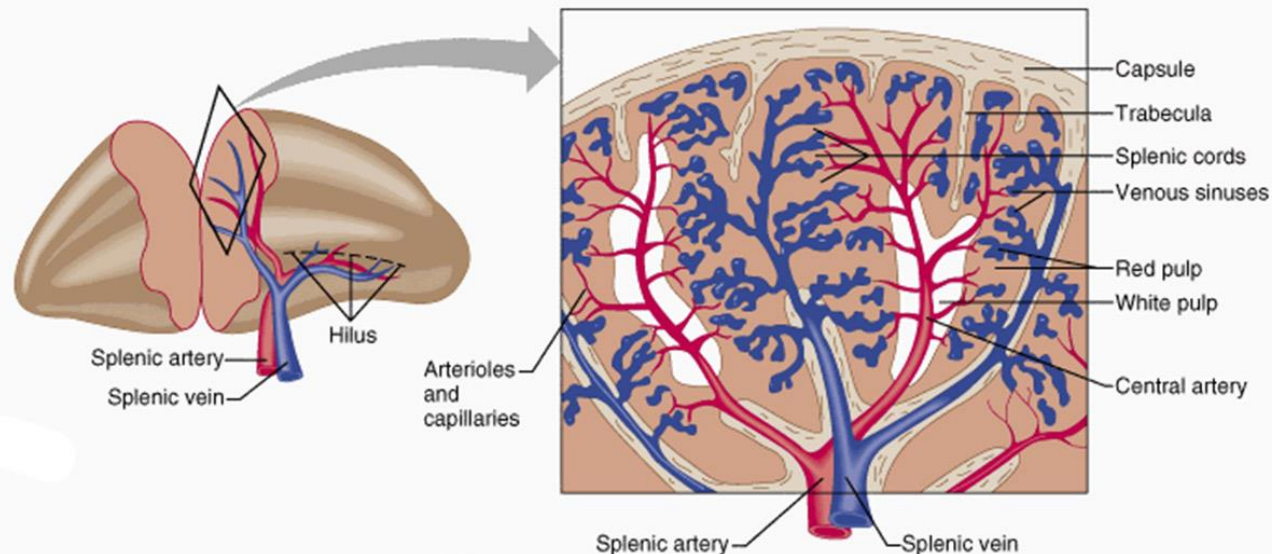
- ▶ Наиболее крупный орган лимфоидной системы, содержит до 25% лимфоцитов.
- ▶ В селезенке различают красную и белую пульпу.
- ▶ В красной преобладают эритроциты, в белой - лимфоциты, (Т-клетки располагаются преимущественно вокруг артериол, В-клетки - в пограничной, маргинальной зоне).
- ▶ С селезенкой связано формирование гуморального иммунного ответа в виде продукции специфических иммуноглобулинов.



Органы иммунной системы

Селезенка

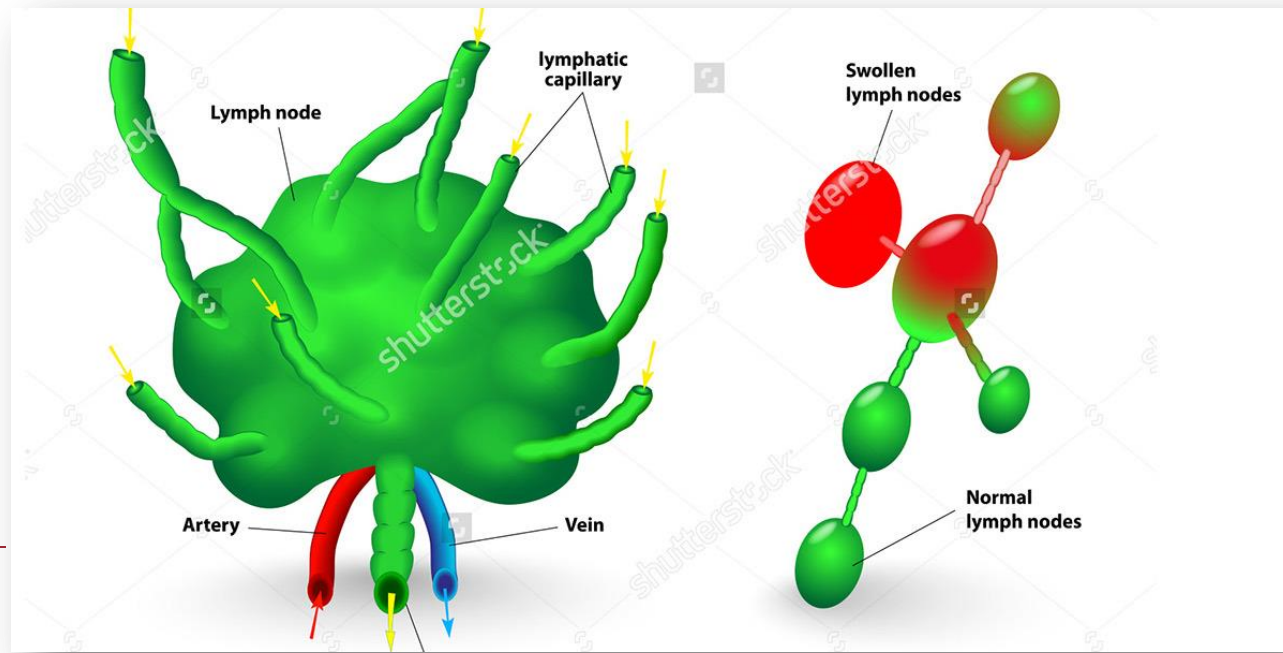
- ▶ обеспечивает иммунные реакции организма - *в ней происходит продукция лимфоцитов в ответ на антигенный стимул*
- ▶ обеспечивает отбор и элиминацию функционально неактивных эритроцитов и лейкоцитов, кровяных пластинок
- ▶ служит депо крови.



Органы иммунной системы

Лимфатический узел

- ▶ В лимфоузле различают корковый слой- место концентрации В-клеток (тимуснезависимая зона) и мозговое вещество, представленное лимфоцитами, макрофагами, плазмócитами и ретикулярными клетками стромы.
- ▶ Область между корой и мозговым веществом – тимусзависимая зона – место концентрации Т-лимфоцитов.

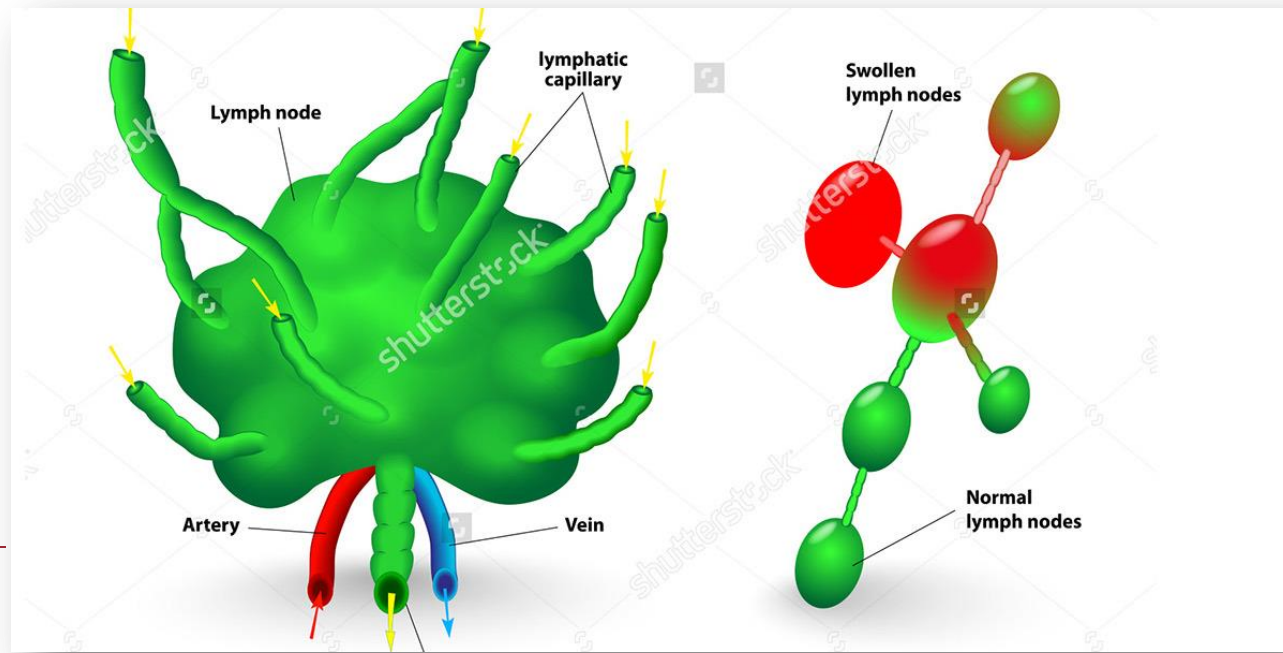


Органы иммунной системы

Лимфатический узел

Лимфоузлы выполняют в организме 3 главные функции:

- ▶ Фильтрация лимфы и удаление из нее чужеродных антигенов;
- ▶ Иммуногенез при первичном и вторичном иммунном ответе;
- ▶ Перераспределение лимфоцитов и моноцитов между лимфой и кровью.



Органы иммунной системы

Лимфоидная ткань

- ▶ - специализированная ткань, обеспечивающая концентрацию антигенов, контакт клеток с антигенами, транспорт гуморальных веществ.
- ▶ **Инкапсулированная** – лимфоидные органы (тимус, селезенка, лимфатические узлы, печень)
- ▶ **Неинкапсулированная** – лимфоидная ткань слизистых оболочек, ассоциированная с ЖКТ, дыхательной и мочеполовой системой
- ▶ **Лимфоидная подсистема кожи** – диссеминированные внутриэпителиальные лимфоциты, региональные л/узлы, сосуды лимфодренажа



Органы иммунной системы

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми

- ▶ Обеспечивает иммунный ответ на антигены, проникающие через слизистые покровы пограничных тканей, и выделение через слизистые антител (секреторных иммуноглобулинов) к этим антигенам.
- ▶ Кожа не только служит барьером, но и является иммунокомпетентным органом.
- ▶ Кератиноциты вырабатывают цитокины (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-7, ГМ-КСФ и др.), особенно после стимуляции и повреждения; в кожу мигрируют Т-лимфоциты (CD4), несущие кожный хоминг-антиген CLA-1.
- ▶ В эпидермисе постоянно присутствуют Т-лимфоциты и дендритные клетки (ДК), связывающие и обрабатывающие антиген.



Органы иммунной системы

Лимфоидная ткань

- иммунологическая реактивность
- концентрация антигена
- обеспечивает контакт с антигеном различных видов клеток
- транспортирует гуморальные вещества и клеточные структуры лимфоидной ткани в необходимые участки организма
- элиминирует чужеродные антигены.

Строение: состоит из сети ретикулярных и лимфоидных клеток (лимфоцитов).

- **рыхлая лимфоидная ткань** - в которой доминируют ретикулярные волокна, ретикулярные клетки и фиксированные макрофаги;
- **плотная** - лимфоциты, плазматические клетки и свободные макрофаги.



Органы иммунной системы

Благодаря такой организации иммунной системы реализуется целый ряд свойств:

- ▶ **высокая мобильность** — перемещение клеток иммунной системы по кровеносной и лимфатической системам, миграция из сосудистого русла в различные ткани и органы;
- ▶ **непрерывное обновление** — постоянное образование новых клеток из костно-мозговых предшественников;
- ▶ **интеграция** — иммунная система тесно взаимодействует с другими системами организма, оказывает регуляторное влияние через межклеточные контакты и систему цитокинов.



Клетки иммунной системы

1. АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ (ANTIGEN-PRESENTING CELLS):

макрофаги, дендритные клетки типов 1 и 2, В-лимфоциты

2. РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ (REGULATORY CELLS):

Т-индукторы, Т-хелперы типов 1, 2 и 3, Т-регуляторы типа 1

3. ЭФФЕКТОРНЫЕ КЛЕТКИ (EFFECTOR CELLS):

плазматические клетки (дифференцирующиеся из В-лимфоцитов);

цитотоксические Т-клетки с фенотипом CD8+ (или Т-киллеры);

эффекторные Т-клетки воспаления с фенотипом CD4+ (или Т-лимфоциты, ответственные за гиперчувствительность замедленного типа);

нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, NK-клетки, макрофаги.

4. КЛЕТКИ ПАМЯТИ (MEMORY CELLS):

Т-клетки памяти с фенотипом CD8+; Т-клетки памяти с фенотипом CD4+ долгоживущие плазматические клетки; В-клетки памяти.



Клетки иммунной системы

ГЛАВНЫЕ ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЕ CD-МАРКЁРЫ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Обозначение кластера	Клетки
CD10	Лимфоидная стволовая клетка
CD3	T-лимфоцит
CD4	T-лимфоцит-хелпер/T-индуктор
CD8	Цитотоксический T-лимфоцит
CD19, CD72, CD79a/b и др.	B-лимфоцит
CD16/CD56	Натуральный киллер (NK-клетка)
CD14/CD64	Моноцит/макрофаг



Клетки иммунной системы

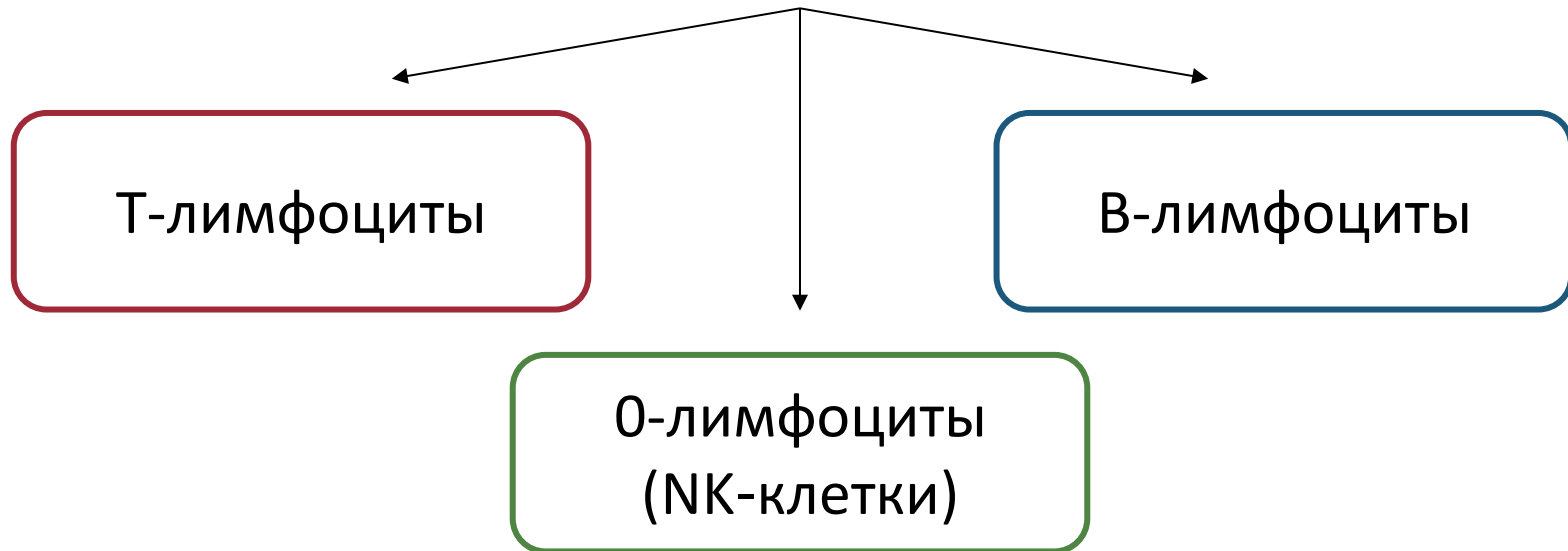
К основным функциям лимфоцитов относятся:

- ▶ Синтез антител;
- ▶ Распознавание чужеродных агентов и их последующее уничтожение;
- ▶ Ликвидация собственных клеток, являющихся неполноценными или мутантами;
- ▶ **Осуществление иммунной памяти** – клетки запоминают ряд агентов и не дают им развиваться.
- ▶ Лимфоциты способствуют отторжению трансплантата, что играет не лучшую роль в организме.



Клетки иммунной системы

Функциональная классификация лимфоцитов:

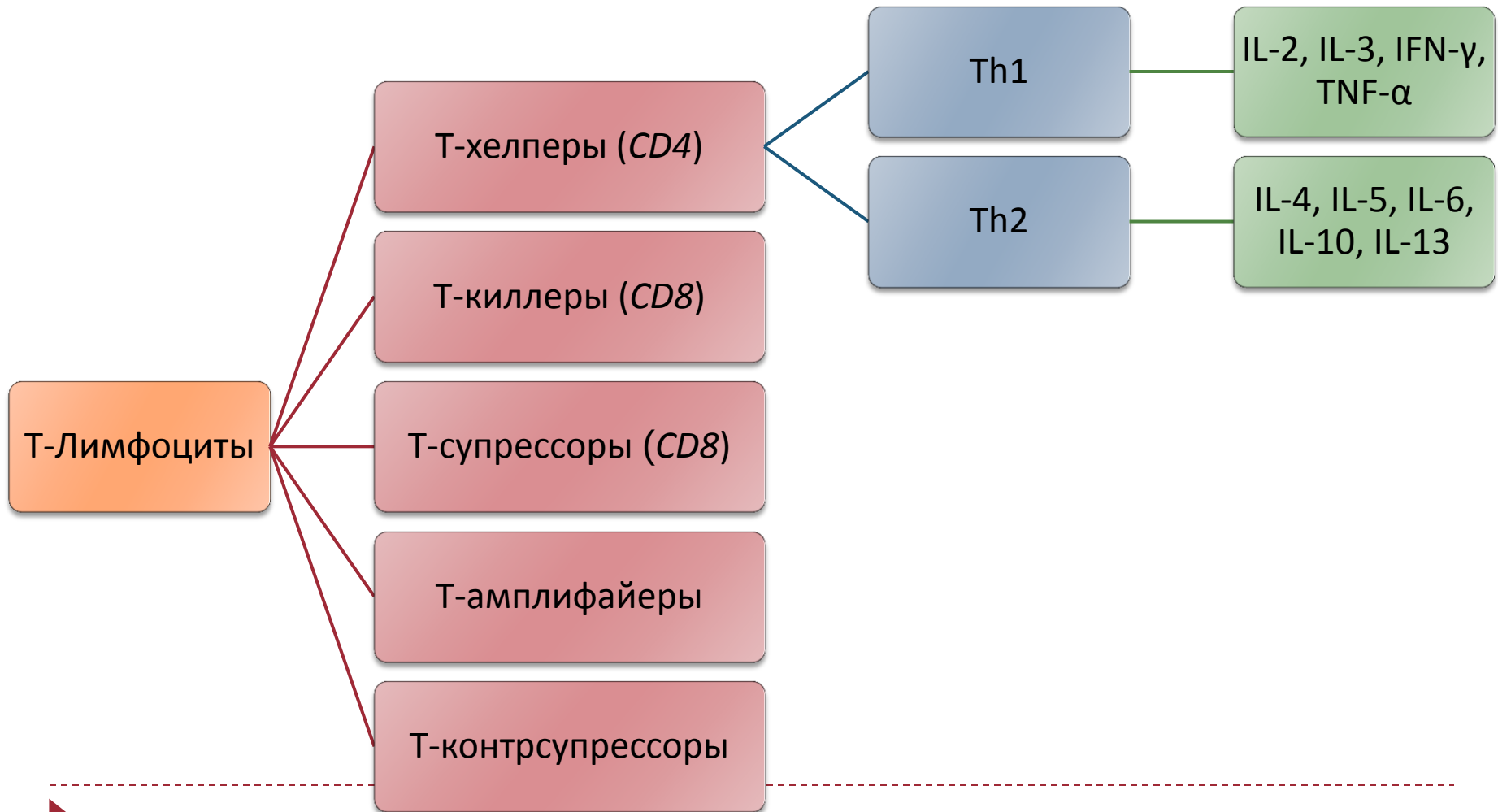


Клетки иммунной системы

Свойства клеток	В-лимфоциты	Т-лимфоциты	НК-клетки
Органы, где происходит развитие клеток	Костный мозг	Костный мозг, тимус	Костный мозг, селезенка
Морфологические особенности	Малые лимфоциты	Малые лимфоциты	Большие гранулярные лимфоциты
Антигенраспознающий рецептор Содержание в крови (% от общего количества лимфоцитов)	Иммуноглобулин 8-20%	Т-клеточный рецептор-димер 65-80 %	Отсутствует 5-20 %
Функции	Предшественники антителопродукторов (плазмоцитов)	Предшественники эффекторных и регуляторных клеток	Естественные (натуральные) киллеры

Клетки иммунной системы

Популяция Т-лимфоцитов:

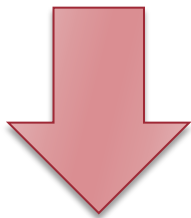


Клетки иммунной системы

Иммунологические эффекты цитокинов:

Th1

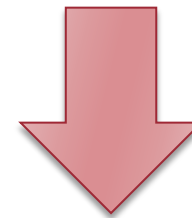
IL-1
IL-2
IL-3
IL-6
IFN- γ
TNF- α



Активация Т-эффекторов
Активация макрофагов
Активация NK-клеток

Th2

IL-4
IL-5
IL-10
IL-13



Активация В-эффекторов
Активация эозинофилов



Клетки иммунной системы

Цитотоксические Т-клетки (Т-киллеры):

10-14 % от всех лимфоцитов



Узнают антиген в комплексе с собственными МНС-молекулами класса I
(HLA класса I)

Могут быть специфическими к МНС-молекулам класса II (HLA класса II)

Секретируют цитотоксические лимфокины

Формируются под влиянием Т-эффекторов

**Осуществляют цитотоксические реакции на клетках мишенях при
отсутствии комплимента**



Клетки иммунной системы

T-супрессоры

Тормозят развитие иммунного ответа – иммунологическая толерантность



Клетки иммунной системы

В-лимфоциты:

15-20 % от всех лимфоцитов

Являются более гомогенной популяцией

Отвечают за развитие гуморального иммунитета



Почти не обладают способностью к рециркуляции

CD19, 20, 21, 22

Имеют антиген-распознающие молекулы МНС II класса

В присутствии Т-клеток трансформируются в плазматические клетки,
образующие антитела



Клетки иммунной системы

Иммуноглобулины M, G, A, E и D являются эффекторными молекулами гуморального иммунного ответа.

Молекула IgG состоит из двух идентичных лёгких (light - L) и двух идентичных тяжёлых (heavy - H) цепей (chains).

лёгкие- λ и χ

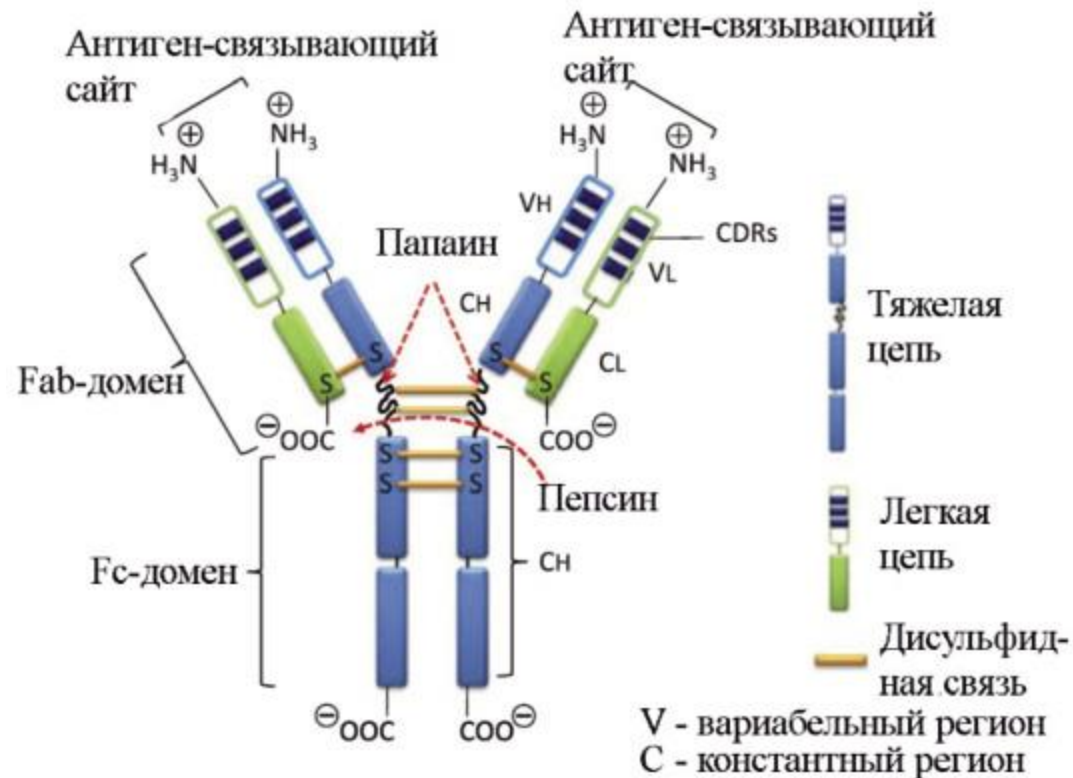
тяжёлые - α , γ , δ , ϵ , μ

Лёгкие и тяжёлые цепи содержат повторяющиеся гомологичные последовательности и образуют своеобразные клубки (домены).

Существуют константные (constant) (CL, CH1, CH2 и CH3) и переменные (variable) домены (VL и VH).

Гипервариабельные области переменных доменов формируют антигенсвязывающие сайты или активные центры.

Молекула иммуноглобулина может быть также разделена на Fc-фрагмент (a fragment crystalline), который ответственен за неспецифическую эффекторную активность, и 2 Fab-фрагмента (fragment antigen-binding), которые содержат антигенсвязывающие сайты.



Клетки иммунной системы

- ▶ Каждый В-лимфоцит экспрессирует **В-клеточный антигенраспознающий рецептор** (an antigen-recognizing receptor - BCR), который состоит из мономерных иммуноглобулинов IgM и IgD, имеет клональную гетерогенность и ассоциирован с молекулами CD79a и CD79b, необходимыми для проведения сигнала внутрь клетки.
- ▶ Наряду с этими молекулами, имеется также корецепторный комплекс (CD19, CD21(CR2), CD81), предназначенный для распознавания HLA II.
- ▶ Каждый Т-лимфоцит экспрессирует **Т-клеточный антигенраспознающий рецептор** (an antigen-recognizing receptor - abTCR), который состоит из двух цепей, а и b, и имеет один из корецепторов - CD4 (у Т-хелперов) или CD8 (у цитотоксических Т-лимфоцитов). Эти инвариантные корецепторы CD4 и CD8 необходимы для распознавания соответственно HLA II или HLA I.



Клетки иммунной системы

- ▶ **Киллерные клетки (не В- и не Т-клетки, нулевые клетки)**
- ▶ Популяция лимфоцитов, которые не имеют мембранных иммуноглобулинов В-лимфоцитов, рецепторов Т-лимфоцитов и морфологически (большие гранулярные лимфоциты) существенно отличаются от других лимфоидных клеток.
- ▶ Данный тип клеток составляют от 5 до 20 % лимфоцитов периферической крови и представлен гетерогенным клеточным пулом:
 - естественные киллеры
 - просто киллеры
 - лимфокинактивированные киллеры.



Клетки иммунной системы

- ▶ **Киллерные клетки (не В- и не Т-клетки, нулевые клетки)**
 - важная роль в естественном иммунитете к микробным инфекциям
 - регуляция гемопоэза
 - первичный барьер вирусных инфекций
 - обеспечивают баланс в иммунной системе.
 - играют значительную роль в иммунологическом надзоре против опухолевых клеток и трансплантатов.

- ▶ При помощи моноклональных антител удалось выявить некоторые маркеры, пригодные для идентификации не В- и не Т-лимфоцитов (натуральных киллеров). Основными из них являются CD16 и CD56.



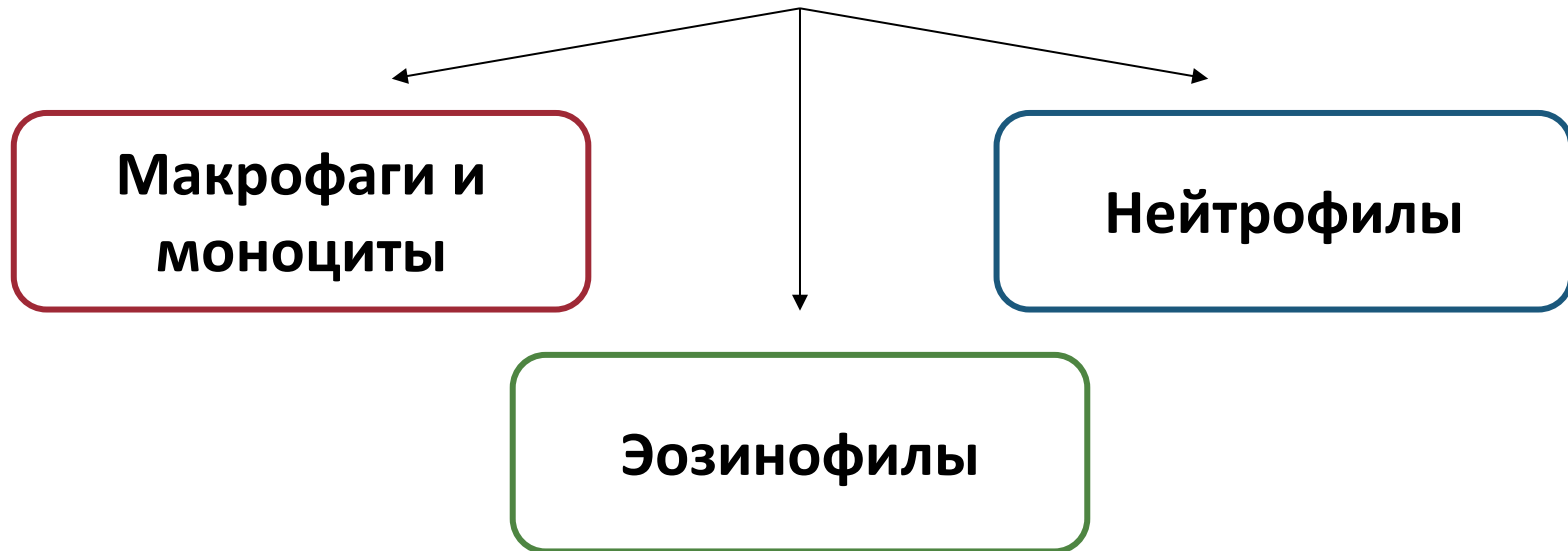
Клетки иммунной системы

- ▶ **Фагоциты** - клетки с особо выраженной способностью к фагоцитозу.
- ▶ **Фагоцитоз** - активное поглощение клетками твердого материала.
- ▶ Выделяют **5 этапов фагоцитарного процесса**:
 - a) хемотаксис — целенаправленное движение фагоцитов;
 - b) прикрепление микробов к фагоцитам;
 - c) поглощение микробов и включение их в фagosомы;
 - d) слияние фagosом с лизосомами;
 - e) переваривание поглощенного материала, характеризующее завершенность фагоцитоза.



Клетки иммунной системы

Фагоциты



Клетки иммунной системы

Система фагоцитирующих клеток

1. Мононуклеарные фагоциты

- ▶ циркулирующие моноциты
- ▶ макрофаги, локализуемые в различных органах и тканях (резидентные): клетки Купфера, альвеолярные макрофаги, мезангиальные клетки, перитонеальные макрофаги, клетки микроглии, остеокласты и т.д.
- ▶ гигантские, эпителиоидные клетки, образуемые в результате слияния мононуклеарных фагоцитов

2. Гранулоциты

- ▶ нейтрофилы
 - ▶ эозинофилы
 - ▶ базофилы
-



Клетки иммунной системы

- ▶ **Мононуклеарные фагоциты** включают костномозговые предшественники (монобласты, промоноциты), циркулирующие в крови моноциты и тканевые их формы — макрофаги:
 - гистиоциты соединительной ткани
 - альвеолярные макрофаги легких
 - купферовские клетки печени
 - остеокласты кости
 - клетки Лангерганса кожи
 - клетки микроглии центральной нервной системы и др.

▶ .



Клетки иммунной системы

▶ Мононуклеарные фагоциты

- Регуляция состава соединительной ткани и опорных волокон.
- Синтез ряд факторов системы комплемента, интерферон, фактор некроза опухолей, простагландины и т.д.
- Переработка и представление (презентации) антигена Т-лимфоцитам

- ▶ Благодаря своим свойствам макрофагальная система занимает центральное место в обеспечении противобактериальной, противовирусной и противоопухолевой защиты.



Клетки иммунной системы

- ▶ **Нейтрофилы** обладают выраженной способностью к фагоцитозу и играют определяющую роль в противоинфекционной защите, которая осуществляется в организме непрерывно.
- ▶ Процесс фагоцитоза нейтрофилами обеспечивается участием антител и комплемента, которые выступают в роли опсоинов.
- ▶ Опсонины — это ингредиенты сыворотки крови и других биологических жидкостей, которые служат посредниками между объектом фагоцитоза и фагоцитирующей клеткой.
- ▶ Опсонизация — это кооперативный процесс, в котором участвуют объект фагоцитоза, опсонины и сам фагоцит.



Клетки иммунной системы

- ▶ **Эозинофилы** в норме в 1 мкл крови человека содержатся в количестве 150-200 (до 4-5 % среди лейкоцитов).
- ▶ Их число значительно увеличивается при аллергических (атопических) заболеваниях и гельминтозах.
- ▶ Эозинофилы выполняют важную роль в защите от гельминтов, наделены способностью к фагоцитозу и киллингу чужеродных клеток, а также являются свидетелями алергизации, разрушая гистамин, способствуя расщеплению лейкотриенов



Клетки иммунной системы

- ▶ **Базофилы** — самая малочисленная популяция гранулоцитов крови (до 1 % всех лейкоцитов).
- ▶ Их тканевые формы (***тучные клетки***) располагаются преимущественно в слизистых оболочках и коже.
- ▶ После агрегации комплекса IgE + антиген на поверхности тучной клетки происходит их дегрануляция, заключающаяся в выбросе биологически активных веществ (гистамина, серотонина, протеолитических ферментов и др.), которые участвуют в формировании очага воспаления.



Иммунитет и его виды

Иммунитет – это свойство организма распознать чужеродные для него вещества – антигены, благодаря специфическим рецепторам или антителам: способность отторгать или разрушать эти вещества при помощи тех или иных иммунологических реакций и вырабатывать по отношению к ним специфическую иммунологическую память.



Иммунитет и его виды

Биологическое значение иммунитета заключается в том, что он охраняет биологическую индивидуальность организма в процессе его развития, обеспечивает постоянство его внутренней среды и защиту от внедрения в него чужеродной генетической информации, предотвращает размножение потенциально злокачественных клеток – мутантов, постоянно возникающих в нашем теле.





Иммунная защита организма



Врожденный иммунитет

- ▶ Врожденный иммунитет **эволюционно более древний**: примеры врожденной защиты встречаются еще у беспозвоночных.
 - ▶ Так, **фагоцитоз** — один из ключевых механизмов врожденного иммунитета — был открыт **И.И. Мечниковым** при наблюдении за личинкой морской звезды.
 - ▶ Врожденный иммунитет — наследственно закрепленная система защиты многоклеточных организмов от любых патогенных/непатогенных микробов, а также эндогенных продуктов тканевой деструкции.
 - ▶ Все компоненты врожденного иммунитета — и клеточные, и гуморальные — передаются по наследству, кодируются генами зародышевой линии и не меняются в течение жизни. Клетки врожденного иммунитета не образуют клонов, клеток-памяти и не подвергаются селекции.
-



Врожденный иммунитет

- физиологические барьеры
- гуморальные факторы
- клеточные факторы



Врожденный иммунитет

Физиологические барьеры:

- ▶ кожные покровы и слизистые, *механически препятствующими проникновению микробов и выделяющими вещества, оказывающие бактерицидное действие.*
- ▶ физиологические функции (чихание, рвота, понос).
- ▶ слюна, слеза, моча, мокрота, способствующие выведению чужеродных агентов.
- ▶ нормальная микрофлора слизистых и кожных покровов, кислая среда желудочного сока, солевых выделений, мочи, влагалищного и других секретов.



Врожденный иммунитет

Гуморальные факторы

белки системы комплемента

белки острой фазы

ЦИТОКИНЫ

ЛИЗОЦИМ

Клеточные факторы

клетки пограничных тканей

клетки крови

тканевые мф

эндотелиальные клетки

тучные клетки

стромальные клетки органов

Врожденный иммунитет

- ▶ **Комплемент** - термолабильная система белковых и гликопротеиновых факторов нормальной сыворотки крови.
- ▶ 9 компонентов и более 30 белков (5-10 % от общего количества сывороточных белков).
- ▶ Основной источник — гепатоциты.
- ▶ Все белки системы комплемента имеют буквенное обозначение **C** (***complement***) и арабскую цифру, отражающую последовательность открытия белка, но не последовательность его включения в реакцию.



Врожденный иммунитет

В настоящее время установлено 3 пути активации системы комплемента:

- 1. Классический** — инициируется образованием *иммунных комплексов с участием антител класса IgG и IgM*. Первым ферментом классического пути является белок C1. Для активации системы комплемента по классическому пути *требуется время для накопления специфических антител*.
- 2. Альтернативный** — развивается *сразу после проникновения патогена*. Инициатором процесса является *фиксация с поверхностью бактериальной клетки компонента C3b*.
- 3. Лектиновый путь** — идентичен классическому пути активации комплемента, но *запускается независимо от антител*. Роль антител и иммунных комплексов при данном пути выполняет *маннансвязывающий лектин*.



Врожденный иммунитет

▶ Физиологическая роль комплемента:

- ▶ **Гемолиз, бактериолиз.** В результате активации системы комплемента формируется мембраноатакующий комплекс C5b-C9, который погружается в липидный бислой мембраны и приводит к образованию мембранного канала. Вследствие этого в клетки поступает вода, они набухают и лизируются.
- ▶ **Нейтрализация вируса.** Осуществляется за счет лизиса вируса, его опсонизации, блокады вирусных лигандов для соответствующих рецепторов клеточной мембраны, блокады пенетрации вируса в клетку.
- ▶ **Участие в фагоцитозе.** Прямое или опосредованное через антитела связывание компонентов комплемента с бактериями является необходимым условием фагоцитоза (опсонизация микроорганизмов).



Врожденный иммунитет

▶ Физиологическая роль комплемента:

- ▶ **Участие в воспалительном процессе.** Продукты активации комплемента (C3a, C5a) являются хемотоксинами и анафилотоксинами, оказывающими выраженное воздействие на фагоциты, обмен веществ, свертываемость крови, вызывают высвобождение гистамина и других биологически активных медиаторов из тучных клеток и базофилов, сокращение гладкой мускулатуры и т.д.
- ▶ **Участие в элиминации из организма иммунных комплексов.** C3-компонент комплемента обладает свойством фиксироваться на константных участках антител, образующих иммунные комплексы с антигеном; через данный компонент комплемента иммунные комплексы взаимодействуют с рецепторами C3 эритроцитов и других клеток крови, которые транспортируют иммунные комплексы в печень, селезенку и другие ткани, где последние элиминируются макрофагальной системой.



Врожденный иммунитет

Цитокины

- *группа полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, участвующих главным образом в формировании и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей, а также в регуляции ряда нормальных физиологических функций.*
- ▶ В 1979 году для их обозначения и систематизации был предложен термин «интерлейкины», то есть медиаторы, осуществляющие связь между лейкоцитами.
- ▶ Однако очень скоро выяснилось, что биологические эффекты цитокинов распространяются далеко за пределы иммунной системы, и поэтому более приемлемым стал ранее предложенный термин «цитокины», сохранившийся и по сей день.
- ▶ Обеспечивая взаимодействие между клетками иммунной системы, цитокины участвуют и обуславливают разнообразные реакции как врожденного, так и приобретенного иммунитета.



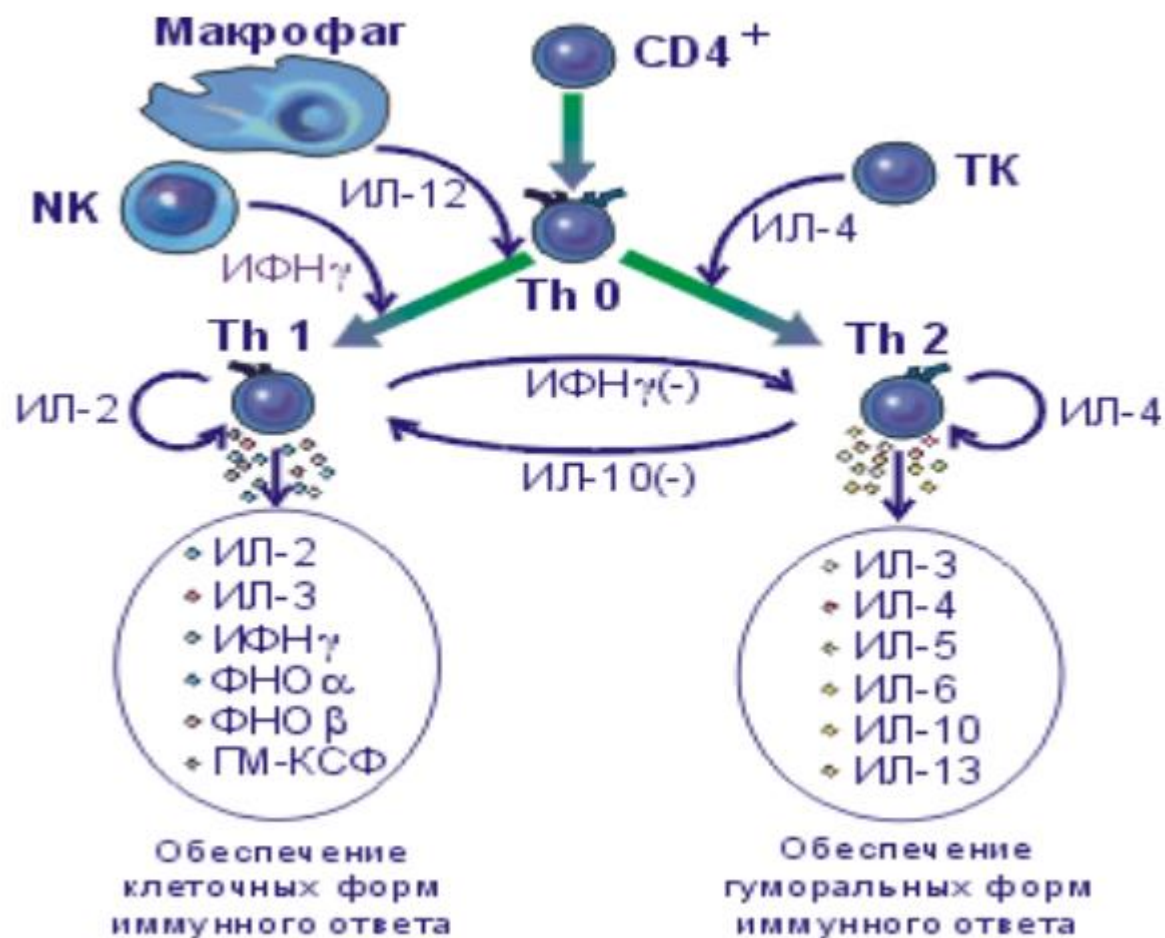
Врожденный иммунитет

▶ Классификация цитокинов:

- ▶ Интерлейкины (ИЛ-1 – ИЛ-23) – регуляторные пептиды, обеспечивающие медиаторные взаимодействия в иммунной системе и ее связь с другими системами организма.
 - ▶ Интерфероны (ИФН альфа, бета, гамма) противовирусные агенты с выраженным иммунорегуляторным действием.
 - ▶ Факторы некроза опухоли (альфа, бета) - цитокины с цитотоксическим и регуляторным действиями.
 - ▶ Колонiestимулирующие факторы (КСФ) – стимуляторы роста и дифференцировки гемопоэтических клеток (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ)
 - ▶ Хемокины – цитокины, обеспечивающие направленное движение лейкоцитов.
 - ▶ Факторы роста – регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности различных клеток (фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелиальных клеток, фактор роста эпидермиса) и трансформирующий фактор роста.
-



Врожденный иммунитет



Приобретенный (адаптивный) иммунитет

- ▶ формируется в течение всей жизни организма
- ▶ представляет собой результат работы системы высокоспециализированных клеток — лимфоцитов
- ▶ факторы приобретенного иммунитета развивают защитную реакцию сугубо специфически на определенный антиген.



Приобретенный иммунитет

- ▶ **Антигены** — это вещества, которые способны специфично реагировать с антителами или клетками, которые образуются на введение данных молекул.
- ▶ Антигены могут быть **полными**, которые самостоятельно способны вызывать развитие иммунного ответа, или **заптенами**, приобретающими иммуногенные свойства в комплексе с белками.
- ▶ По отношению к организму антигены могут быть как **внешнего** (экзогенные антигены), так и **внутреннего** (аутоантигены) происхождения.



Приобретенный иммунитет

Антигены

- ▶ Антигенные свойства молекул определяются эпитопами.
- ▶ **Эпитоп (антигенная детерминанта)** — это часть антигена, которая специфически реагирует с антителом.
- ▶ Как правило, антиген имеет более чем один эпитоп, т.е. способен вызывать образование антител к различным своим участкам — детерминантам.
- ▶ **Аффинитет** определяет прочность связи между одним эпитопом и соответствующей молекулой антитела.
- ▶ **Авидность** — суммарная сила связей всех эпитопов антигена с образующимися к ним антителами.



Приобретенный иммунитет

**Приобретенный
иммунитет**

Активный

естественный

искусственный

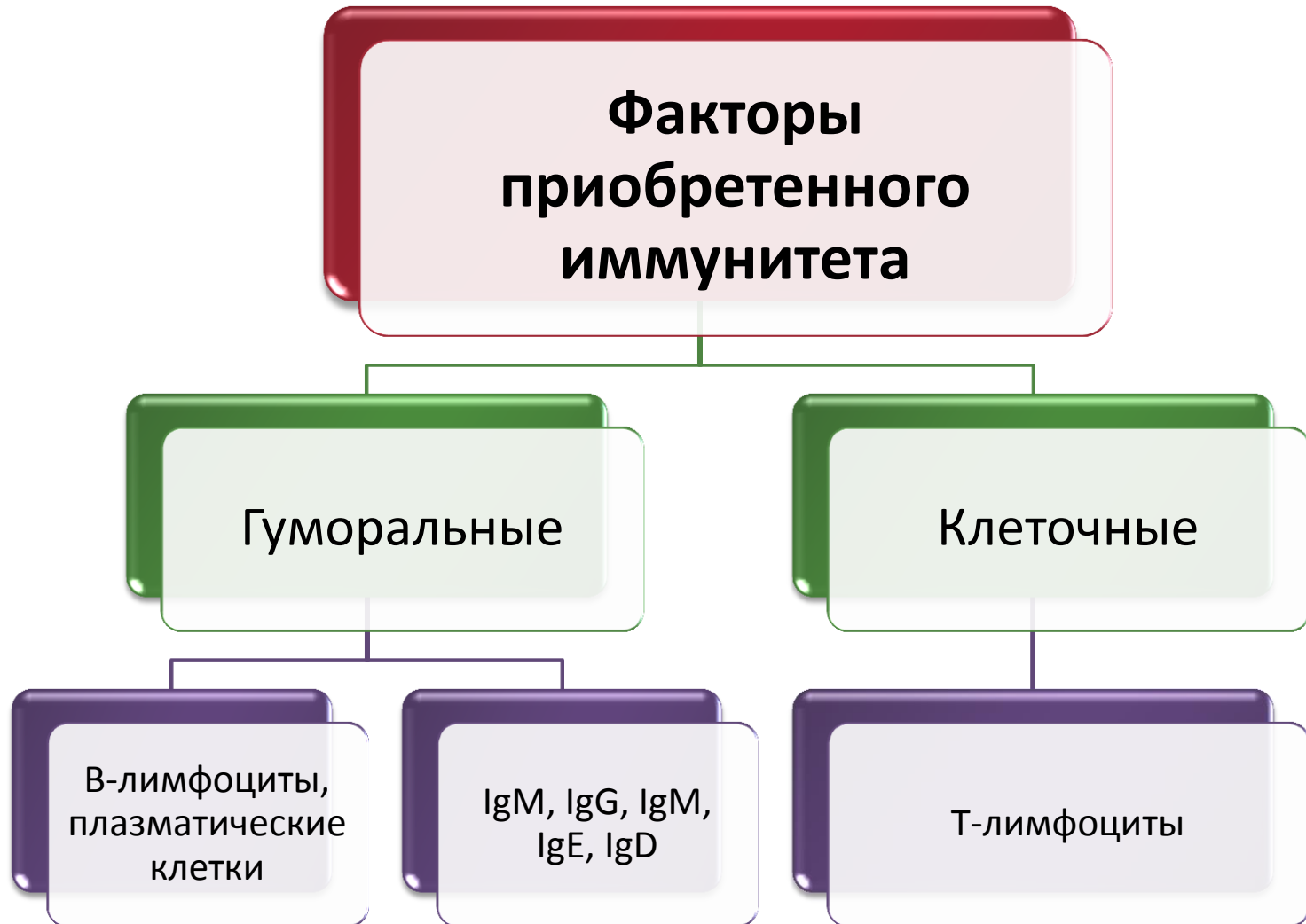
Пассивный

естественный

искусственный



Приобретенный иммунитет



Приобретенный иммунитет

Гуморальные факторы

- ▶ **В-лимфоциты** - способность синтезировать иммуноглобулины.
 - ▶ Лимфоциты В-ряда, помимо мембранных иммуноглобулинов, на своей поверхности несут HLA II класса и ряд дифференцировочных антигенов — кластеров дифференцировки (CD).
 - ▶ Известно 4 ран-В-клеточных антигена, которые выявляются на большинстве зрелых клеток этой популяции, — **CD19, CD20, CD24, CD37**.
 - **CD9** и **CD10** (определяются на *пре-В-лимфоцитах*)
 - **CD21** (представлен на *В-клетках в лимфоидных органах*, значительно слабее — на В-лимфоцитах периферической крови)
 - **CD22** (исчезает с мембраны при активации В-лимфоцитов)
 - **CD38** (экспрессируется на мембране В-бластов).
-



Приобретенный иммунитет

Гуморальные факторы

- ▶ **Иммуноглобулины:** IgG, IgA, IgM, IgD, IgE.
 - ▶ Обладают свойствами антител, синтезируются и секретируются В-лимфоцитами и их высокоспециализированными формами — плазматическими клетками.
 - обеспечивают защиту против бактериальных инфекций
 - нейтрализуют вирусы
 - служат барьером в желудочно-кишечном и респираторном трактах
 - выполняют опсонизирующую функцию
 - высвобождают вазоактивные амины из тучных клеток и базофилов
 - активно лизируют клетки аутологичного происхождения
 - участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний.
-



Приобретенный иммунитет

Гуморальные факторы

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — это высокомолекулярные белковые соединения, образующиеся в результате специфического взаимодействия антигена с антителом.

- ▶ ИК постоянно образуются в организме человека, являясь компонентами эффекторного звена иммунного ответа.
- ▶ В ряде случаев механизмы элиминации ИК не срабатывают и возникают патологические реакции на их образование.
- ▶ Клиническая значимость нарушений в системе ИК определяется их ключевой ролью в патогенезе целого ряда аутоиммунных заболеваний (системные заболевания соединительной ткани, гломерулонефрит, аутоиммунный гепатит, васкулит, рассеянный склероз, цитопении — тромбоцитопения, гранулоцитопения и т.д.).



Приобретенный иммунитет

Клеточные факторы

▶ Т-лимфоциты

- ▶ эффекторные (цитотоксические Т-лимфоциты)
 - ▶ регуляторные клетки (Т-хелперы)
 - ▶ Предшественники Т-клеток для «функционального обучения» поступают из костного мозга в тимус.
 - ▶ Помимо физико-химических и биологических свойств, различные субпопуляции Т-лимфоцитов отличаются присутствием на их наружной мембране антигенных маркеров.
 - ▶ К *рап-Т-клеточным маркерам*, характерным для большинства зрелых Т-лимфоцитов, относят **CD2, CD3, CD5, CD6 и CD7.**
-



Приобретенный иммунитет

Клеточные факторы

▶ Т-лимфоциты

- **CD1** является маркером ранней фазы созревания клеток в тимусе и выявляется на тимоцитах.
 - **CD4** экспрессируется большей частью зрелых Т-лимфоцитов и является рецептором к молекулам HLA II класса.
 - **CD4⁺** Т-клетки функционально характеризуются как *хелперы*.
 - **CD8** выявляется примерно на 1/3 периферических Т-клеток, являясь рецептором к молекулам HLA I класса.
 - **CD8** рецептором обладают *цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры)*.
-



Приобретенный иммунитет

Клеточные факторы

▶ Т-лимфоциты

▶ Т-хелперы (от англ. *helper* — помощник)

- важная составная часть системы адаптивного иммунитета, без которой невозможна трансформация В- лимфоцитов в плазматические клетки и образование антител
- играют регулирующую, усиливающую роль в иммунологических реакциях
- Т-хелперы активируют Т-киллеры, В-лимфоциты, моноциты, натуральные киллерные клетки



Приобретенный иммунитет

Клеточные факторы

▶ Т-лимфоциты

▶ Т-хелперы (от англ. *helper* — помощник)

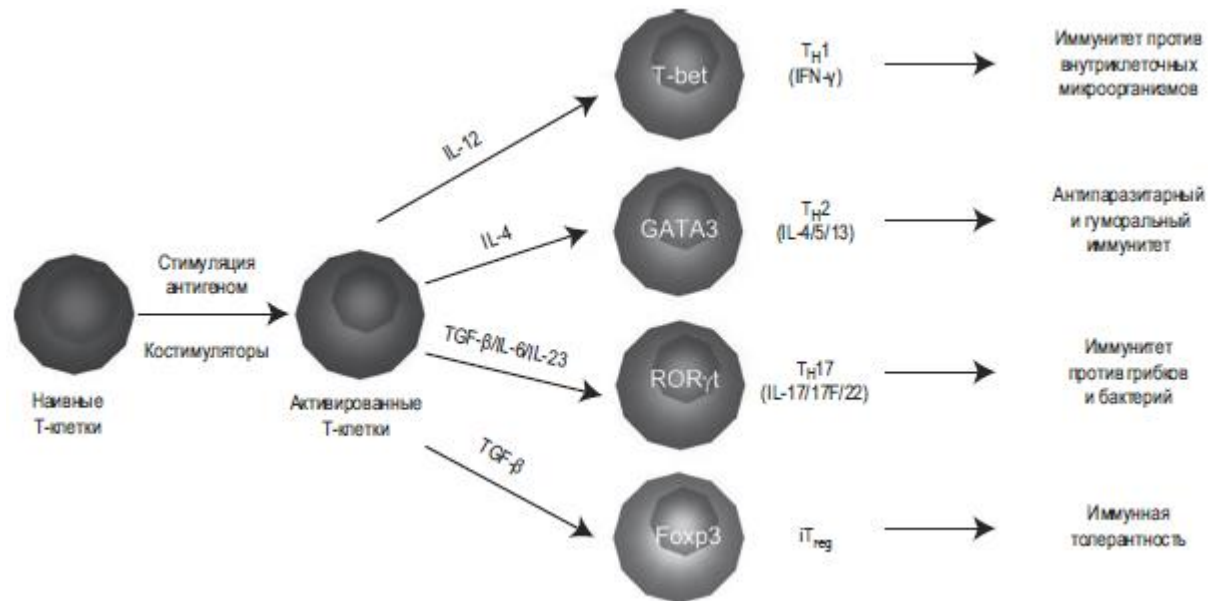
Выделяют несколько подтипов Т-хелперов:

- **Т-хелперы 0 (Th0)** — наивные, недифференцированные Т-хелперы;
- **Т-хелперы 1-го типа (Th1)** — преимущественно способствуют развитию клеточного иммунного ответа, активируя Т-киллеры, основной выделяемый цитокин — ИНФ-γ;
- **Т-хелперы 2-го типа (Th2)** — активируют В-лимфоциты, способствуя развитию гуморального иммунного ответа, продуцируют ИЛ-4, -5, -13;
- **Т-хелперы регуляторные (Treg)** — супрессируют иммунный ответ, секретируют ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста бета;
- **Т-хелперы-17 (Th17)** — в больших количествах продуцируют провоспалительный цитокин IL-17 и участвуют в защите от внеклеточных патогенов, в регуляции противоопухолевого иммунитета; развитии хронического воспаления, аутоиммунной и аллергической патологии.

Приобретенный иммунитет

Клеточные факторы

- ▶ Т-лимфоциты
 - ▶ Т-хелперы



Приобретенный иммунитет

Клеточные факторы

▶ Т-лимфоциты

- ▶ Т-супрессоры цитотоксические (CD8⁺-клетки) лимфоциты
- ▶ подавление кислотоустойчивых бактерий, вирусных инфекций уже после их развития, грибковых инфекций, протозойных инвазий
- ▶ отторжение трансплантата, опухоли.
- ▶ сенсibilизированные CD8⁺-лимфоциты опосредуют контактный аллергический дерматит.



Особенности иммунитета при инфицировании внеклеточными агентами (бактериями)

Стадия формирования иммунитета	Инфекция внеклеточными агентами
Внедрение агента (первые часы)	Фагоцитоз, активация комплемента
Фаза индукции иммунитета (3 сут.)	Местный воспалительный процесс, монокины. Гуморальный иммуногенез
Фаза сформировавшегося иммунитета (3-4 нед.)	Образование специфических антител класса IgM, затем IgG и IgA. Классическая активация комплемента
Сформировавшаяся иммунологическая память	Ускоренное образование высокоафинных IgG-антител при повторном инфицировании



Особенности иммунитета при инфицировании внутриклеточными агентами

Стадия формирования иммунитета	Инфекция внутриклеточными агентами
Внедрение агента (первые часы)	Активация макрофагов
Фаза индукции иммунитета (3 сут.)	Местный воспалительный процесс. Т-независимая активация макрофагов, монокины. Т-клеточный иммуногенез
Фаза сформировавшегося иммунитета (3-4 нед.)	Иммунное воспаление. Сформированные Th1-клетки выделяют ИНФ- γ , активирующий макрофагию Эффективный фагоцитоз.
Сформировавшаяся иммунологическая память	Ускоренное образование ИНФ- γ и активация макрофагов при повторном инфицировании



Особенности иммунитета при инфицировании вирусами

Стадия формирования иммунитета	Инфицирование вирусами
Внедрение агента (первые часы)	Активность NK-клеток
Фаза индукции иммунитета (3 сут.)	ИНФ- α и ИНФ- β , активированные ими NK-клетки, цитотоксический иммуногенез
Фаза сформировавшегося иммунитета (3-4 нед.)	Цитотоксические Т-лимфоциты, армированные макрофаги
Сформировавшаяся иммунологическая память	Ускоренное образование цитотоксических Т-лимфоцитов при повторном инфицировании



Сравнительная характеристика врожденного и адаптивного иммунитета

Врожденный	Приобретенный
Клетки-эффекторы	
Моноциты/макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты, НК-клетки, эозинофилы, тучные клетки, NKT, B1-лимфоциты	Различные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов
Гуморальные факторы	
Комплемент, естественные антитела, катионные противомикробные пептиды, провоспалительные цитокины, интерфероны типа 1, белки острой фазы, белки теплового шока, лектины и др.	Антитела различных изотипов: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD
Распознающие структуры	
Паттерн-распознающие рецепторы (PRR): Toll, NOD, RIG и др. (консервативны, наследственно закреплены) ▶	Т-клеточный рецептор (TCR) В-клеточный рецептор (BCR) (высокоспецифичны, подвергаются рекомбинации, уникальны для каждого клона лимфоцитов, не наследуются)

Сравнительная характеристика врожденного и адаптивного иммунитета

Врожденный	Приобретенный
Время для осуществления реакции на антиген	
Клетки готовы к ответу, требуется только распознавание (минуты, часы)	Требуется значительное время для подготовки иммунного ответа (7-10 дней)
Иммунная память	
Отсутствует	Формируется
Основные функции	
Распознавание патогенов, прямое противомикробное действие, поддержание микробиоценоза, развитие воспаления, индукция адаптивного иммунитета и др.	Развитие иммунного ответа клеточного или гуморального типа, формирование иммунной памяти, иммунной толерантности и др.



Рекомендуемая литература:

1. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
 2. Аллергология и иммунология [Электронный ресурс] : нац. рук. / гл. ред. Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 656 с.
 3. Москалев, А. В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии [Электронный ресурс] : учеб. пособие / А. В. Москалев, В. Б. Сбойчаков, А. С. Рудой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
 4. Микробиология, вирусология и иммунология. Руководство к лабораторным занятиям [Электронный ресурс] : учеб. пособие / ред. В. Б. Сбойчаков, М. М. Карапац. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014.
 5. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. / ред. В. В. Зверев, М. Н. Бойченко. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 1. - 448 с.
 6. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. / ред. В. В. Зверев, М. Н. Бойченко. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Т. 2. - 480 с.
 7. Образовательный портал по иммунологии (<http://immuninfo.ru/>)
 8. Книги по аллергологии и иммунологии (<http://meduniver.com/Medical/Book/2.html>)
 9. Учебник по иммунологии (<http://www.immunologyclinic.com/>)
-



Благодарю за внимание!

