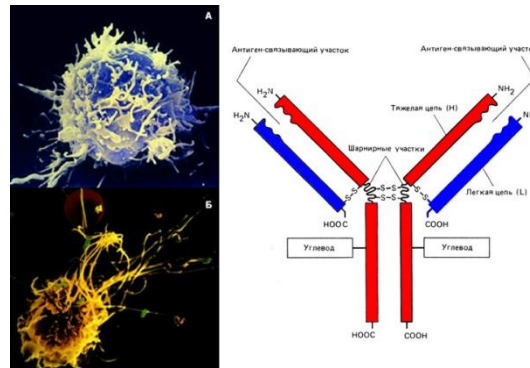


ИММУНИТЕТ

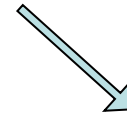
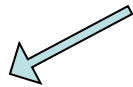
- Особое биологическое свойство макроорганизма, предназначенное для защиты от генетически чужеродных факторов



Иммунитет

Классификация

ПО ПРИРОДЕ



**Врожденный
Видовой
Наследственный
(неспецифические факторы
защиты)**

**Приобретенный,
адаптивный**

Иммунитет

Классификация

По способу формирования

Пассивный

Активный

В зависимости от

механизма

Гуморальный

Клеточный

По происхождению

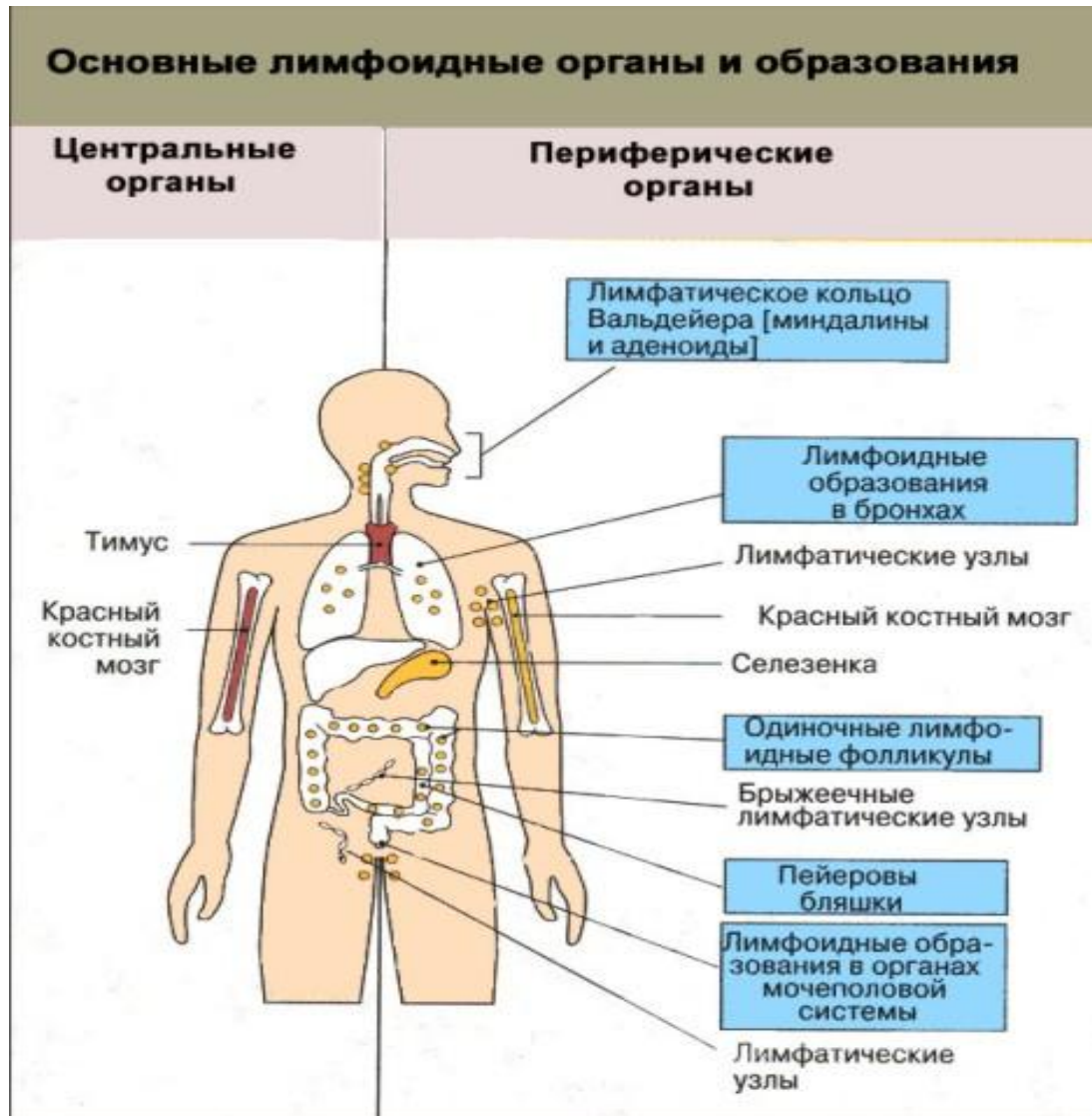
Естественный

Искусственный

Органы иммунитета

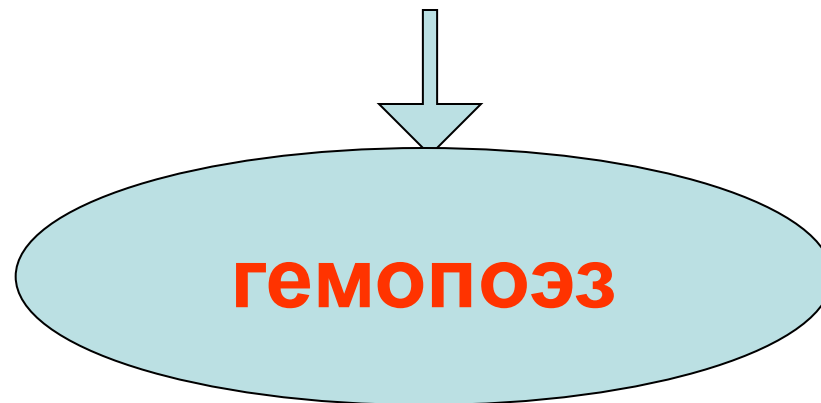
- Не являются анатомические единой обособленной структурой, состоят из совокупности лимфатических образований

Органы иммунитета



Центральные органы иммунной системы Костный мозг

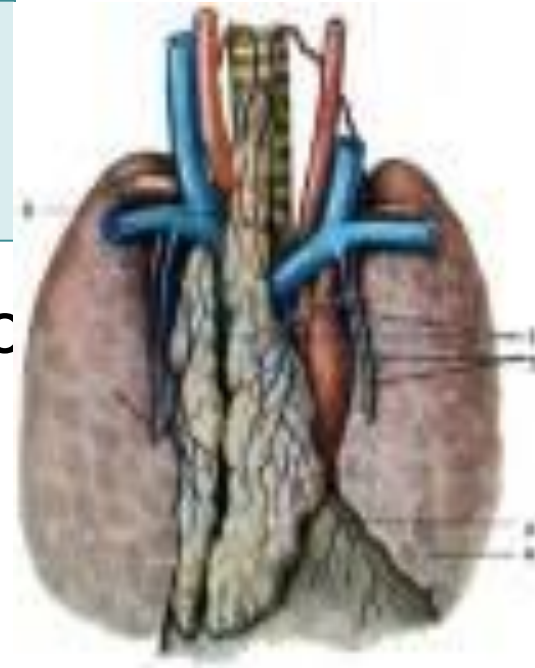
- В костном мозге образуются и непрерывно поддерживаются популяции предшественников кроветворных клеток и клеток иммунной системы



Центральные органы иммунной системы

Тимус

- 2 доли (корковое и мозговое вещество)
- Роль тимуса была установлена в 1961 г. Дж. Миллером
- Wasting-синдром («опустошение») – при искусственном удалении тимуса: истощение, выпадение шерсти у мышей, диарея, дерматиты, снижение иммунитета



ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ ТИМУСОМ

- Функция – участие в дифференцировке timoцитов, благодаря факторам:
- Тимозины
- Тиопоэтины
- СТФ (сывороточный тимический фактор)
- Тимус гуморальный фактор γ_2 (ТГФ)
- Тимусный гормон

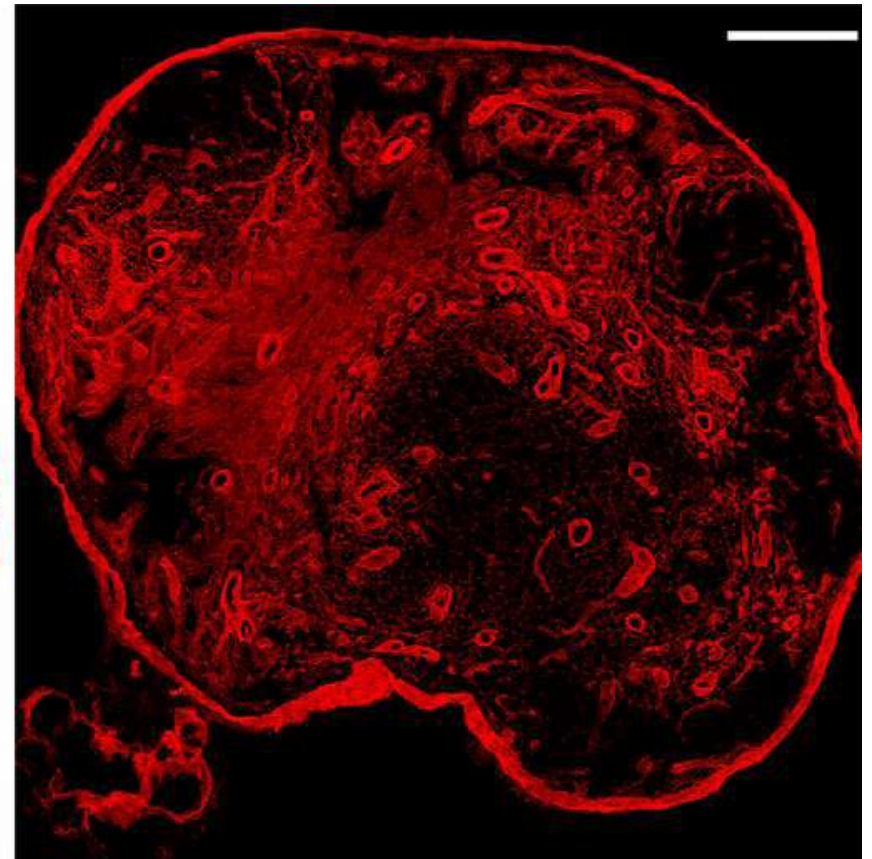
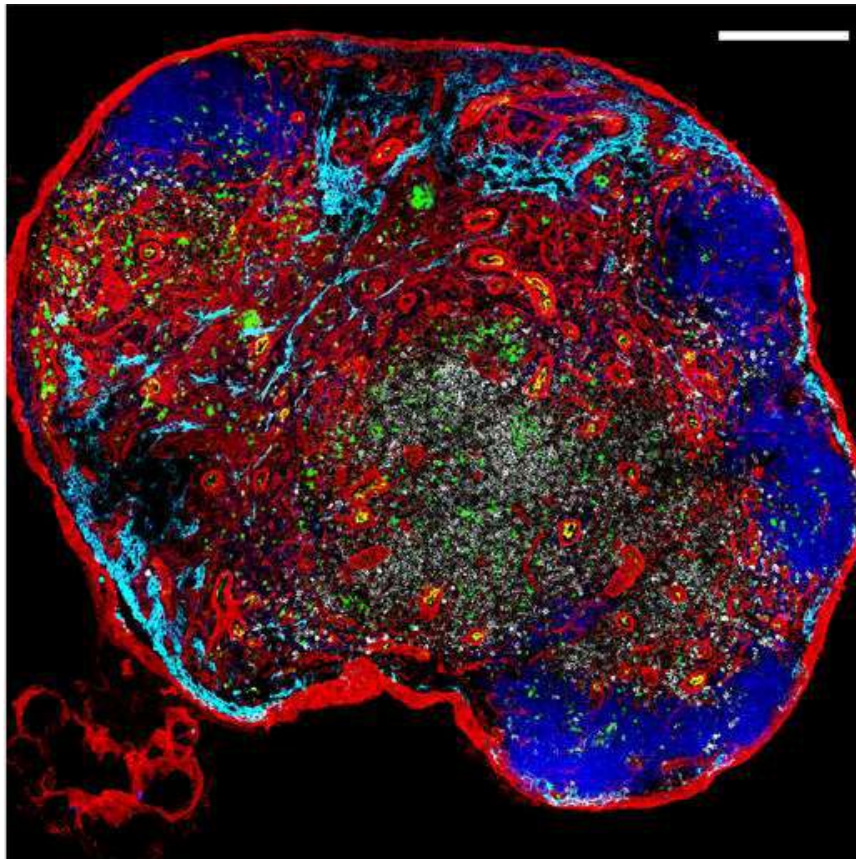
Центральные органы иммунной системы

- Сумка Фабрициуса (у птиц), аналог у человека – эмбриональная печень, хирургическое удаление приводит к нарушению образования АТ
- Эмбриональная печень (ответственна за образование АТ?)

Периферические органы иммунитета

- Селезенка
- Все лимфоидные образования
- Основная функция – ИММУНОГЕНЕЗ,
то есть участие в окончательной
дифференцировке
иммунокомпетентных клеток

АРХИТЕКТУРА ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА



T cells

B cells

Dendritic cells

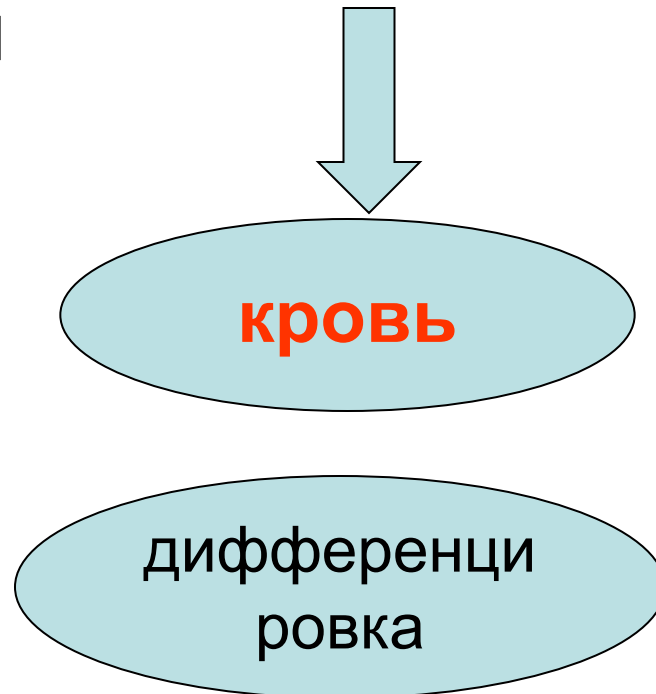
Lymphatics

HEV

Stroma

Клетки иммунной системы

- Стволовые кроветворные клетки полипотентные, регуляция поступления в кровь гипоталамо-гипофизарной системой

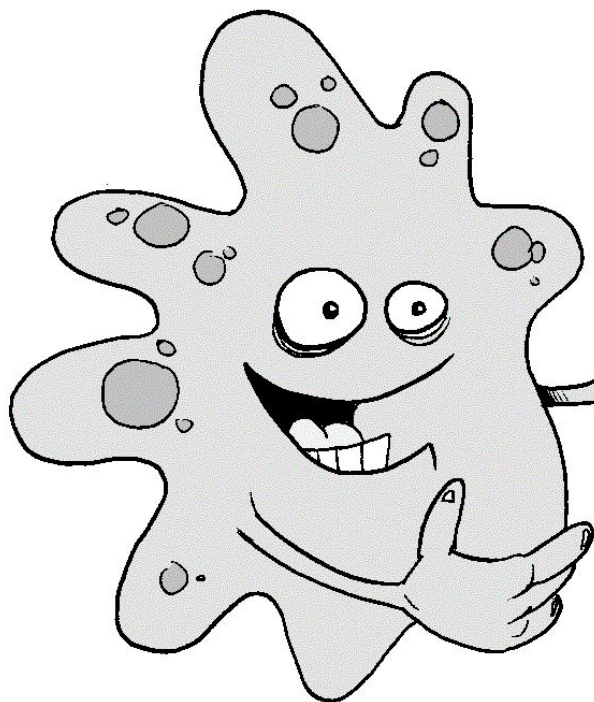


T-лимфоциты

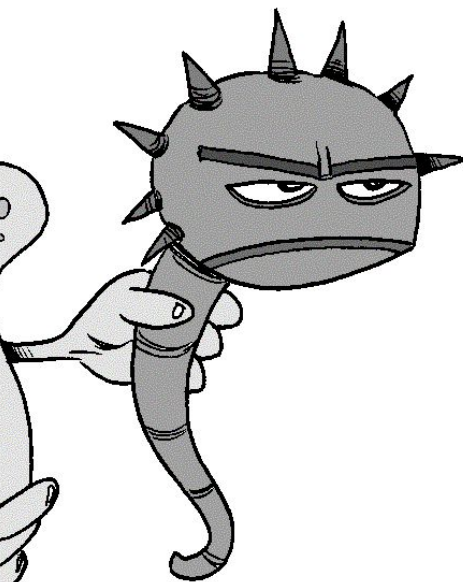
- **CD3 (cluster differentiation)**
- **Рецепторы T-клеток не распознают свободно циркулирующие аг**
- **АГ должны быть представлены макрофагами совместно с АГ гистосовместимости (HLA, MHC)**
- **Каждый T-лимфоцит имеет только один TCR и может взаимодействовать только с одним АГ.**

Th-лимфоциты

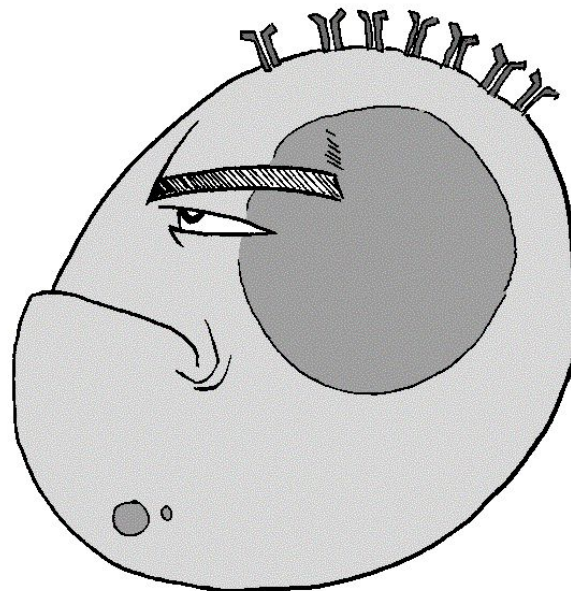
- T-h (Th0, Th1, Th2, Th3)
- CD3 CD4
- Взаимодействуют с макрофагами, представляющими АГ
- Продуцируют цитокины, усиливающие клеточный и гуморальный иммунный ответ



**Célula Apresentadora
de Antígeno**



Antígeno



Linfócito T

Robson Lima
14/4/2005

Th0 (CD45RA)

- «наивные» или недифференцированные Th (до встречи с АГ)
- Могут в дальнейшем дифференцироваться в **Th1, Th2, Th3** или **Treg**
- Продуцируют ИЛ-2,4

Th1

- Th0 дифференцируется в Th1 при контакте с крупнокорпускулярным АГ, представленным макрофагом
- Индуцирует клеточный иммунный ответ
- Посредством цитокинов стимулируют врожденный клеточный иммунитет
- Продуцирует ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО, ИНФ

Th2

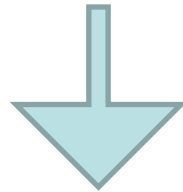
- Th0 дифференцируется в Th2 при контакте с низкомолекулярным АГ, представленным макрофагом
- Индуцирует гуморальный иммунный ответ
- Стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лф
- Продуцирует ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6

Регуляторные Т-лимфоциты

- Основная функция регуляторных Т-клеток направлена:
- **на контроль** иммунного ответа и, преимущественное,
- **на подавление** избыточной активности иммунных процессов

Два варианта регуляторных Т-клеток

- 1 ТИП - Естественные (natural), спонтанно развивающиеся в тимусе



T_{REG}

Два варианта регуляторных Т-клеток

- 2 ТИП – адаптивные или Th3
- Th3 продуцируют интерлейкин-4, интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста β .
- Ингибируют процессы воспаления и аллергии
- в основном подавляют активность Th1, Th2

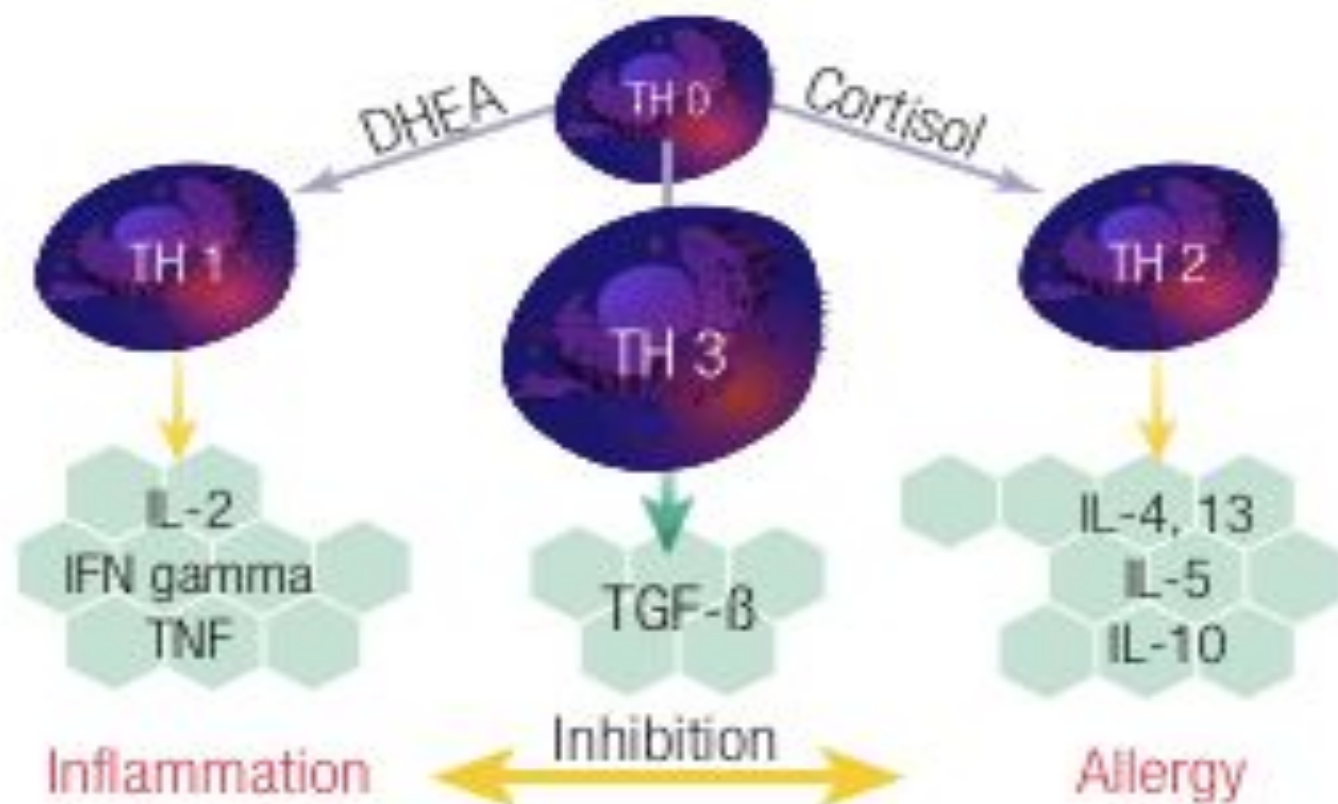
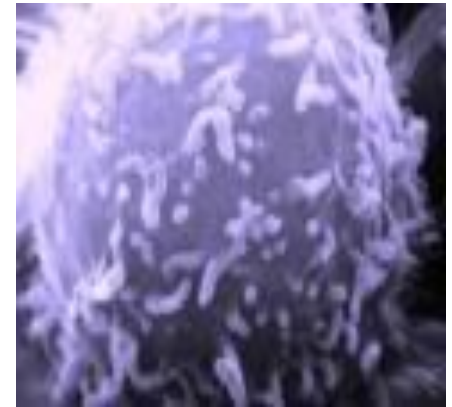


Fig. 2: TH1/TH2 balance.

T-17 лимфоциты

- Лимфоциты T-17 секретируют интерлейкин-17
- Основной элемент противогрибковой и антибактериальной барьерной функции слизистых оболочек.
- Лимфоциты T-17 играют важную роль в активации нейтрофилов, переключении классов иммуноглобулинов.
- Значительно снижены при ВИЧ



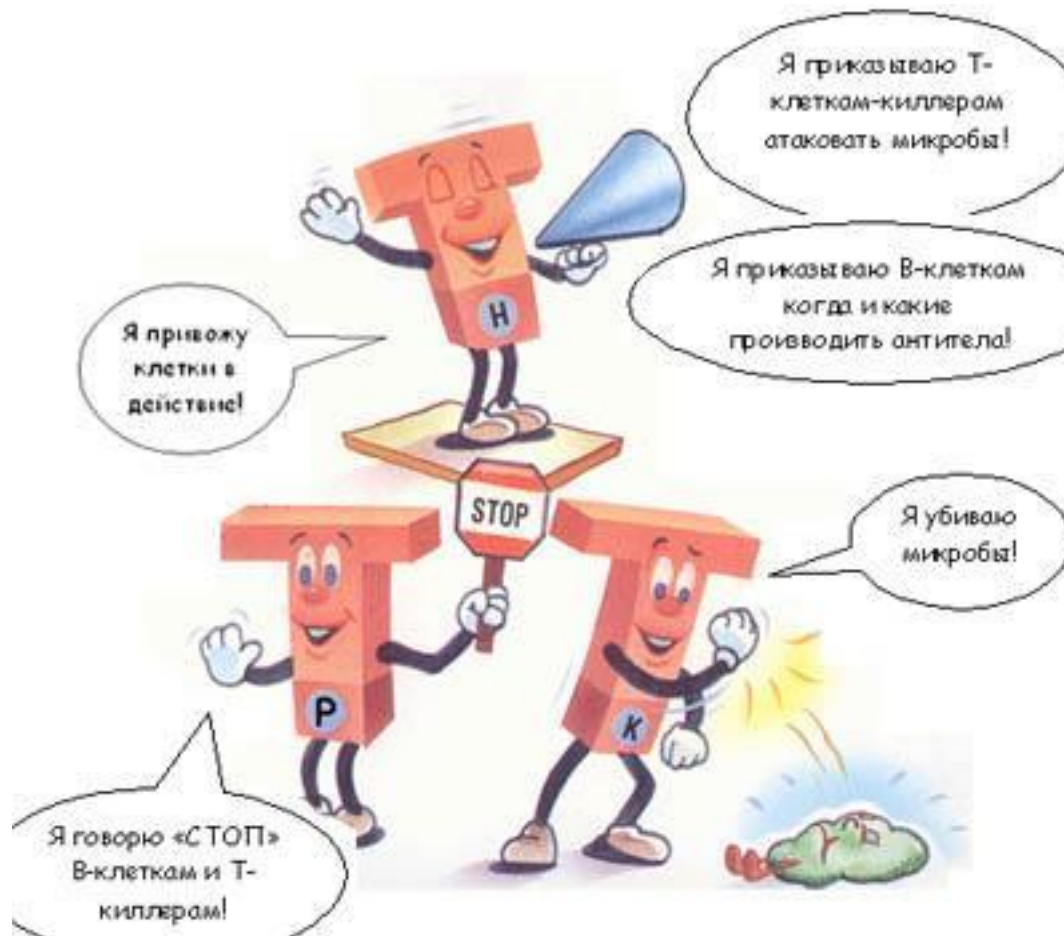
Тк (CD8)

- Цитотоксические Т-лимфоциты
- Обладают прямым разрушающим действием в отношении корпускулярных АГ (инфицированных клеток, бактерий, клеток опухолей, трансплантата)
- Механизм – гранзим-перфориновый

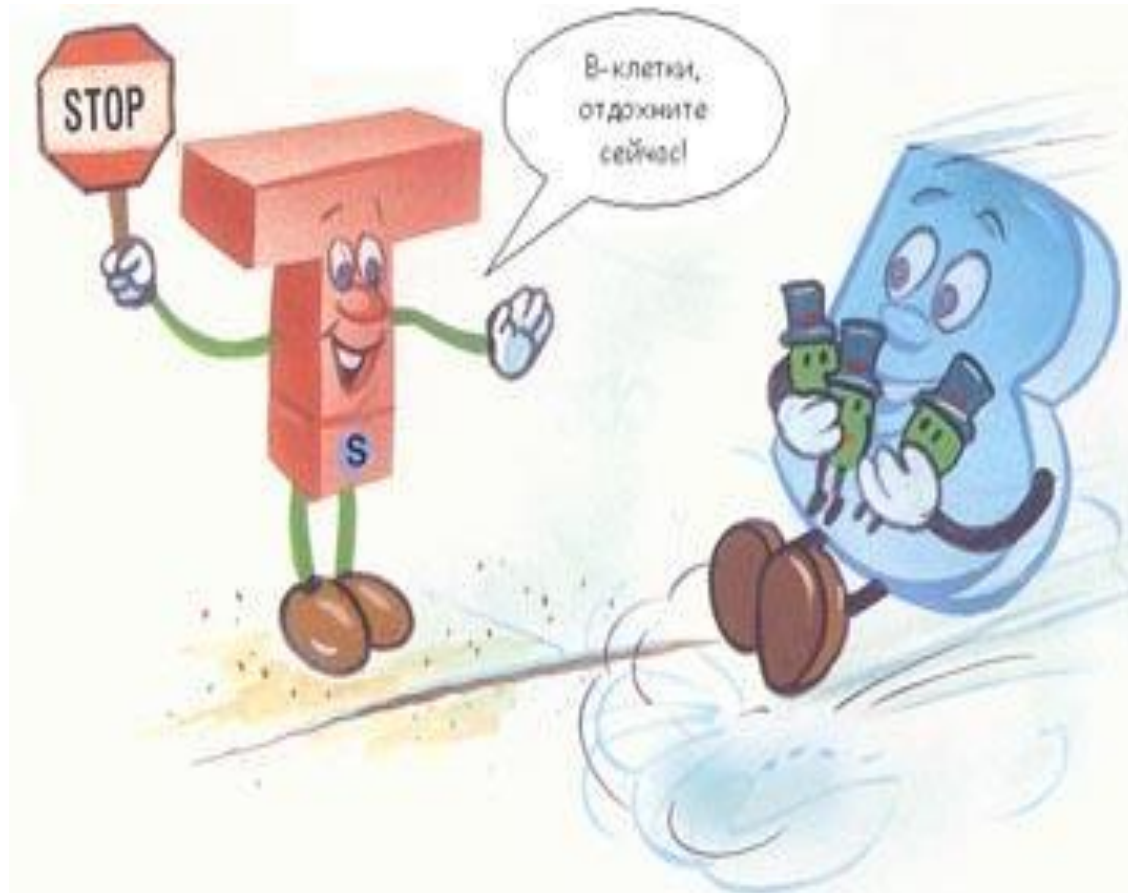
T-клетки памяти (CD45RO)

- Долгоживущие рециркулирующие малые лимфоциты, при повторном попадании АГ приводят к развитию быстрого клеточного ответа

T-лимфоциты



T-лимфоциты



Таким образом, ОСНОВНЫЕ КОМПАРТМЕНТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ

НАИВНЫЕ ПОКОЯЩИЕСЯ Т-КЛЕТКИ

Гомеостаз Т-клеток поддерживается за счет сбалансированности Т-лимфопоэза и гибели клеток, а также гомеостатической пролиферации

АКТИВИРОВАННЫЕ И ЭФФЕКТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ

Появляются в ответ на антигенные стимулы и исчезают после завершения иммунного ответа. Механизмы, обеспечивающие постоянство их числа, отсутствуют

Т-КЛЕТКИ ПАМЯТИ

Формируются при иммунном ответе и регенерации лимфоидной ткани. Их численность подвержена гомеостатическому контролю

В-лимфоциты (CD19, CD20)

2 стадии в созревании:

- 1) АГ-независимая – в центральных органах
- 2) АГ-зависимая – наступает после контакта с антигеном

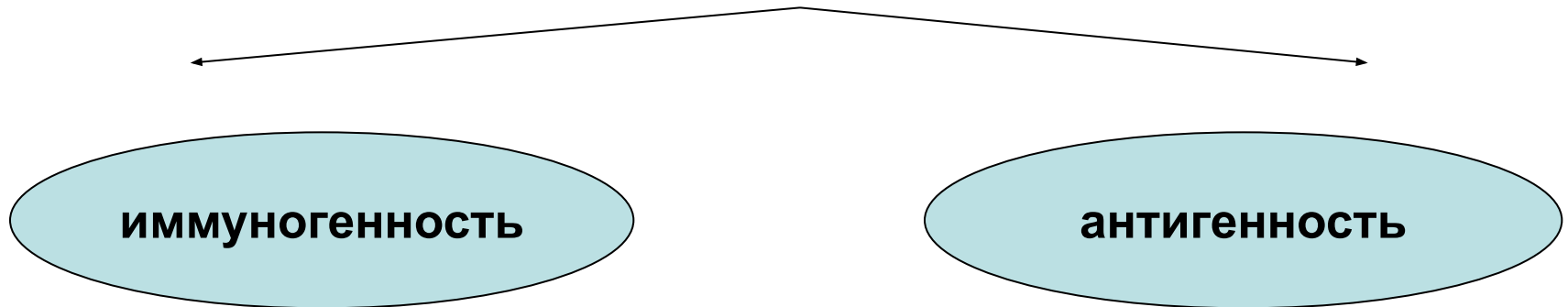
В-лимфоциты

- **Пре-В-лимфоцит**
- **В-лимфоцит (G_0)**
- **АОК (плазмоцит)**
- **В-клетки памяти**

Антиген

- Любое вещество, несущее **генетически чужеродную информацию** и при введении в организм вызывающее **развитие иммунных реакций**

2 основных свойства АГ



Антиген (классификация)

- Полноценные и неполноценные

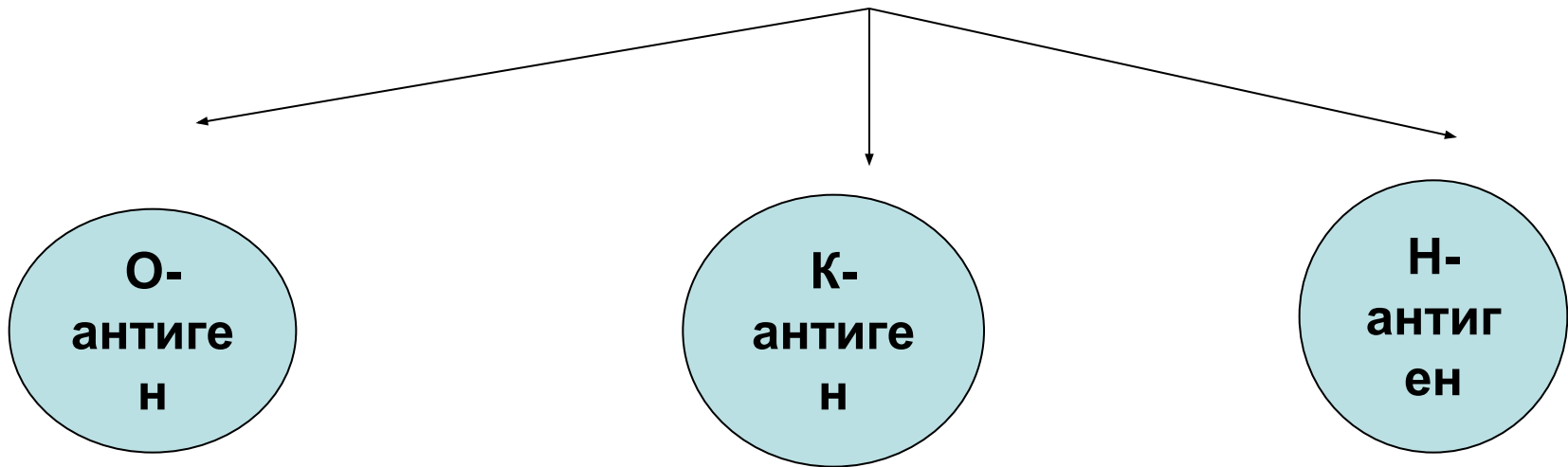
Гаптен

(альбумины, глобулины, синтетические полипептиды)

Антиген (классификация)

- Экзогенные и эндогенные
- Корпускулярные и растворимые
- Суперантиген

Антигены бактерий

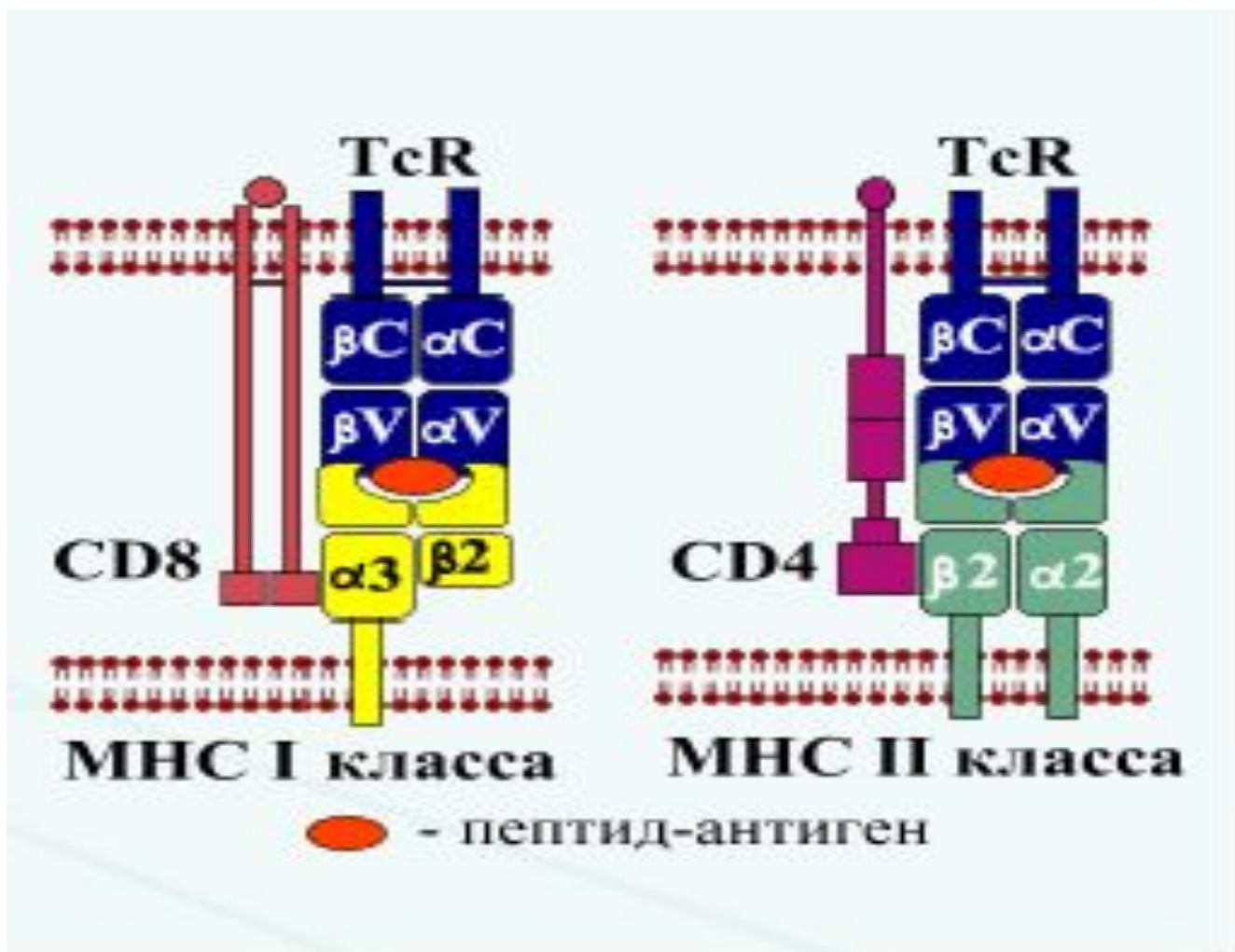


Антигены ГКГС (HLA –системы, MHC)

1 класс – на поверхности всех клеток, в разной концентрации на разных тканях
(АГ I класса ГКГС)

2 класс – представлены на поверхности макрофагов, Т и В лимфоцитов
(АГ II класса ГКГС)

Антигены ГКГС (HLA –системы, MHC)



Антитела (иммуноглобулины, Ig)

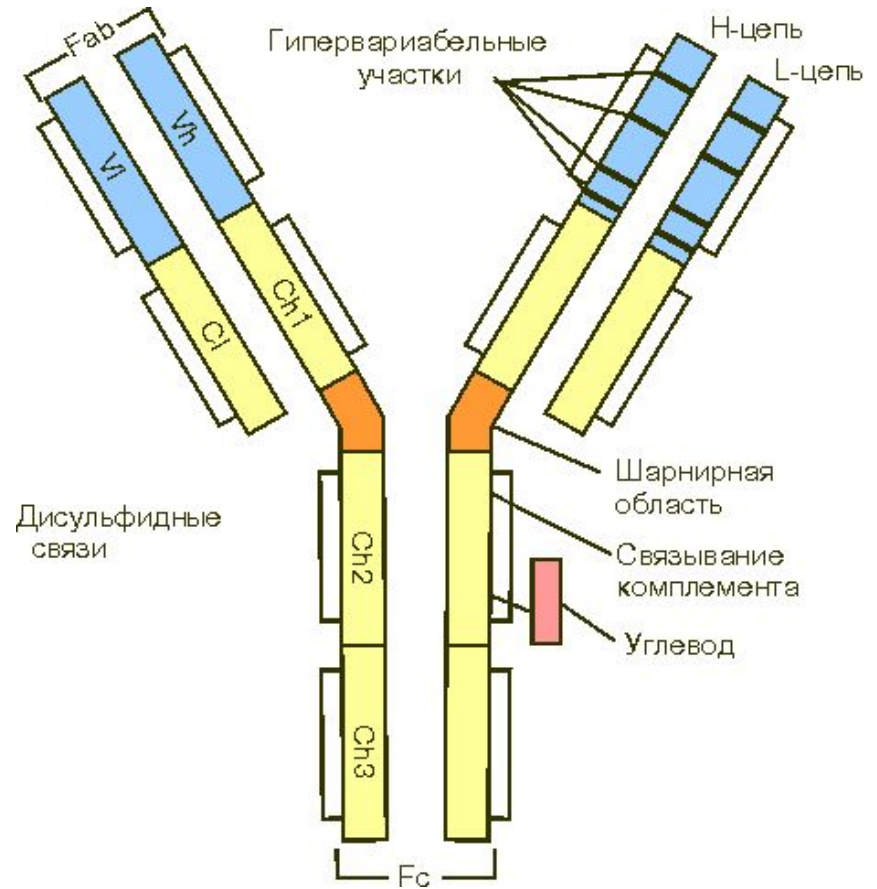
Мономерное Ат состоит:

2 Н цепи (5 типов: α γ μ ϵ δ)

2 L-цепи (2 типа: κ λ)

Fc –конец образован двумя Н-цепями

Fab –концы
вариабельные, АГ
специфичные,
образованы Н и L
цепями



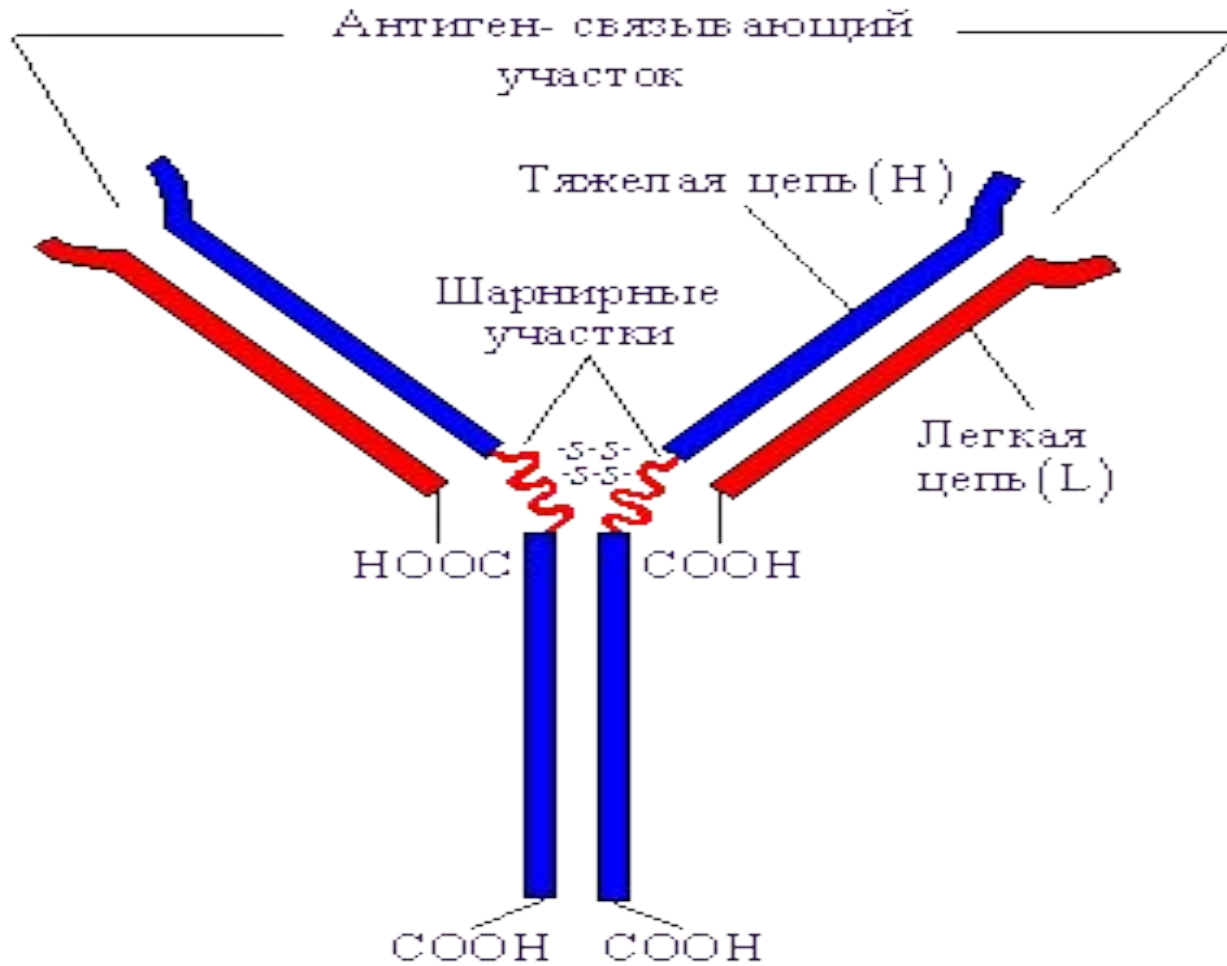
Иммуноглобулины присутствуют в ТРЕХ формах:

РАСТВОРИМАЯ – в крови и других
биологических жидкостях

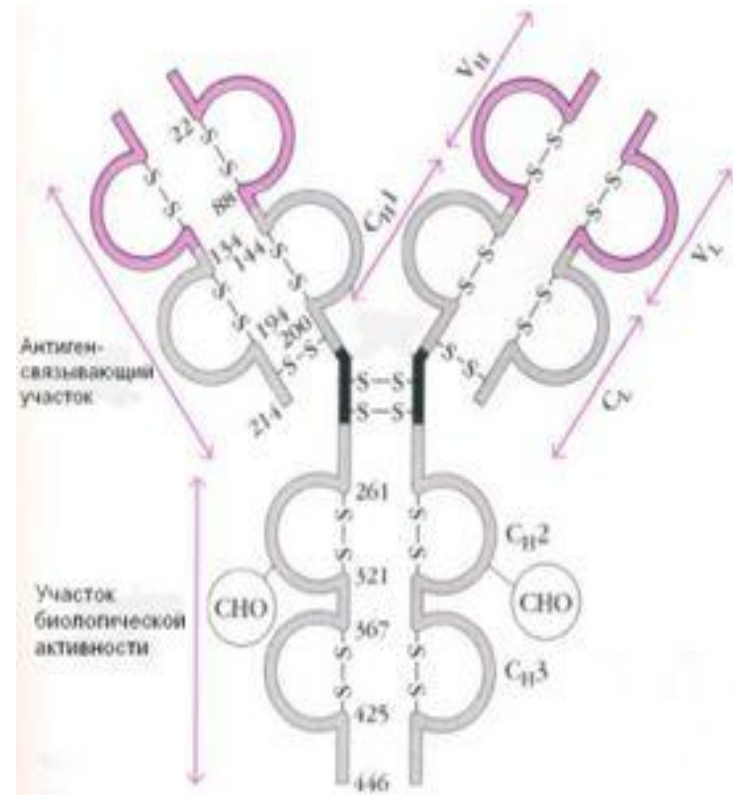
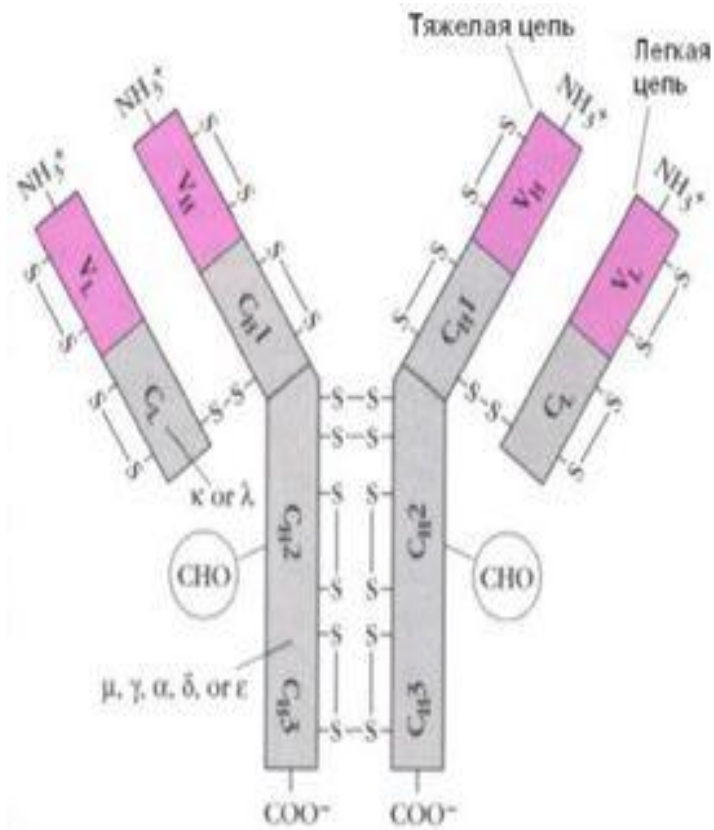
ТРАНСМЕМБРАННАЯ – на мембране В-
лимфоцита

СВЯЗАННАЯ - с клетками через Fab
фрагмент

Антитела (иммуноглобулины)



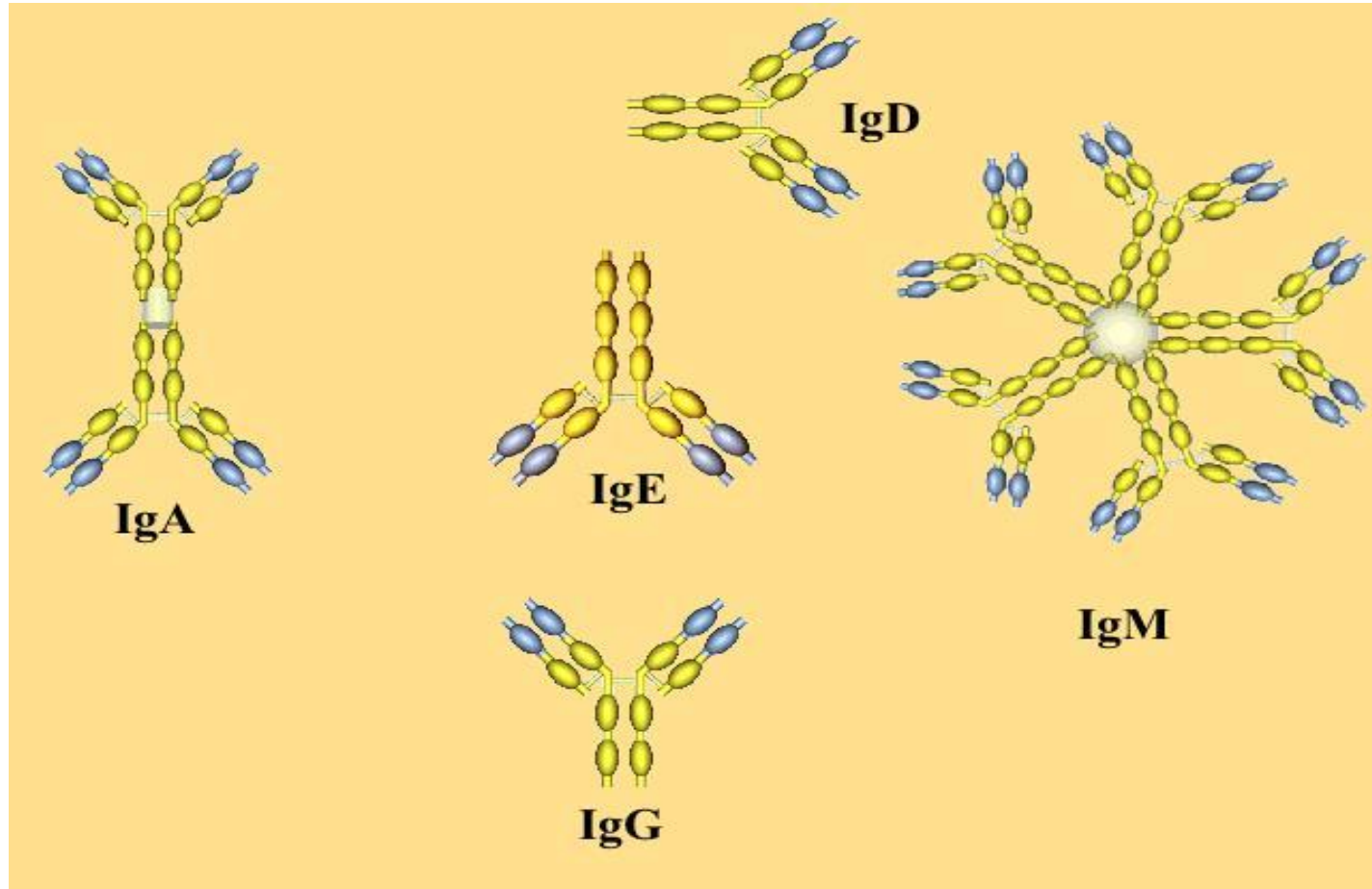
Антитела (иммуноглобулины)



Основную массу сывороточных Ig составляет:

- IgG (70-80%)
- на долю IgA приходится 10-15%,
- IgM - 5-10%,
- IgE и IgD - около 0,2%.

Классы иммуноглобулинов

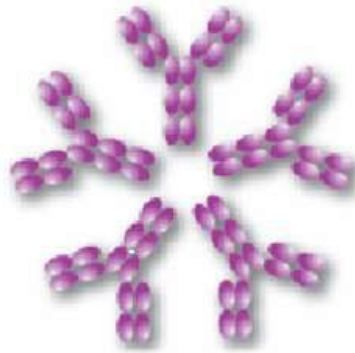


IgG 1-4

- Мономер
- Способен преодолевать транспланцентарный барьер
- Образует комплексы с бактериями
- Активирует систему комплемента по клас. пути (+АГ)

Иммуноглобулин М

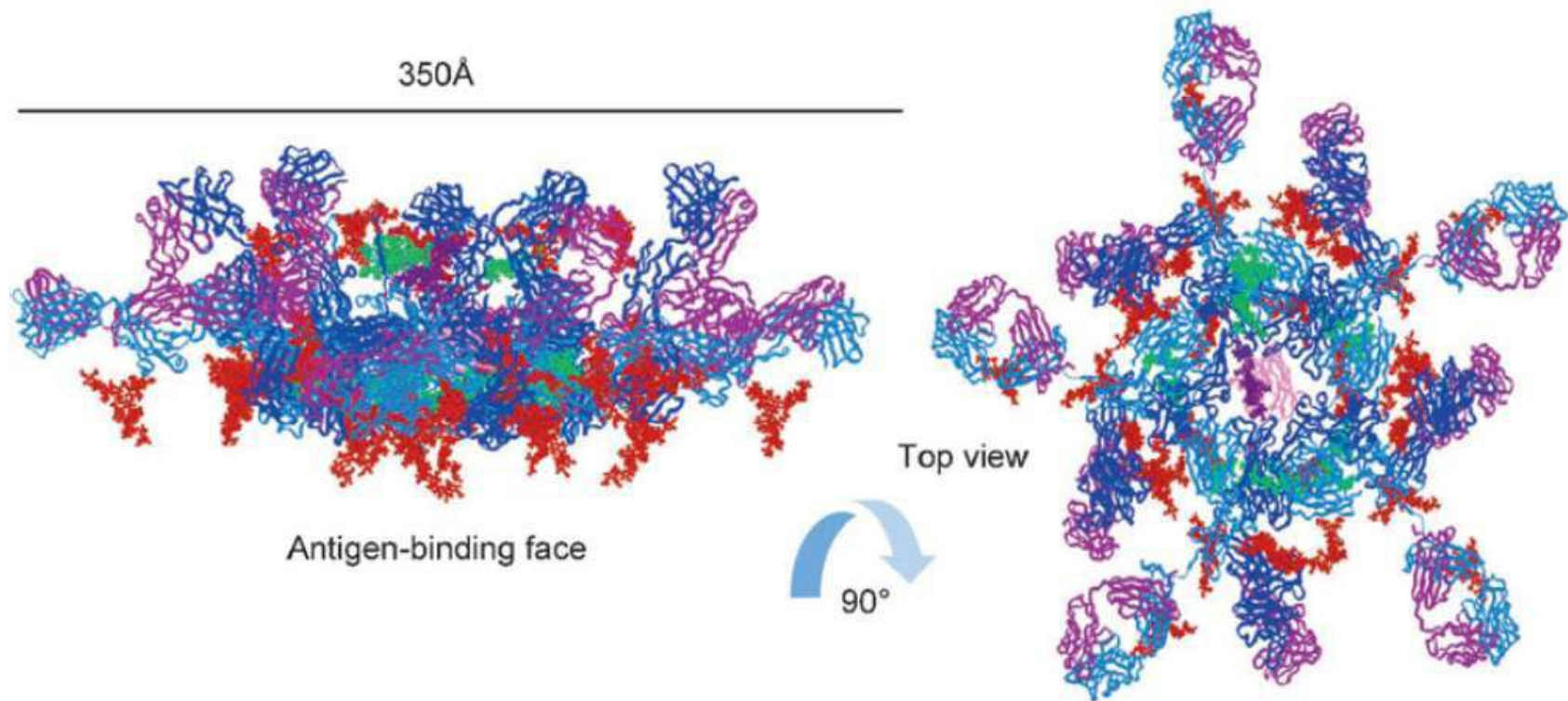
**10 Fab –
участков
для связывания
антигена
Сила
агглютинации
увеличивается в
100 раз**



**5 Fc – участков для
выполнения
биологических
функций
Активация
комплемента
усиливается в 400
раз
Фагоцитоз
возрастает в 100
раз**

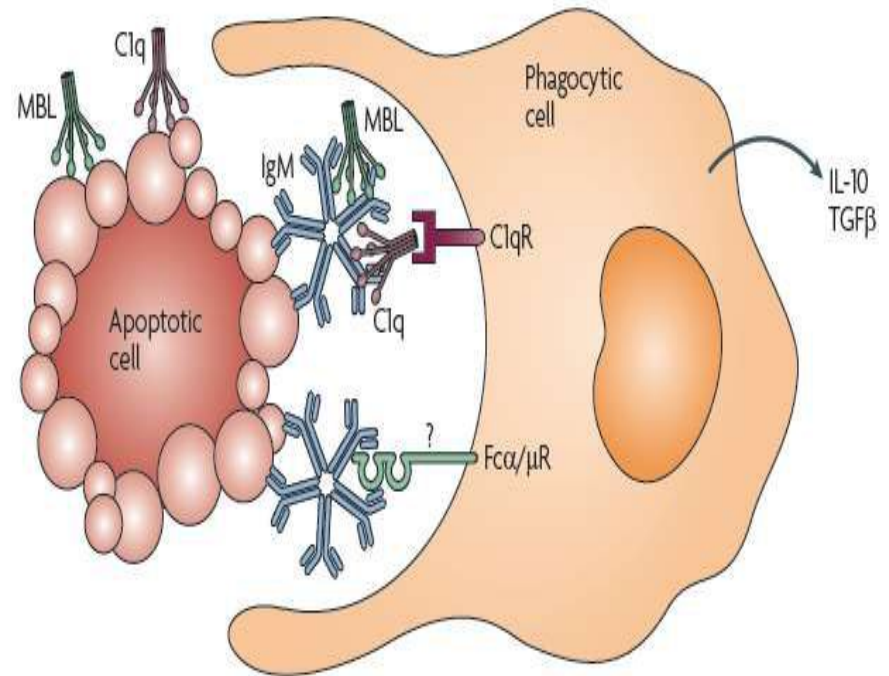
**УЛУЧШЕННАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ БАКТЕРИЙ
ЭФФЕКТИВНАЯ НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ ТОКСИНОВ**

Модель пространственной структуры IgM

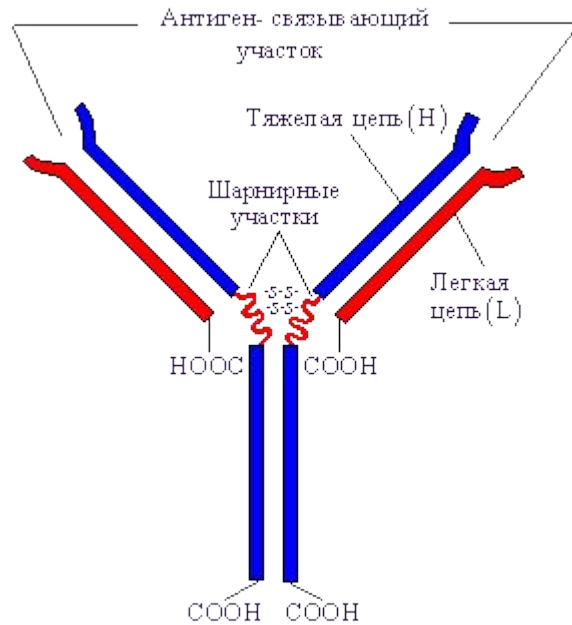


Функции IgM

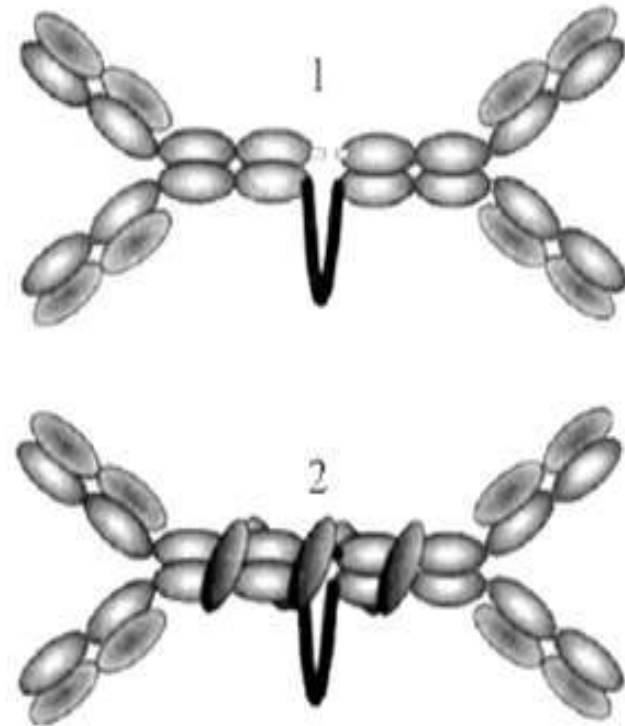
- Защитная (лизис и фагоцитоз бактерий)
- Регуляторная (усиление иммунного ответа)
- Поддержание толерантности
- Гомеостатическая (клиренс апоптотических клеток)
- первичный ответ



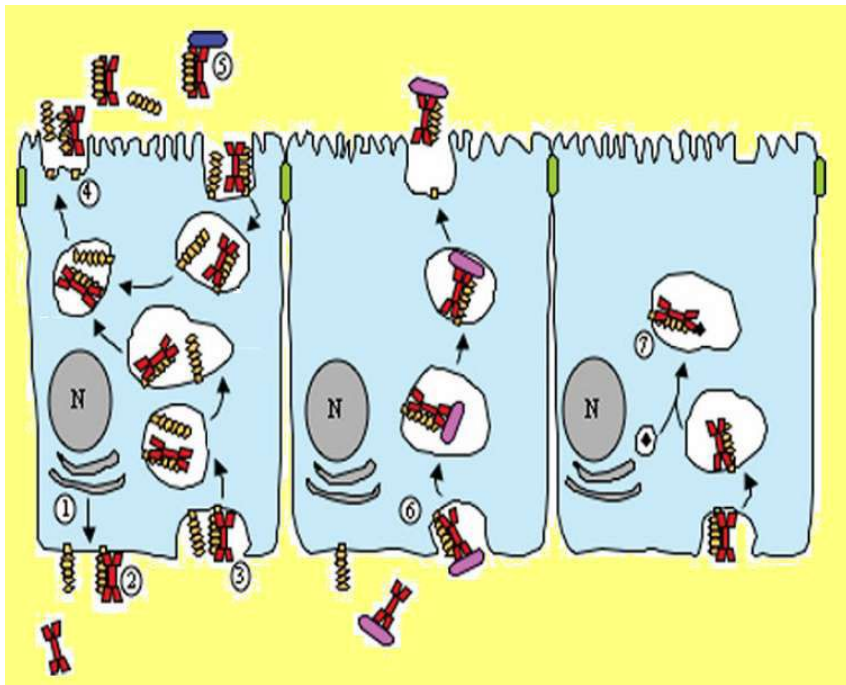
IgA – мономер



sIgA -димер



ФУНКЦИИ sIgA



- Нейтрализация вирусов и токсинов вне клетки
- Иммунная экскреция АГ
- Внутриклеточная локализация вирусов
- Защита слизистых

IgE1,2

- **Мономер**
- **Участвует в защите слизистых**
- **Играет патологическую роль при аллергических реакциях немедленного типа**

Иммуноглобулин D

- существует в виде мономерного антитела
- Концентрация его в сыворотке крови 0,03—0,04 г/л.
- IgD в качестве рецептора присутствует на поверхности В-лимфоцитов.
- Участвует в противовирусной и противобактериальной защите

абзимы

- Antibody (АВ)+enzyme=abzyme
- Антитела с ферментативной функцией на Fab участках
- Формы активности: фосфатазная, протеазная, ДНК-азная
- Роль при патологии (нейродегенеративные расстройства, миопатии)

Взаимодействие клеток в ИММУННОМ ОТВЕТЕ

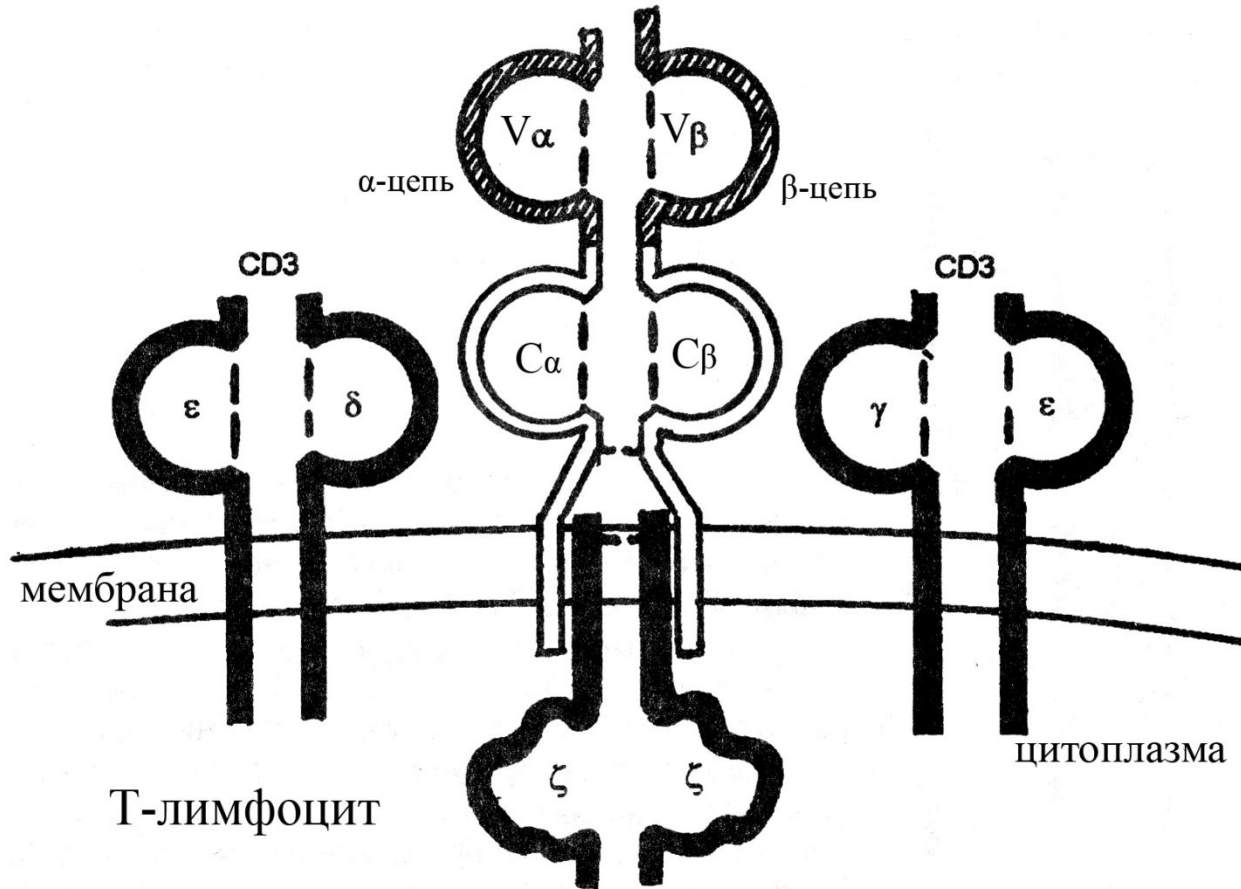
- Прямые взаимодействия – через рецепторы
- Опосредованные взаимодействия – через продуцируемые вещества, иммуноцитокнины

Т-клеточный рецептор (TCR): 2 типа – $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$

- TCR – сложная многокомпонентная структура, состоящая из двух полипептидных цепей, соединенных дисульфидной связью (воспринимают сигнал от макрофага)
- В комплекс входят две структуры – ко-рецепторы - CD3 (передают сигнал в клетку)

Т-клеточный рецептор (TCR): 2 типа – $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$

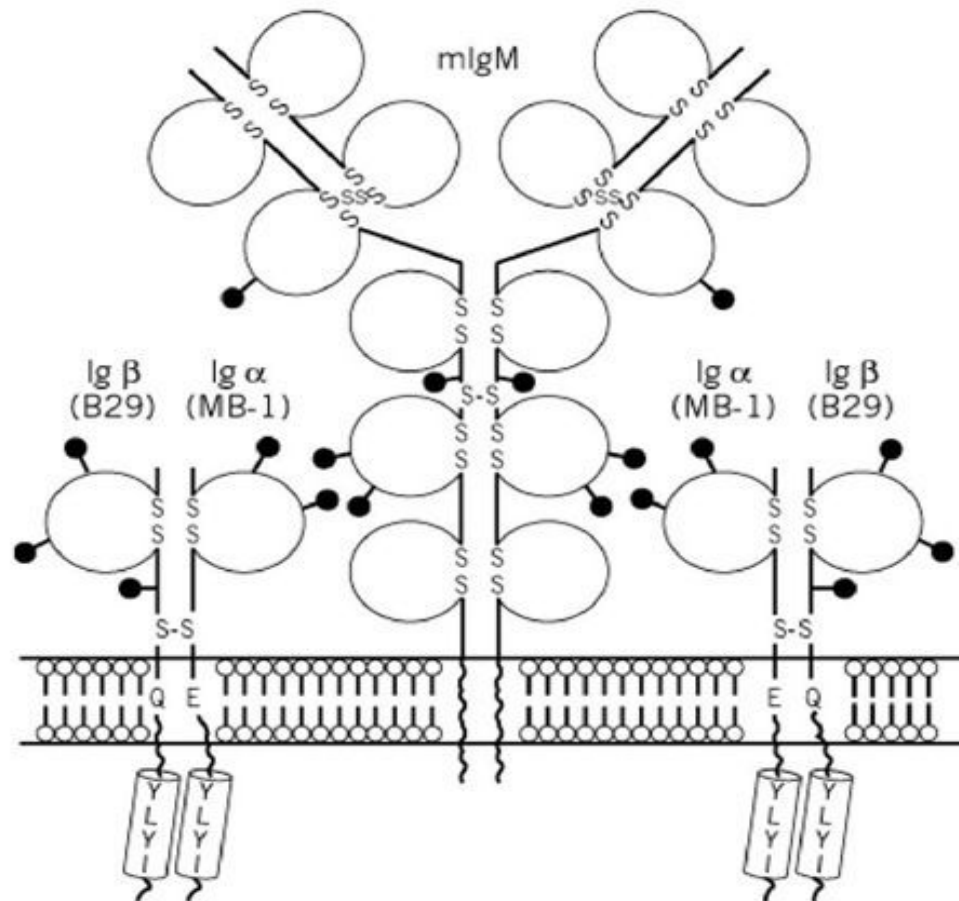
антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцита



В-клеточный рецептор

- Внеклеточная часть схожа с мономером IgM
- Ко-рецепторы - $Ig\alpha$ и $Ig\beta$

В-клеточный рецептор



Опосредованные механизмы взаимодействия

- Иммуноцитокнины – медиаторы иммунной системы, белки и гликопротеиды, оказывают регуляторное воздействие на разные органы и ткани.

Группы цитокинов (ИЛ-1-ИЛ-34)

- **Интерлейкины (ИЛ)** – ИЛ-1 α и ИЛ-1 β
ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12
провоспалительные

ИЛ-4

ИЛ-10

противовоспалительные

интерфероны

- Противовирусные цитокины:
- ИНФ 1 типа – α, β
- ИНФ 2 типа - γ



Факторы некроза опухоли

- ФНО α
- ФНО β

Активируют
цитотоксические
реакции,
воспаление

Таблица 1. Биологические эффекты ФНО- α

Эффект	
Клетки сосудистого эндотелия	<ul style="list-style-type: none"> • Усиление экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) посредством активации NF-κB • Стимуляция ангиогенеза • Нарушение антикоагулянтной активности (стимуляция синтеза тканевого фактора, подавление синтеза тромбомодулина)
Лимфоциты	<ul style="list-style-type: none"> • Развитие лимфоидной ткани, модификация CD 44 и способности связываться с лигандом
Дендритные клетки	<ul style="list-style-type: none"> • Способствует созреванию клеток и их миграции из нелимфоидных органов во вторичные лимфоцитные органы
Нейтрофилы	<ul style="list-style-type: none"> • Активация
Тромбоциты	<ul style="list-style-type: none"> • Активация
Фибробласты	<ul style="list-style-type: none"> • Пролиферация
Синовиоциты	<ul style="list-style-type: none"> • Пролиферация
Провоспалительные цитокины	<ul style="list-style-type: none"> • Индукция синтеза ИЛ-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора
Провоспалительные хемокины	<ul style="list-style-type: none"> • Индукция синтеза RANTES, ИЛ-8, MIP-1α, MCP-1
Другие провоспалительные медиаторы	<ul style="list-style-type: none"> • Индукция синтеза ПГЕ2 посредством активации ЦОГ-2, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, оксида азота и реактивных форм кислорода
Металлопротеиназы	<ul style="list-style-type: none"> • Индукция синтеза коллагеназы, желатиназы, стромелизина
Другие эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Усиление боли • Индукция кахексии • Индукция лихорадки • Мобилизация кальция из костей • Модуляция апоптоза

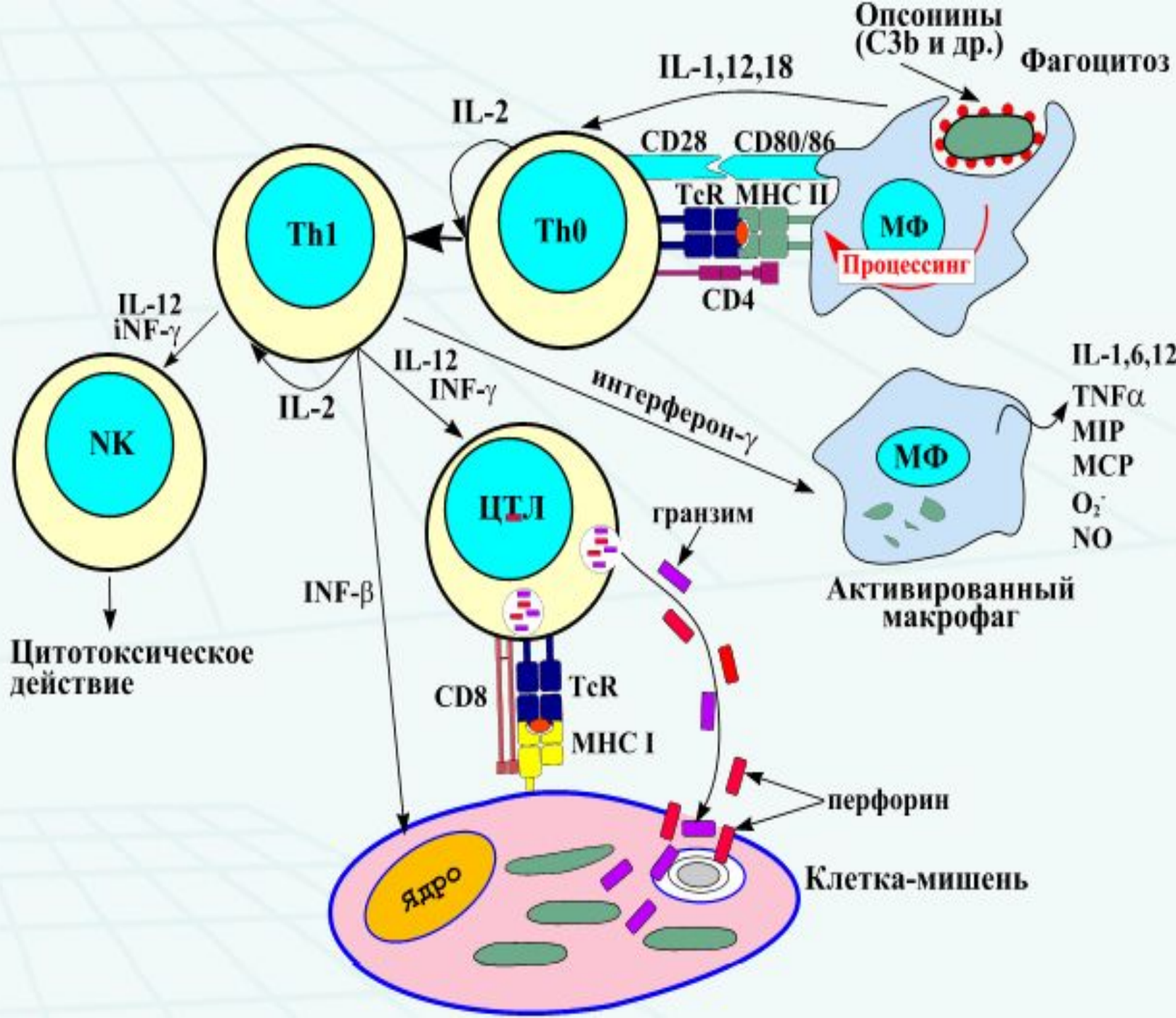
Ростовые факторы

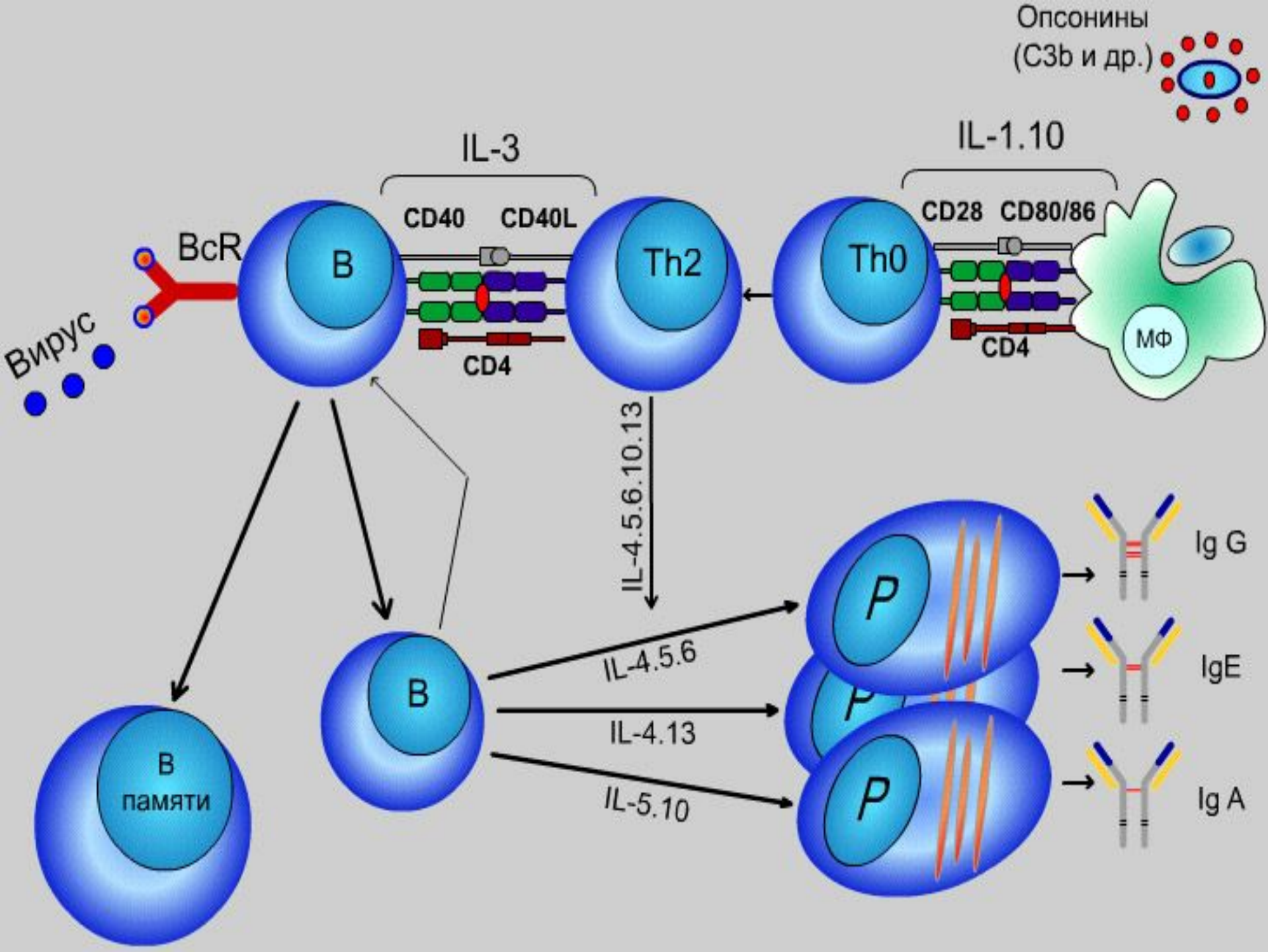
- ГМ-КСФ
- Г-КСФ
- М-КСФ
- ТФР



Этапы взаимодействия клеток в иммунном ответе

1. Представление АГ макрофагом
2. Связывание с Th0
3. Дифференцировка Th0 в зависимости от вида АГ в Th1 или Th2
4. Активация клеточного (через Th1) или гуморального (через Th2) иммунитета

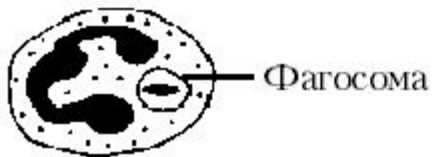
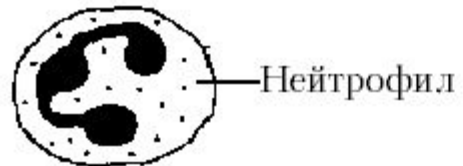




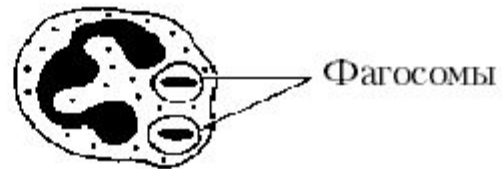
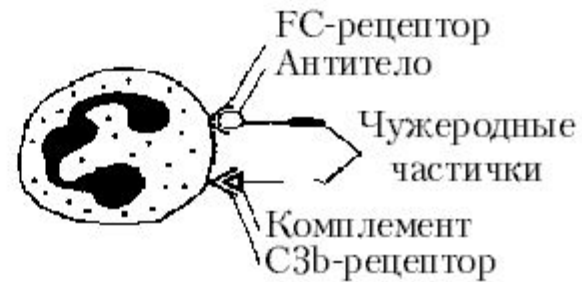
Влияние АТ на активность неспецифических факторов резистентности

- Участие в активации комплемента (классический путь)
- Опсоно-фагоцитарная реакция
- Участие в реакциях лизиса К-клеток (лизируют клетку-мишень только при связывании с Ig через Fc рецептор)

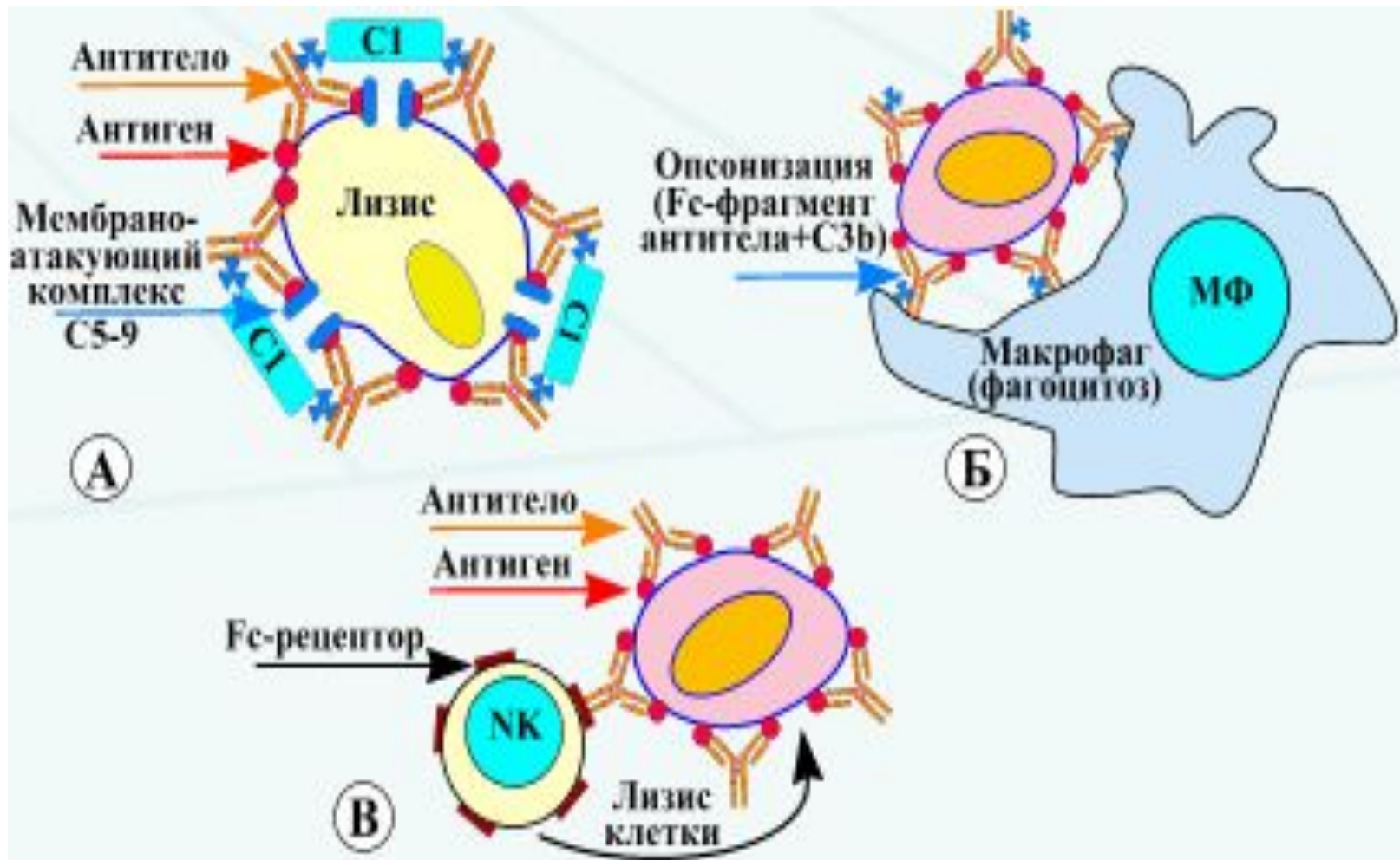
А. Неспецифический фагоцитоз



Б. Иммунный фагоцитоз



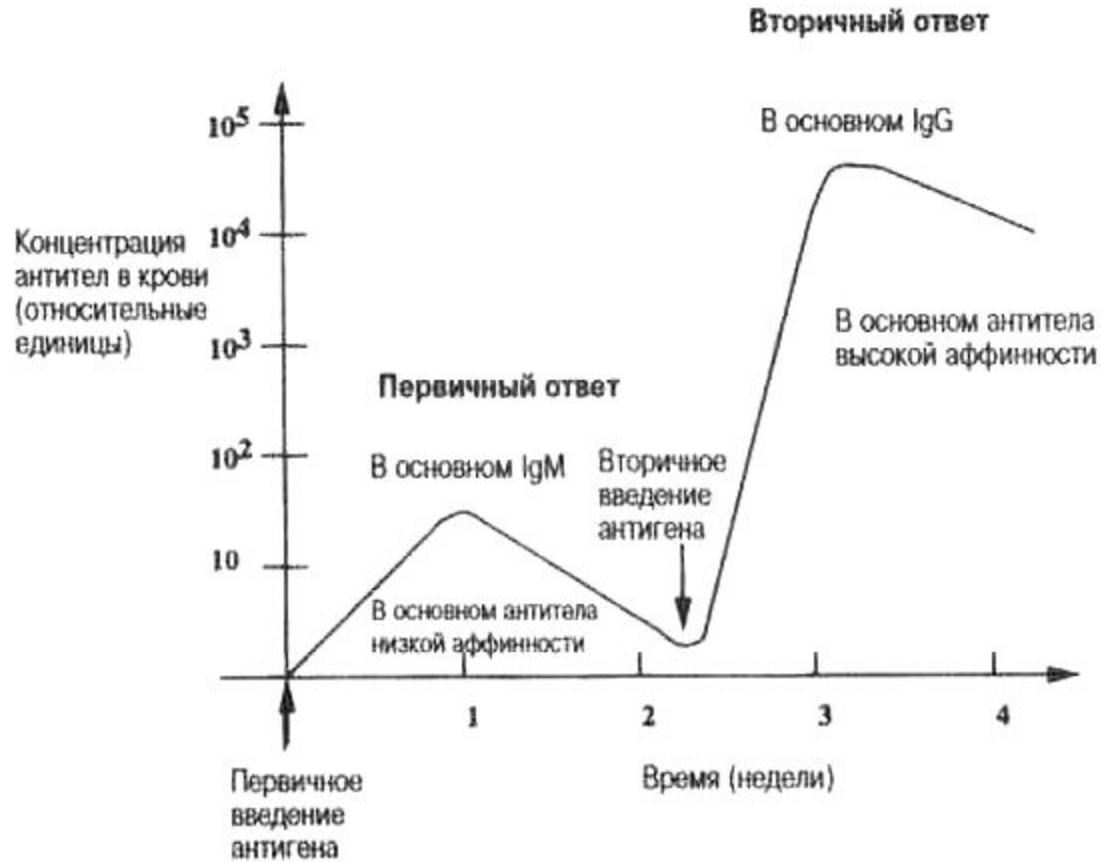
Найдите ошибку



Механизмы памяти

- Клетки-памяти:
- Т_hпамяти,
- Т_кпамяти,
- В-клетки памяти
- Наличие остаточного количества АТ

Первичный и вторичный ИММУННЫЙ ОТВЕТ



Первичный и вторичный иммунный ответ (найдите ошибку)

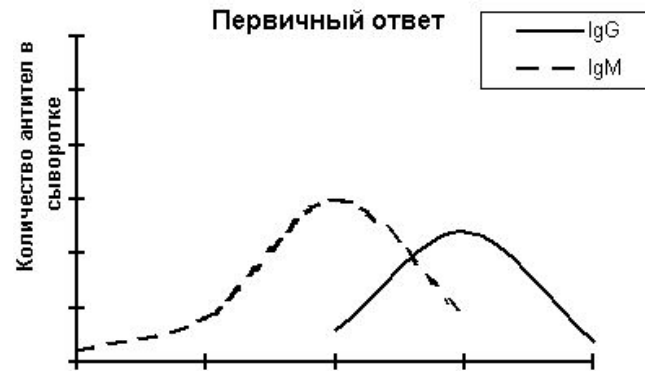


Рис. 4. Динамика образования антител