

ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ

• Лекция №1

Понятие об иммунитете.

Виды иммунитета.

Врожденный и адаптивный иммунитет.

Строение и функциональная организация иммунной системы.

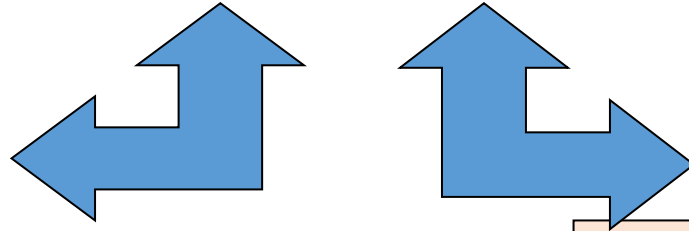
ИММУНОЛОГИЯ - наука об иммунитете

- изучает механизмы защиты организма от генетически чужеродных факторов, реализуемые при помощи иммунной системы**

«В медицинской отрасли знаний в настоящее время нет науки более изучаемой, более информативной, более обнадёживающей и более проблемной, более простой и более сложной, чем наука иммунология»

В.А.Козлов

ИММУНОЛОГИЯ- **мультидисциплинарная медицинская наука**



Общая иммунология

изучает иммунитет на молекулярном и клеточном уровнях, генетику, физиологию и эволюцию иммунитета

а также механизмы управления иммунными процессами

Частная иммунология

делится на:
аллергологию,
иммунопатологию,
вакцинопрофилактику,
онкоиммунологию,
трансплантационную иммунологию,
иммунологию репродукции,
иммунобиотехнологию,
нейроиммунологию,
иммунофармакологию,
клиническую иммунологию
экологическую иммунологию

Иммунитет

способ защиты организма от живых тел и веществ эндогенного или экзогенного происхождения, несущих в себе признаки генетической чужеродности

с целью:

- ✓ **сохранения и поддержания гомеостаза**
- ✓ **структурной и функциональной целостности организма**
- ✓ **биологической индивидуальности и видовых различий.**

Термин «**иммунитет**» (от лат. Immunitas)- освобождение от чего-либо.(с медицинским значением зафиксировано в словаре Литтре в 1869г.)

Ключевое понятие иммунитета- способность иммунной системы

1. Распознать

чужеродные и измененные
собственные
макромолекулы-
антигены (АГ)

2. Нейтролизовать
и удалить
из организма АГ

3. Запоминать контакт

с конкретным АГ, для
ускоренного удаления
при повторном поступлении

Факторы регулирующие постоянство внутренней среды организма

В иммунной системе существует множество способов обнаружения и удаления чужеродных агентов, этот процесс называется **ИММУННЫМ ОТВЕТОМ (ИО)**.

Иммунная система -

совокупность лимфоидных органов и тканей, клеток функционирующих как единое целое

Особенности иммунной системы:

- ✓ генерализована по всему организму;
- ✓ постоянная рециркуляция лимфоцитов - центральных элементов иммунной системы по всему организму;
- ✓ специфичность.

Основные физиологические функции иммунной системы.

- ✓ Участие в процессе контроля дифференцировки вновь обновляющихся клеток и тканей;
- ✓ Утилизация и элиминация отживших клеток тканей;
- ✓ Противоинфекционный иммунитет;
- ✓ Иммунологический контроль беременности;
- ✓ Противоопухолевый иммунитет;
- ✓ Трансплантационный иммунитет.



повсеместное «участие» ИС в патогенезе основных заболеваний человека

ИММУНИТЕТ

Обусловлен биологическими особенностями вида передается по наследству

врожденный

приобретенный

Формируется на протяжении всей жизни

Генетически закреплен. Формируется в онтогенезе

активный

пассивный

естественный

искусственный

естественный

В результате перенесенных инфекционных заболеваний

искусственный

В результате вакцинации

В результате поступления готовых антител, иммунных сывороток,

у новорожденных → трансплацентарный



Врожденный иммунитет

участвуют

клетки

- ✓ пограничных тканей (кожа, слизистая)
- ✓ крови: **нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, НК, В1-, уδТ-лимфоциты**
- ✓ эндотелия сосудов
- ✓ резидентные макрофаги

гуморальные факторы

- ✓ белки острой фазы: СРБ, лектин и.т.д
- ✓ лизоцим
- ✓ комплемент и его компоненты
- ✓ провоспалительные цитокины
- ✓ Интерфероны 1 типа

Распознающие структуры- патерн-распознающие рецепторы (PRR):Toll, NOD, RIG (консервативны, наследственно закреплены)

- ❖ **активация** клеток и факторов происходит под действием самих патогенов в результате воспалительной реакции,
- ❖ **нейтрализация** и вывод из организма происходит в месте внедрения патогена путем внеклеточного, внутриклеточного или контактного цитолиза, без запоминания

Активация врожденного иммунитета- обязательное условие развития адаптивного ИО

Приобретенный, адаптивный иммунитет

участвуют

клетки

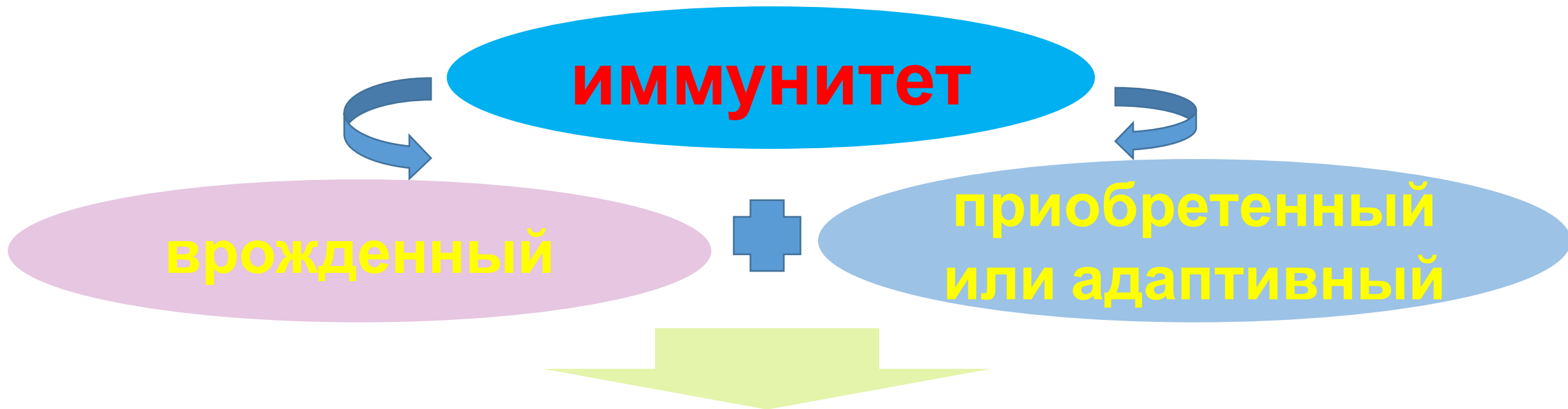
- ✓ Т-лимфоциты,
- ✓ В-лимфоциты ,
- ✓ дендритные клетки (ДК)
- ✓ макрофаги

Гуморальные факторы

- ✓ Антитела (АТ)
- ✓ цитокины

Распознающие структуры: Т-клеточный рецептор (**TCR**), В-клеточный рецептор (**BCR**)-высокоспецифичны, уникальны для каждого клона, не наследуются

- ◆ адаптивный иммунный ответ основан на постоянных межклеточных контактах и кооперации между клетками
- ◆ специфическая защита, путем развития **иммунного ответа клеточного или гуморального типа**, формирования иммунной памяти, иммунной толерантности
- ◆ обладает **способностью узнавать и запоминать** пространственную конфигурацию АГ
- ◆ быстро защищать организм при повторном его введении (**иммунологическая память**)



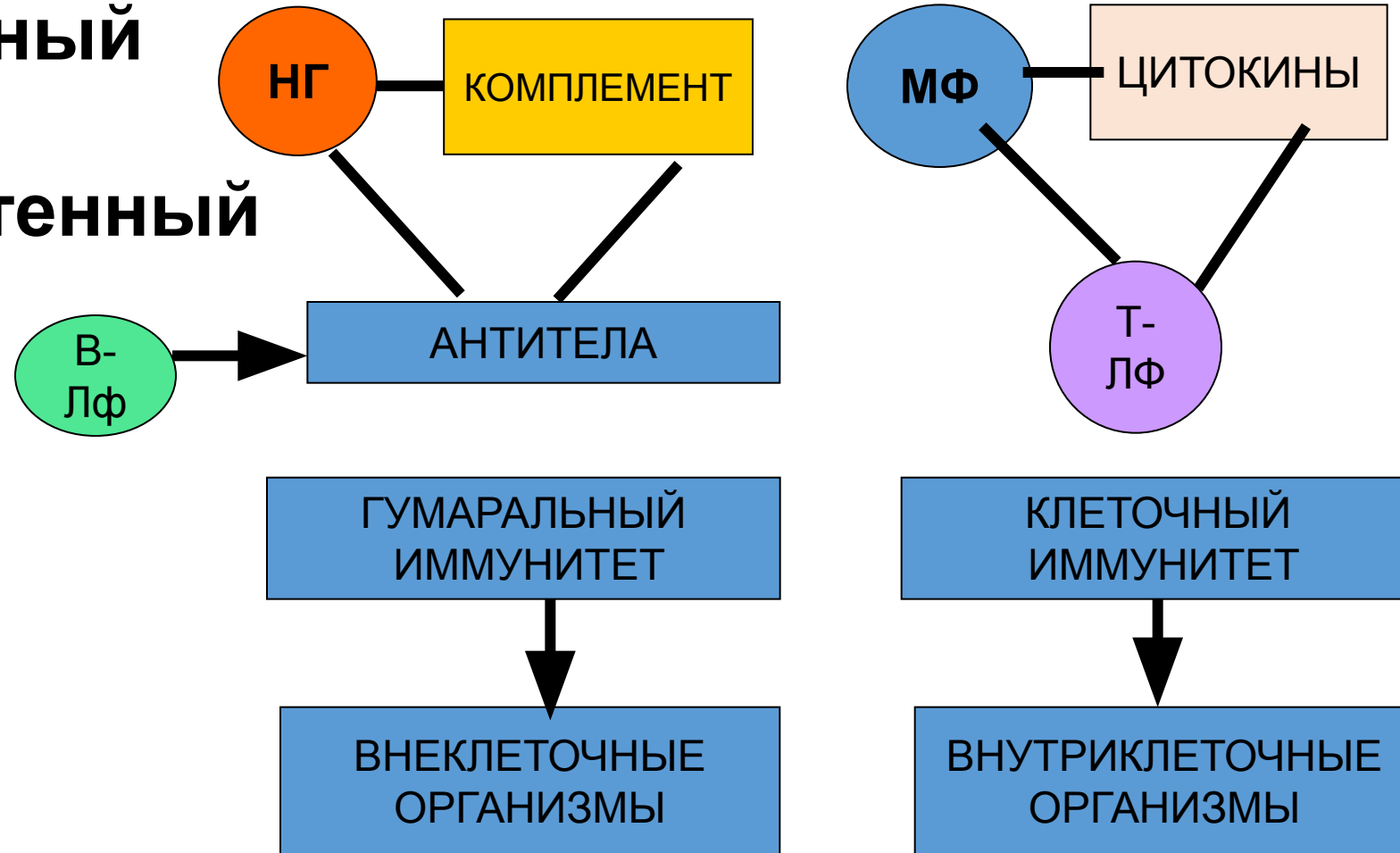
✓ две взаимодействующие части одной системы, обеспечивающей развитие иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции (АГ)

✓ взаимодействие осуществляется на всех этапах от проникновения в организм до элиминации

ДВЕ ТРИАДЫ ОБЪЕДИНЯЮЩИЕ ВРОЖДЕННЫЙ И ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Врожденный

Приобретенный



Врождённый иммунитет

Приобретённый иммунитет

формируется в организме до внедрения чужеродных агентов и независимо от них. **Реакция неспецифична**

формируется в ответ на «запрос» (поступление АГ)- **Специфическая реакция**

Контакт с **патогеном** приводит к **немедленной максимальной** реакции (мин, часы)

Между контактом с **АГ** и максимальным ответом **латентный период (7-10 дней)**

Эффекторные клетки: миелоидные (НГ, МФ, ЭОЗ, БАЗ, лимфоидные-НК, В1-лф, уdT-лф)

Эффекторные клетки: лимфоидные клетки Т-и В-лимфоциты

Распознаются : образы патогенности, стрессорные молекулы. Рецепторами патоген-распознающими

Распознаются : Антигены
Рецепторами антиген -распознающими

каждая **клетка работает индивидуально**, не образует клонов

Образование специфичных **клонов клеток (клеточный тип ответа)**

Не обладает иммунологической памятью

Столкновение с чужеродным агентом приводит к **иммунологической памяти**

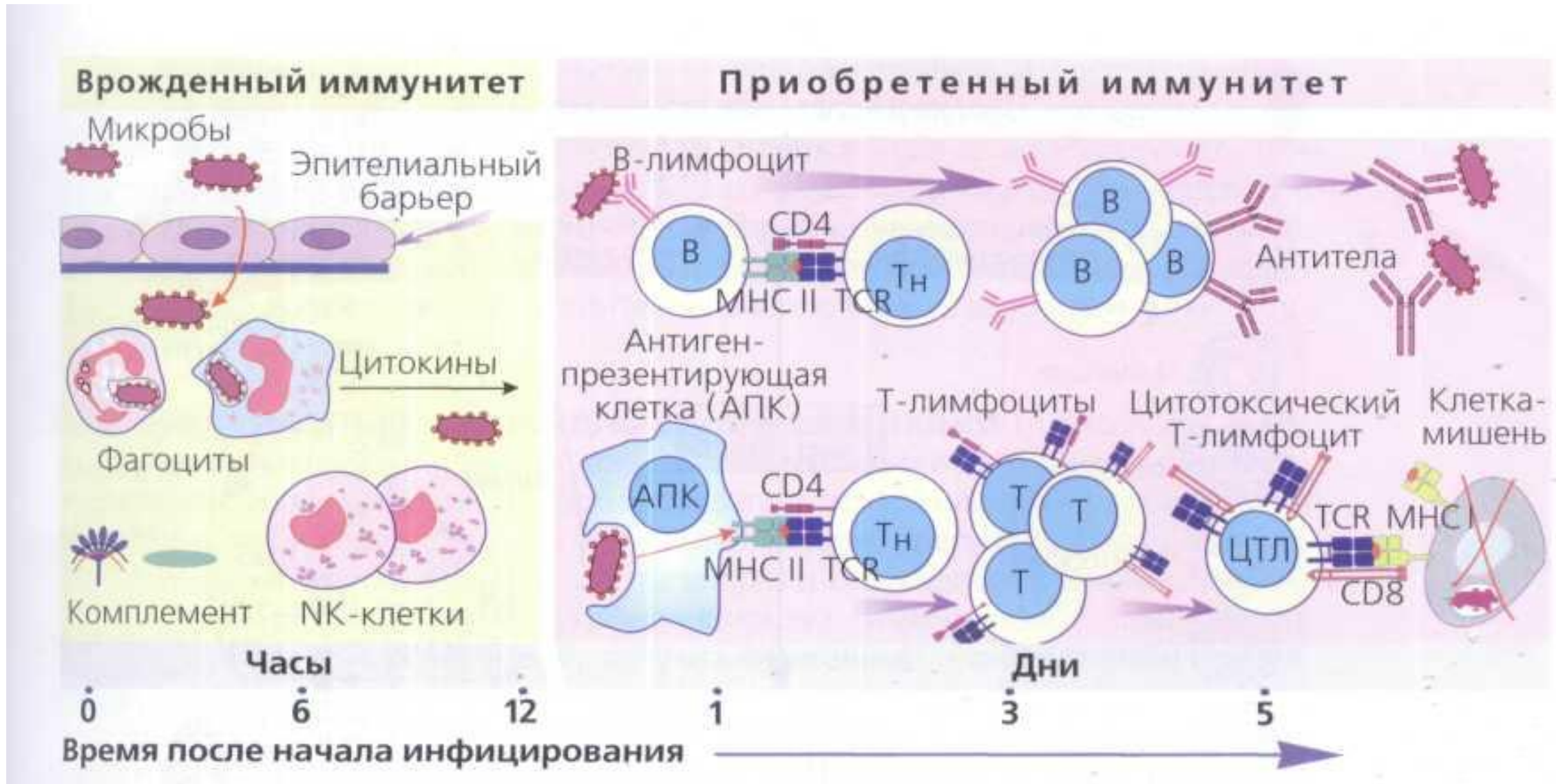
первичная воспалительная защитная реакция ИО реализуется в месте вторжения патогена

Реализуется через **специфические АТ-Ig**, цитотоксические Т-л (ЦТЛ), клетки памяти, во вторичных лимфоидных органах ИС

Повторное воздействие не влияет на характер ИО

Иммунологическая память усиливает повторный ИО

ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИЯ ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА



СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Представляет комплекс

специализированных лимфоидных органов, тканей и клеток способных выполнять иммунологические функции.

Гистологически ИС- практически соответствует лимфоидной ткани

Уровни организации иммунной системы

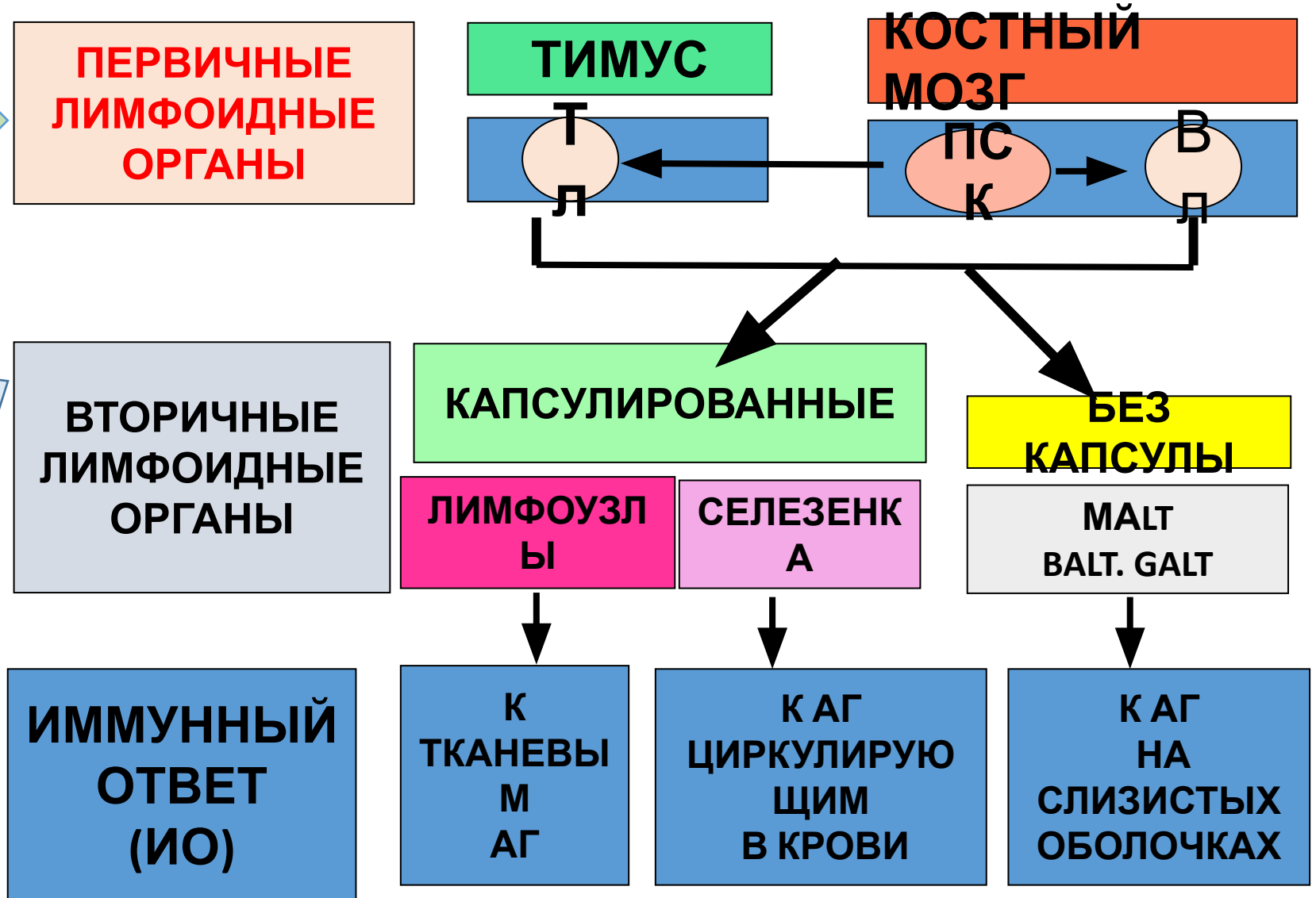
Уровень	Компоненты
1. Организменный	Нейроиммуноэндокринная система организма
2. Органный	Органы лимфоидной системы Кровь
3. Клеточный	Лимфоциты различных популяций и субпопуляций, Антигенпрезентирующие клетки.
4. Молекулярный	Иммуноглобулины Антигенраспознающие рецепторы Т- и В-клеток Молекулы главного комплекса гистосовместимости Цитокины

ОРГАНИЗОВАННАЯ ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ

место созревания,
АГ-независимой
дифференцировки
лимфоцитов в ИКК

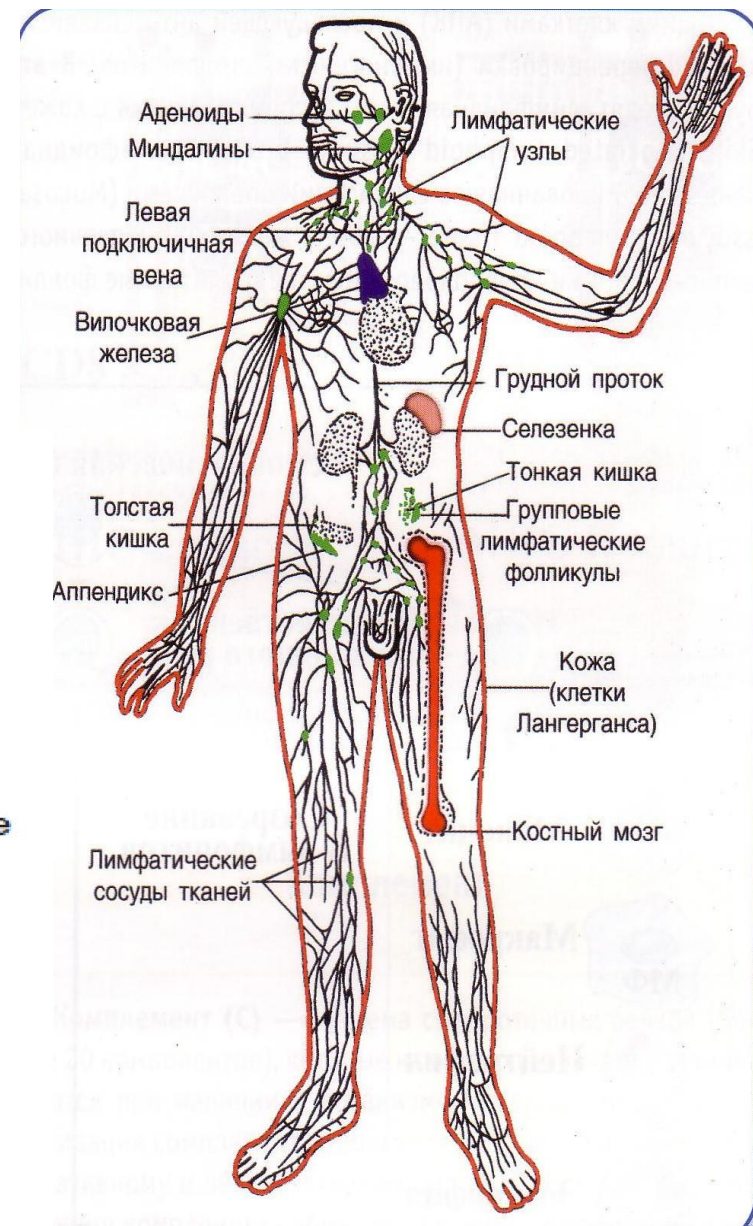
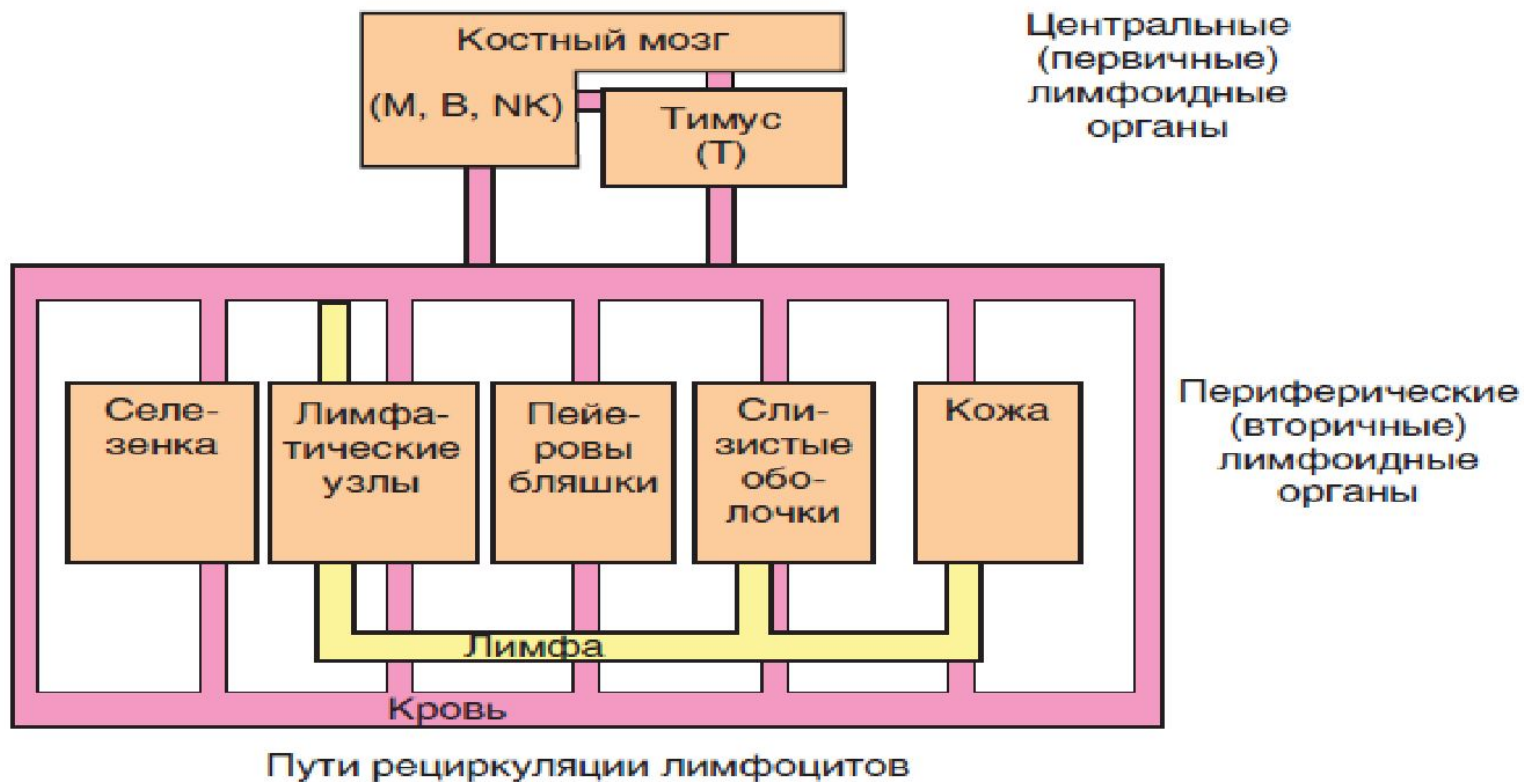
Являются местом:

- встречи АГ с ИКК
- распознавания АГ
- **развития**
специфического ИО
- пролиферации
(клональной
экспансии)
- **АГ-зависимой**
дифференцировки
- накопления
продуктов ИО



Принцип устройства ИС – органно-циркуляторный:

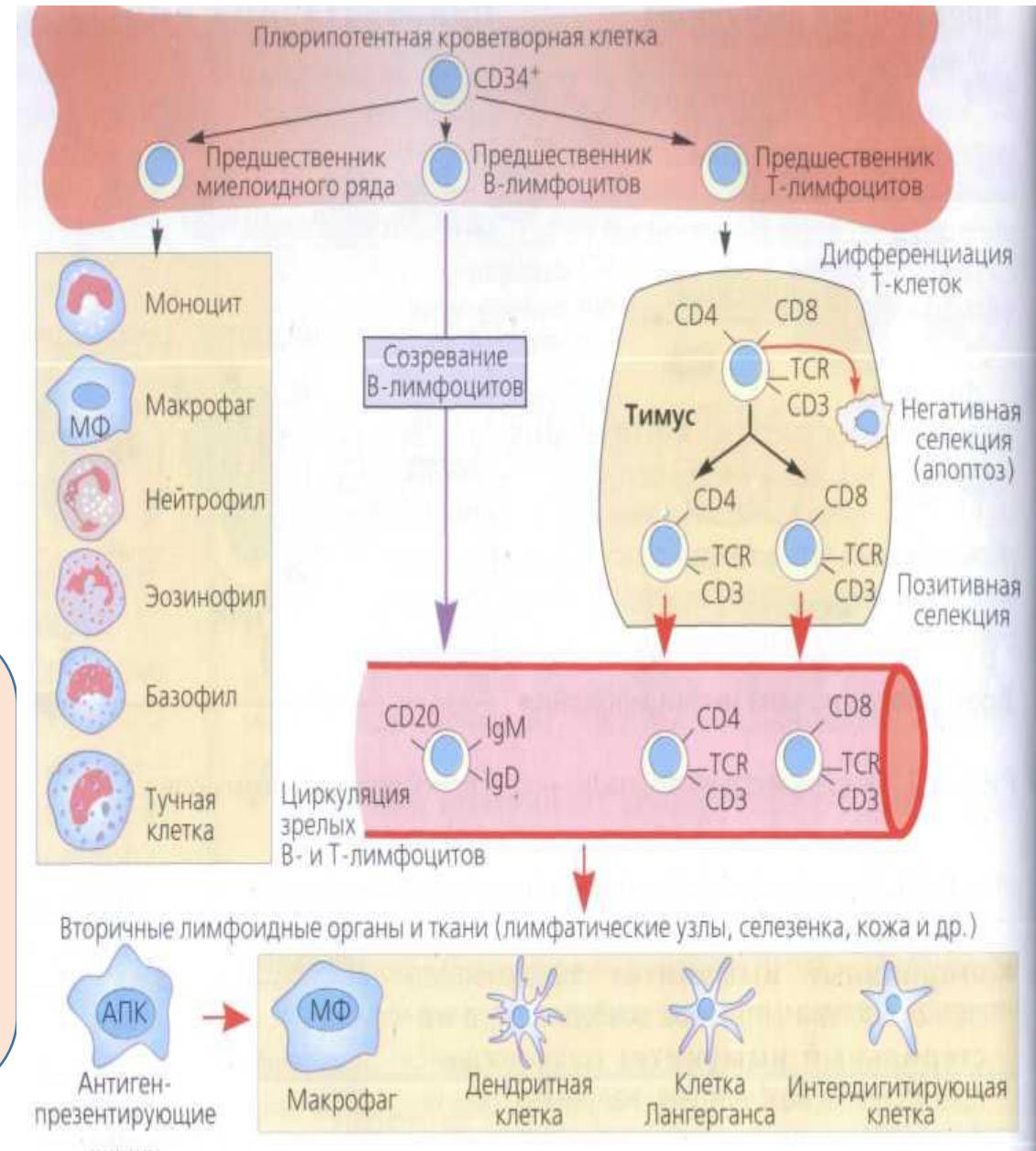
- клетки ИС организованы в специализированные структуры- **органы ИС.**
- клетки интенсивно циркулируют между лимфоидными органами и нелимфоидными тканями через лимфатические сосуды и кровь.



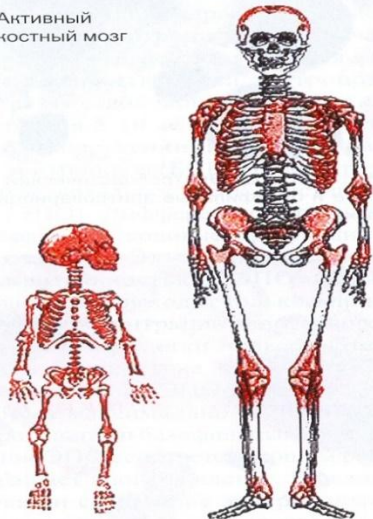
КРАСНЫЙ КОСТНЫЙ МОЗГ(КМ)

- Гемопоэз всех типов клеток крови
- АГ-независимой дифференцировки и созревания В-л (В-лимфопоэз).

- запрограммированный к дифференцировке в Т-л потомок СКК мигрирует из КМ в тимус.
- В-л из КМ мигрируют в лимфоидные органы, где под влиянием АГ превращаются в плазматические клетки.



■ Активный костный мозг



КМ до 4-5 лет находится во всех полостях плоских и трубчатых костей
 К 18-20 годам он остается в плоских костях и в эпифизах длинных трубчатых костей.

Рис. 40. Костный мозг ребенка и взрослого человека

Миелопептиды -гуморальные факторы костного мозга

- Р.В.Петровым впервые в мире было установлено, что клетки КМ продуцируют иммунорегуляторные пептиды – миелопептиды.
- Они обладают способностью восстанавливать иммунные реакции и стимулируют дифференцировку иммунокомпетентных клеток в КМ при ИДС
- На основании миелопептидов разработан отечественный препарат Миелопид
- В основе фармакологической активности миелопида лежат иммунокорректирующие эффекты входящих в его состав шести эндогенных иммунорегуляторных пептидов (МП-1 – МП-6)

Тимус

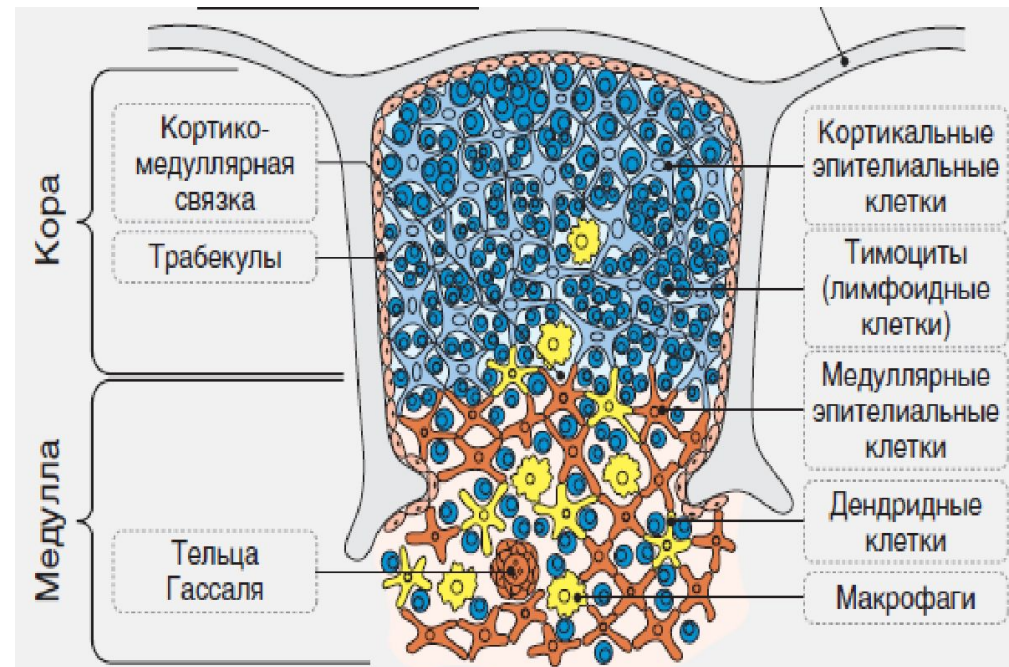
Состоит из долек, в каждой корковый и мозговой слой.

Паренхима состоит из эпителиальных клеток, содержащих секреторные гранулы, выделяющие “**тимические факторы**”- **тимозин, тимулин, тимопоэтин, ИЛ-7**

В мозговом слое зрелые тимоциты, которые включаются в рециркуляцию и заселяют периферические органы ИС

Функции тимуса

- **созревание тимоцитов в зрелые Т-клетки;**
- **позитивная и негативная селекция и дифференцировка Т-клеток**
- **секреция гормонов тимуса;**
- **регуляция функции Т-клеток в других лимфоидных органах посредством тимических гормонов.**



- **наибольшая активность и величина и в возрасте 1 года.**
- **возрастная инволюция тимуса определяет старение ИС, а через нее –и в старение всего организма.**

Несмотря на физиологическую инволюцию тимуса уровень Т-лф длительное время остается на достаточно высоком уровне → т.к. значительную часть популяции Т-л составляют **долгоживущие клетки**

• Позитивная и негативная селекция Т лимфоцитов

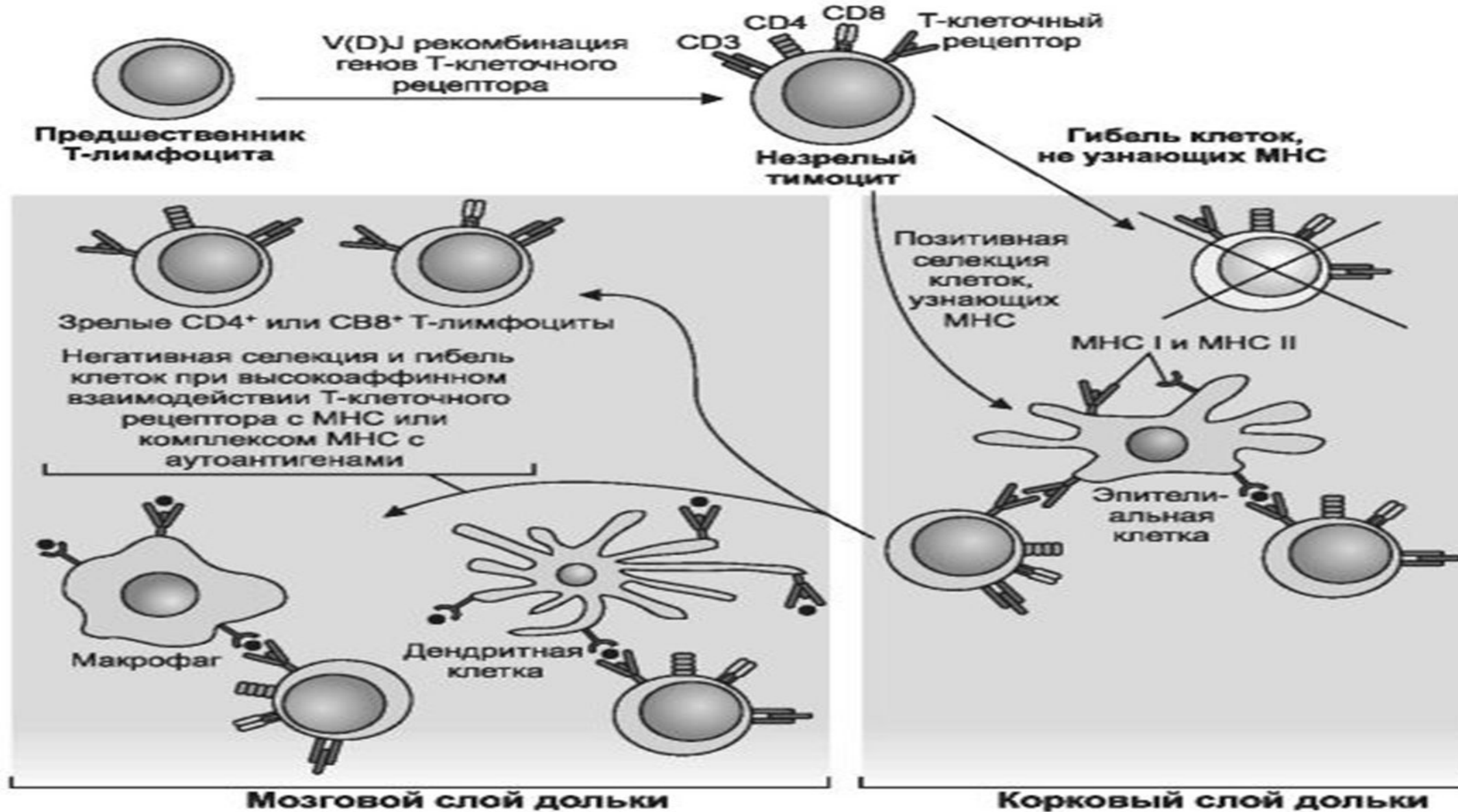
Эпителиальные клетки коры – экспрессируют адгезивные молекулы и молекулы **МНС I, МНС 2** (позитивная селекция)

Эпителиальные клетки медулярной зоны, ДК участвуют в отборе Т-л (**CD4+** и **CD8+**) и уничтожаются их варианты, **высокоавидные** к АГ собственных клеток (негативная селекция)



В процессе позитивной и негативной селекции погибает до 90% Т-лимфоцитов

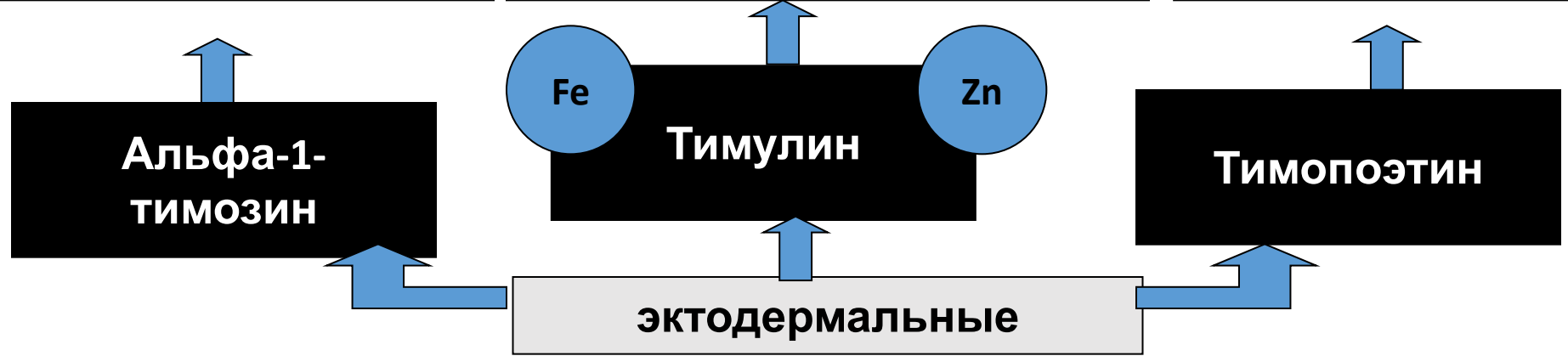
Позитивная и негативная селекция Т лимфоцитов



- Регуляция ИС
- Регуляция репродукции
- Противоопухолевый эффект

- Нормализация ИС при стрессе
- Радиопротективное действие

- Восстановление ИС у стариков
- Радиопротективное действие



Гормоны тимуса

эндодермальные

Усиление презентации
Усиление оплодотворяющей способности сперматозоидов

Бета-4-ТИМОЗИН

Регуляция ИС
Регуляция репродукции

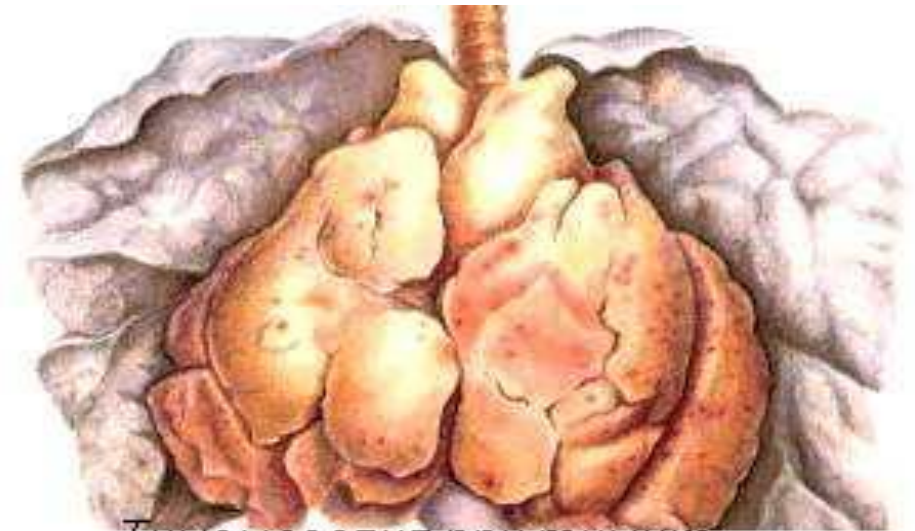
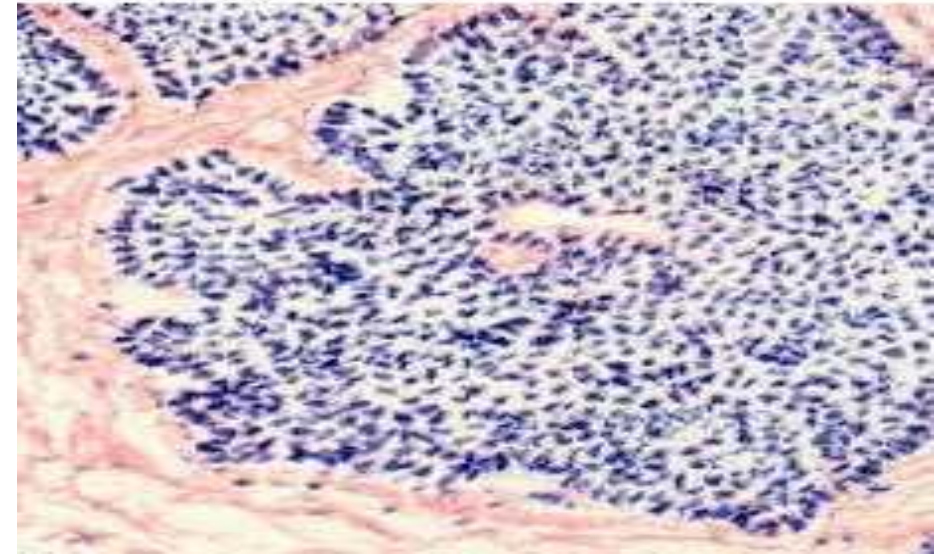
Дефекты в развитии и созревании тимуса

- приводят к нарушению созревания Т-клеток и иммунодефицитам (полная аплазия тимуса - синдром Ди Джорджи, дисплазия тимуса - синдром Незелоффа).

Поражения тимуса

- нарушают негативную селекцию аутореактивных Т-клонов и способствуют аутоиммунной патологии.
- С возрастом тимус подвергается **ИНВОЛЮЦИИ**, что связывают с ослаблением иммунного надзора и ауто толерантности у пожилых.
- Стресс ускоряет **апоптозы тимоцитов** и инволюцию тимуса.

Аплазия тимуса при синдроме Ди Джорджи



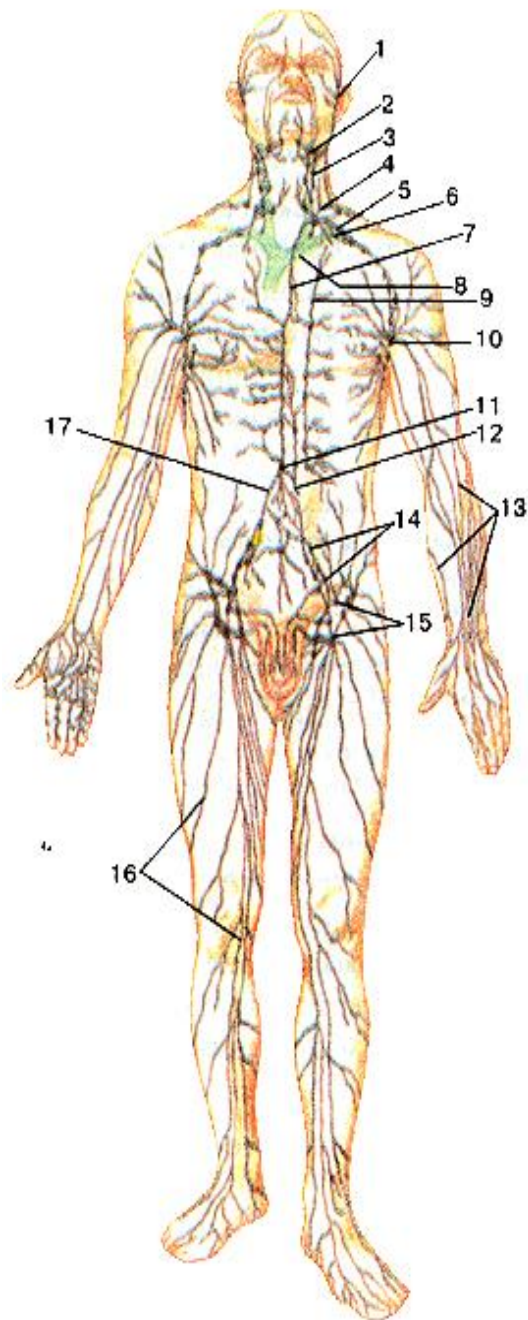
Тимомегалия при тимико-лимфатическом статусе

ЛИМФОУЗЛЫ

периферические органы ИС, расположены по ходу лимфатических сосудов.

функциональное предназначение – фильтрация лимфы и дренаж тканевой жидкости

ЛУ «контролируют» все АГ, попадающие через покровные ткани.



1-лимфатические сосуды лица;
2-поднижнечелюстные ЛУ;
3-латеральные шейные ЛУ
4-левый яремный ствол;
5-левый подключичный ствол;
6-подключичная вена;
7-грудной проток;
8-левая плечеголовная вена;
9-околофудинные ЛУ;

10-подмышечные ЛУ;
11-цистерна грудного протока;
12-кишечный ствол;
13-поверхностные лимфатические сосуды верхней конечности;
14-общие и наружные подвздошные ЛУ;
15-поверхностные паховые ЛУ;
16-поверхностные лимфатические сосуды нижней конечности;
17-правый поясничный ствол.

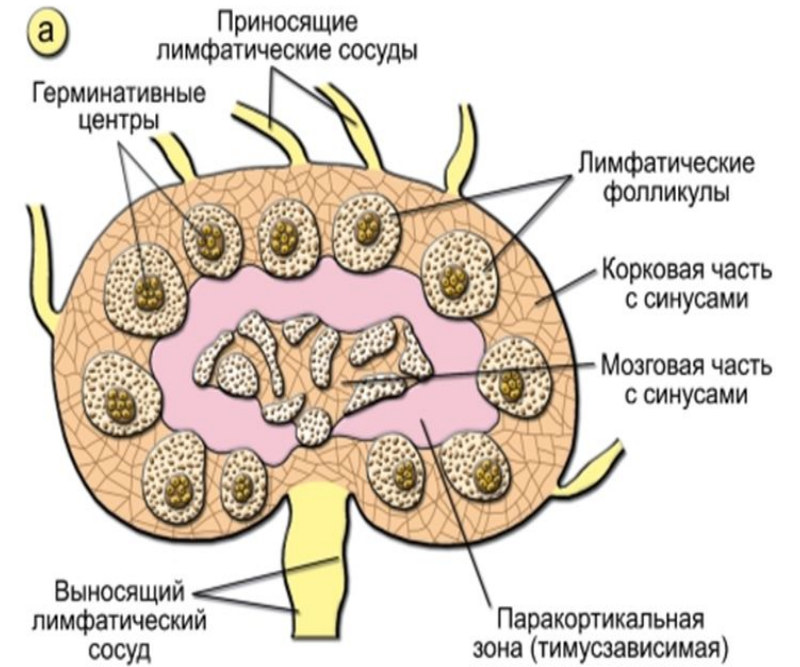
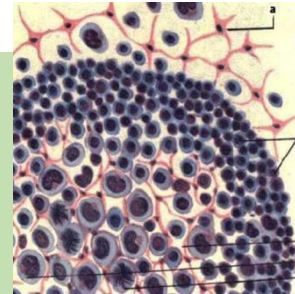
ЛИМФОУЗЛЫ

- В ЛУ выделяют корковую и мозговую зоны.
- В корковой - лимфоидные фолликулы (В-л зона).
- В паракортикальной (Т-зона) локализованы Т-л и венулы, через которые ЛФ мигрируют в ЛУ из крови.
- В мозговой зоне содержатся МФ, ПК, Т и В л.

При активном ИО количество ПК, нелимфоидных клеток и рециркулирующих ЛФ резко возрастает- сопровождается отеком ткани (эффект увеличенного ЛУ).

В ЛУ происходит:

- ✓ распознавание АГ
- ✓ взаимодействие Т- В лимфоцитов
- ✓ формирование специфического иммунного ответа (ИО)
- ✓ клеточно-опосредованные иммунные реакции,
- ✓ синтез АТ,
- ✓ формирование Т- и В-клеток памяти



СЕЛЕЗЕНКА

содержит до 25% от общего числа ЛФ.

Паренхима представлена белой и красной пульпой

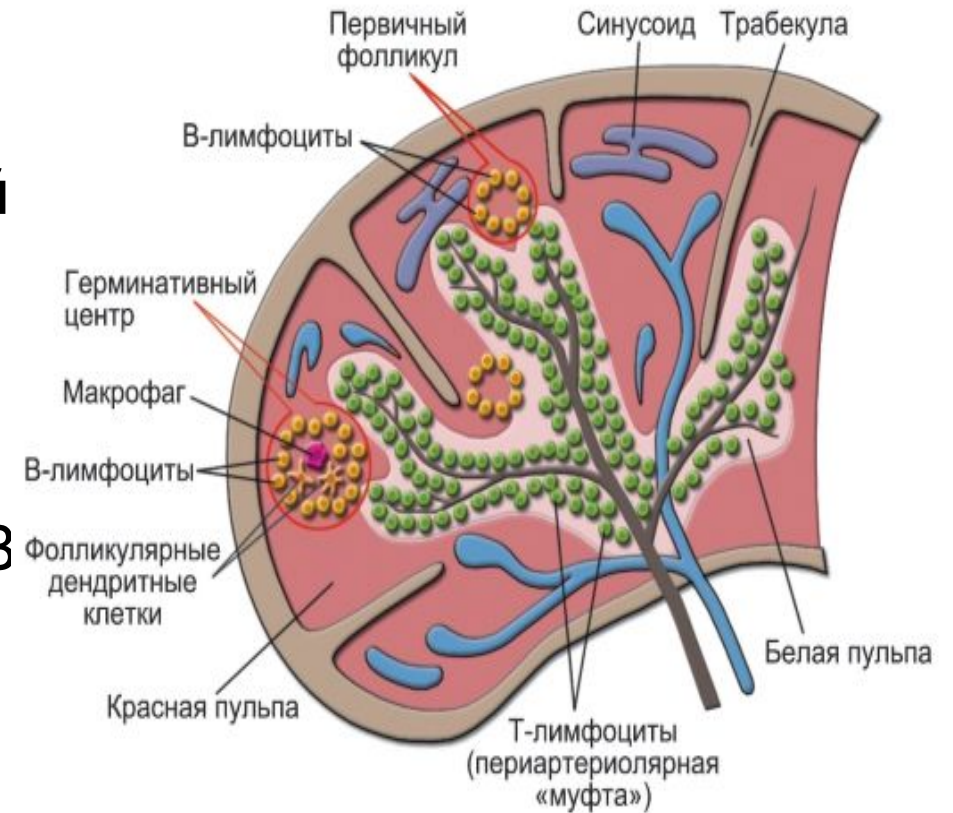
Белая пульпа – место реализации ИО на АГ, попадающие из крови.

В белой пульпе- различают тимусзависимую область расположена вокруг артериол(из Т-л), и В зависимую область(в лимфоидных фолликулах).

В селезенке - оптимальные условия для формирования ИО по гуморальному типу.

Красная пульпа – депо ЭР, содержит большое количество ПК, МФ.

Четкой границы между областями нет, что обеспечивает возможность активной миграции клеточных элементов.



Функция

- ✓ распознавание АГ
- ✓ АГ-зависимая пролиферация
- ✓ дифференцировка Т- и В-л
- ✓ продукция и секреция специфических АТ

ПЕЧЕНЬ

• Печень не относится к органам ИС

Однако

- ✓ здесь локализована большая часть натуральных киллеров (NK),
- ✓ содержатся особые Т-лимфоциты, обеспечивающие толерантность к АГ пищевых продуктов.
- ✓ половина всех тканевых макрофагов.
- ✓ В синусах печени, так же как в синусах селезенки, макрофаги фагоцитируют и расщепляют иммунные комплексы.

Лимфоидные ткань и структуры, связанные со слизистыми оболочками (**VAIT** и **GALT**)

- ✓ свойственны всем типам слизистых оболочек — в ЖКТ, бронхолегочном и урогенитальном трактах.

функция распознавательная — происходит постоянное взаимодействие АГ и клеток ИС. Отсюда информация о чужеродном агенте при помощи цитокинов следует в тимус и КМ

Защитная- продукция и секреция АТ

В мукозно-ассоциированная лимфоидная ткань является местом:

- 1) распознавания антигена
- 2) антиген зависимой пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов
- 3) активации Т- и В-лимфоцитов
- 4) продукции цитокинов,
- 5) продукции и секреции специфических антител — иммуноглобулинов.

- Площадь поверхности слизистых оболочек у человека - 400 м^2 (поверхность кожи — $1,8 \text{ м}^2$)
- каждая ткань имеет популяции ЛФ, с мембранными «хоминг» рецепторами определяющими место «проживания»
- хоминговые рецепторы : для ЛФ кожи CLA-1 , для внутриэпителиальных Т-л слизистых оболочек - HML-1 .

ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ СО СЛИЗИСТЫМИ- МАЛТ (ВАЛТ и GALT)

Барьер на пути проникновения микробов через слизистые оболочки

Структурированная

- ✓ единичные не капсулированные фолликулы
- ✓ организованные формирования лимфоидной ткани (миндалины, аппендикс)
- ✓ групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки).

Диффузная

- ✓ единичные клетки, инфильтрирующие эпителиальные пласты слизистых оболочек (Т-л) и собственную пластинку (lamina propria)
- ✓ подслизистый слой (преимущественно В-л).

Иммунитет слизистых

Обладает всеми клеточными и гуморальными механизмами естественного и приобретенного иммунитета, находящимися в тесном контакте с эпителиальными, стромальными, нервными и мышечными элементами.

- ❖ **Сверху** слой эпителиоцитов покрыт слоем слизи, с антибактериальными защитными факторами (**лизоцим, лактоферрин, дефенсины, низкомолекулярные КБ, миелопероксидаза (МП), компоненты комплемента и др.**), а также **IgA, IgM и IgG**.
- ❖ **НГ и МФ**, мигрирующие из кровеносного русла, способны проходить между ЭК на поверхность слизистой оболочки и уничтожать м/о путем фагоцитоза, за счет дегрануляции, продукции активных форм кислорода и оксида азота(NO)
- ❖ Секретируемый слизистой sIgA нейтрализует действие токсинов м/о, вызывает опсонизацию, агрегацию и элиминацию патогенов.
- **первая линия защиты: представлена $\gamma\delta$ T и B1-лф**-рано отселяются в периферические лимфоидные образования прямо из КМ, дальше развиваются автономно от центральных органов ИС- обеспечивают необходимую отсрочку для активации поздней компоненты ИКК.
- **Клетки поздней компоненты** развиваются под контролем центральных органов ИС. К их числу относятся **традиционные $\alpha\beta$ T и CD5⁻ B-лф**, обладающие высокой специфичностью и аффинностью рецепторного аппарата. Эти клетки обеспечивают высокоэффективный специфический ИО и формируют вторую линию иммунной защиты в слизистых оболочках.

Пример организации иммунной защиты слизистых оболочек - высокоразвитая лимфоидная система желудочно-кишечного тракта

2 зоны

Индуктивная зона сформирована

лимфоидными фолликулами (аппендикса, пейеровых бляшек),

В зоне расселения Т- и В-лф располагается герминативный (зародышевый) центр, где размножаются и созревают В-лф, IgA-продуценты.

Т-лф на 2/3 - Т-к, на 1/3 - Т-х. Обнаруживаются МФ, ДК.

В этой зоне осуществляются презентация и распознавание АГ, индукция ИО, формирование клонов АГ-специфических Т-и В-лф, дифференцировка В-лф в IgA-продуценты.

Фагоцитирующие клетки привлеченные хемоаттрактантами, могут выходить через эпителий в просвет полого органа (кишки, бронха, ротовой полости и т.д.) и возвращаться обратно.

Эфферентная зона охватывает

околоэпителиальную область и *lamina propria*. - находятся популяция интраэпителиальных ЛФ, на 3/4 состоит из Т-к, $\gamma\delta$ Т-лф. Обеспечивают функцию иммунологического надзора за быстроразмножающимися ЭК

АГ могут презентировать энтероциты, которые в активированном состоянии экспрессируют МНС II класса, синтезируют цитокины и хемокины (ИЛ-8). Однако энтероциты являются неклассическими АПК.

В пределах слизистых оболочек много ТК, ЭОЗ. Синтезируя vasoactive amines (ТК), toxins (ЭОЗ), ферменты, иммуоцитокينات, lipid mediators и другие БАВ, они участвуют в регуляции иммунной и воспалительной реакций в пределах ткани.

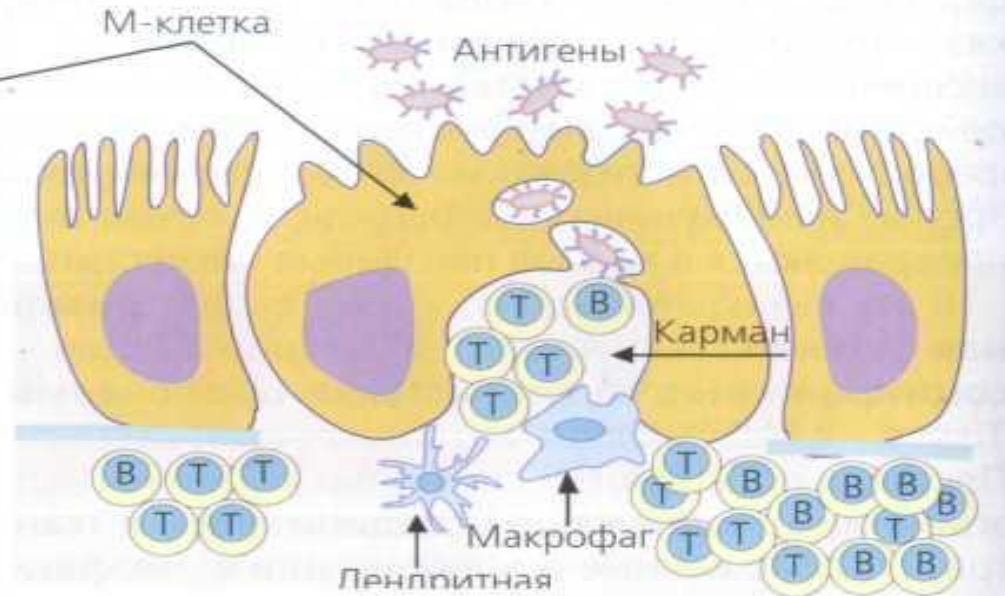
В случае гиперпродукции IgE ТК потенцируют развитие аллергической реакции ГНТ I типа (анафилаксию).

Пейеровы бляшки

Пейерова бляшка



М-клетка



происходит:

- дифференцировка В-л в ПК, продуцирующие АТ- **IgA** и **IgE**.
- При переносе IgA на поверхность слизистой оболочки в ЭК к ним присоединяются секреторные компоненты, защищающие молекулы секреторного АТ (**sIgA**) от переваривания.

АГ проникают из просвета кишки через М-клетки. Они захватывают АГ в просвете органа и путем **транцитоза** переносят его к АПК.

М-клетки имеют карман, заполненный, **МФ** и **ДК**, Т-л, В-л

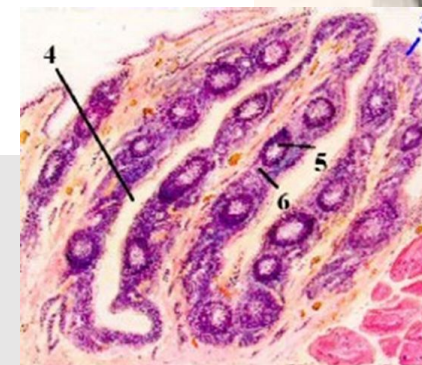
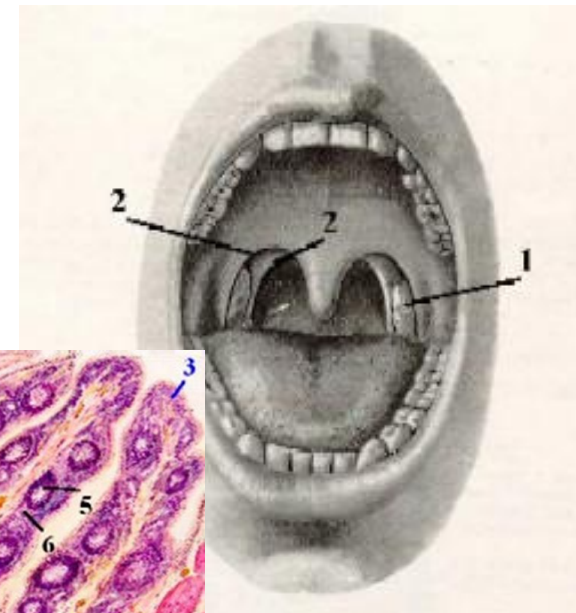
МФ и **ДК** перерабатывают АГ и передают его Т- и В-л, реализующим, клеточный и гуморальный ИО.

Между ЭК слизистой оболочки находятся отдельно расположенные внутриэпителиальные Т-л (γδТ-л), распознающие АГ без предварительной их обработки и презентации АПК.

Остальной клеточный состав представлен CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитами и НК-клетками.

Нёбные миндалины

Парный лимфоидный орган, в преддверье глотки на границе дыхательного и пищеварительного тракта – **информационный центр об АГ, попадающих в организм с пищей, водой и воздухом**



ФУНКЦИИ

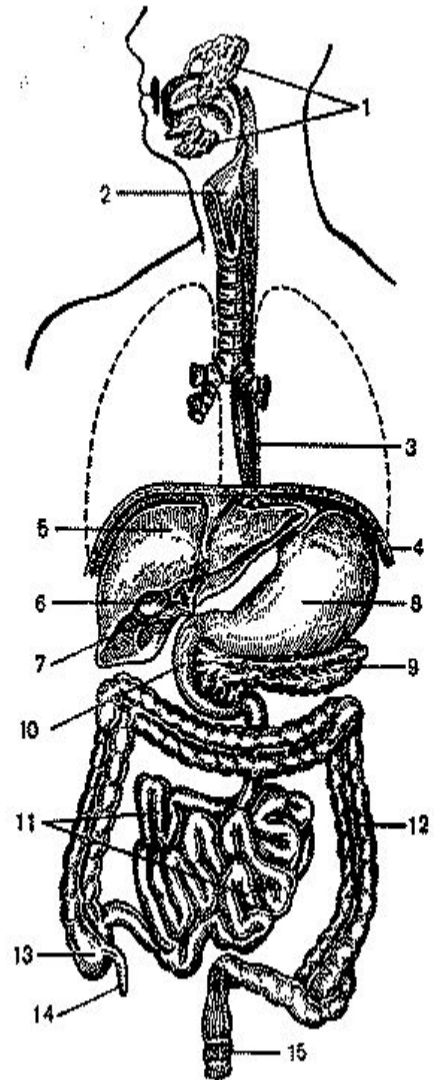
- Защищают от инфекции
- Снабжают лимфоидную ткань активированными ЛФ
- Формируют микробный ценоз полости рта и носоглотки
- В них идет синтез иммуноглобулинов основных классов и интерферонов
- В криптах паренхимы осуществляется лимфоэпителиальный симбиоз (как в тимусе)

- После достижения половой зрелости происходит постепенная инволюция миндалин (в 60 лет – полная атрофия)
- Экспериментально доказано взаимное гормональное влияние тимуса и миндалин (инволюция одного органа при удалении другого)
- При врожденном дефекте созревания В-л (болезнь Брутона, агаммаглобулинемия) у ребенка отмечается отсутствие или резкая гипоплазия

Функции аппендикса

- **моторная** (способен к перистальтическим движениям, регулирует функцию баугиниевой заслонки. При нарушении этой функции, наблюдаются дискинетические нарушения);
- **гормональная** (выделяет перистальтический гормон);
- **секреторная** (выделяет амилазу)
- **иммунологическая – лимфоидный орган** (имеет репутацию "кишечной миндалины", обеспечивающую естественную резистентность организма, иммунитет, иммунологическую память, иммунологическую толерантность и реакции при специфических патологических процессах).

- необходим во младенчестве, и в первые годы жизни
- в его фолликулах активно размножаются В-клетки (В-1), стимулированные АГ кишечника
- происходит активный синтез АТ
- регуляция (оптимизация) микрофлоры – естественного антагониста вирулентных возбудителей



Аппендэктомия приводит к повышенной заболеваемости (бактериальные, вирусные инфекции, глистные инвазии)

Лимфоидная ткань, связанная с кожей

белые отростчатые
эпидермоциты
(клетки Лангерганса)

лимфоциты

кератиноциты

Локализуются в эпидермисе
связывают АГ и мигрируют в региональный ЛУ
Неспособны представлять АГ Т-х и активировать их.

представлены исключительно Т-л,
несущими $\alpha\beta$ - или $\gamma\delta$ -рецептор

под влиянием повреждения, действия м\о и их продуктов, цитокинов, активируются, экспрессируют молекулы адгезии (Е-кадхерин, Е-селектин и т.д.) и начинают выделять цитокины (ИЛ-1,3,6,7, ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ), служащие медиаторами иммунных реакций в коже