

# ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

# ПЛАН ЛЕКЦИИ

- ЧТО ТАКОЕ ИММУНИТЕТ, ЕГО ВИДЫ.
- ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА.
- ВИДЫ И СВОЙСТВА АНТИГЕНОВ.
- СОСТАВ И СТРОЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.
- МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА, ХАРАКТЕРИСТИКА ЕГО СТАДИЙ.
- РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА
- НАРУШЕНИЯ ИММУНИТЕТА, ИХ ВИДЫ.
- ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ.
- ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ.
- АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Латинское слово **immunis** употреблялось в медицине древнего Рима (устойчивый к болезни, чистый).

В настоящее время понятие **ИММУНИТЕТ** включает в себя способ защиты организма от чужеродных патогенов и обеспечение генетической целостности особи.

различают:

**I. Врожденный** или **естественный**  
**иммунитет**

**II. Специфический** иммунный ответ  
(**истинный** или **приобретенный**  
**иммунитет**)

## I. Врожденный (естественный) иммунитет

В основе его лежат **воспаление и фагоцитоз**, включаются быстро.

Ранее считалось, что фагоцитоз неспецифичен, сейчас доказано, что фагоциты с помощью рецепторов распознают **молекулы** присущие только **микроорганизмам** и отсутствующие у многоклеточных и таким образом отличают микробы от клеток своего организма.

**Неспецифическая резистентность или система врожденного иммунитета** обусловлена наследственными анатомо-физиологическими особенностями организма (см. учебник).

**Факторы естественной резистентности** включаются в защиту сразу после преодоления возбудителем кожных или слизистых оболочек и внедрения его во внутреннюю среду организма. В течение первых 4-х часов после внедрения микроба, они являются практически единственными защитниками организма.

## II. Специфический иммунный ответ (истинный или приобретенный иммунитет)

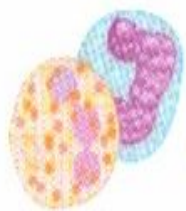
- иммунитет **адаптивный** или приобретенный, вырабатывается в процессе жизни индивида.
- активируется после размножения лимфоцитов и их дифференцировки в эффекторные клетки.
- в его основе – способность лимфоцитов распознавать антигены (их в природе  $\approx 10^{18}$ ) и организовывать их деструкцию.

**Иммунитет = распознавание аг+ деструкция.**

## Врожденный иммунитет

## Приобретенный иммунитет

Фагоциты

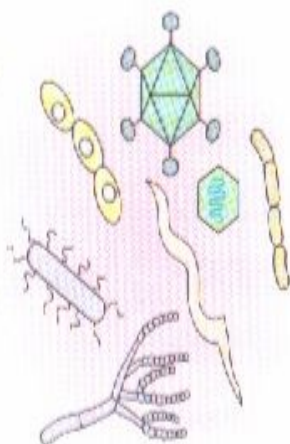


Клетки-киллеры



кожа, слизистые, HCl, лизоцим,  
комплеммент, аутофлора, белки  
теплового шока, белки острой фазы

Инфицирующие агенты



Часы



Образование  
специфических  
рецепторов



Дни, недели



## Б. Механизмы защиты от инфекции



**Антигены** – это генетически  
чужеродные вещества,  
вызывающие иммунный  
ответ.

## **Основные свойства полного антигена:**

- **макромолекулярность** ( не менее 10 кДа )
- **генетическая чужеродность.**
- **объемность** (молекула не м. б. антигенной , если имеет плоскостную структуру, н-р желатина – высокомолекулярный белок, но он лишен третичной структуры и не может участвовать в реакциях типа «ключ-замок»).
- **это белки и белоксодержащие соединения.**

- Молекула полного аг состоит из 2-х частей – информационной и несущей.

**Информационная** часть (аг детерминанта) определяет специфичность антигена,  
**несущая** - способствует проникновению аг в организм.

- **Эпитоп** - наименьшая распознаваемая единица Аг.

У одного «большого» Аг может быть множество различных эпитопов. Чем сложнее молекула тем с большей вероятностью она проявит себя как иммуноген.

**Неполные антигены**  
**(гаптены) – это**  
низкомолекулярные  
небелковые молекулы,  
состоящие из  
информационной части, они  
приобретают антигенные  
свойства в соединении с  
белками организма.

# Иммунная система

- **Это система, обеспечивающая иммунитет**, эволюционно она формировалась для защиты макроорганизма от любых объектов, чужеродных в антигенном отношении.
- **Органы иммунной системы** подразделяются на центральные и периферические.

- **Центральные органы** – костный мозг и тимус.
- В них происходит **лимфопоэз** – это дифференцировка лф из стволовой кроветворной клетки до зрелого неиммунного лф (в костном мозге идет **антигеннезависимое** созревание Влф, в тимусе – Тлф );
- Зрелые неиммунные лф по-английски называют **наивные** или девственные.
- **Периферические органы** – селезенка, лимфатические узлы и лимфоидные образования в коже и слизистых.
- В них происходит контакт лф с аг, после чего лимфоцит вступает в **иммуногенез**, т.е. начинает пролиферировать и продуцировать эффекторные молекулы, это **антигензависимый** этап созревания лимфоцитов.

# Основные функции иммунной системы

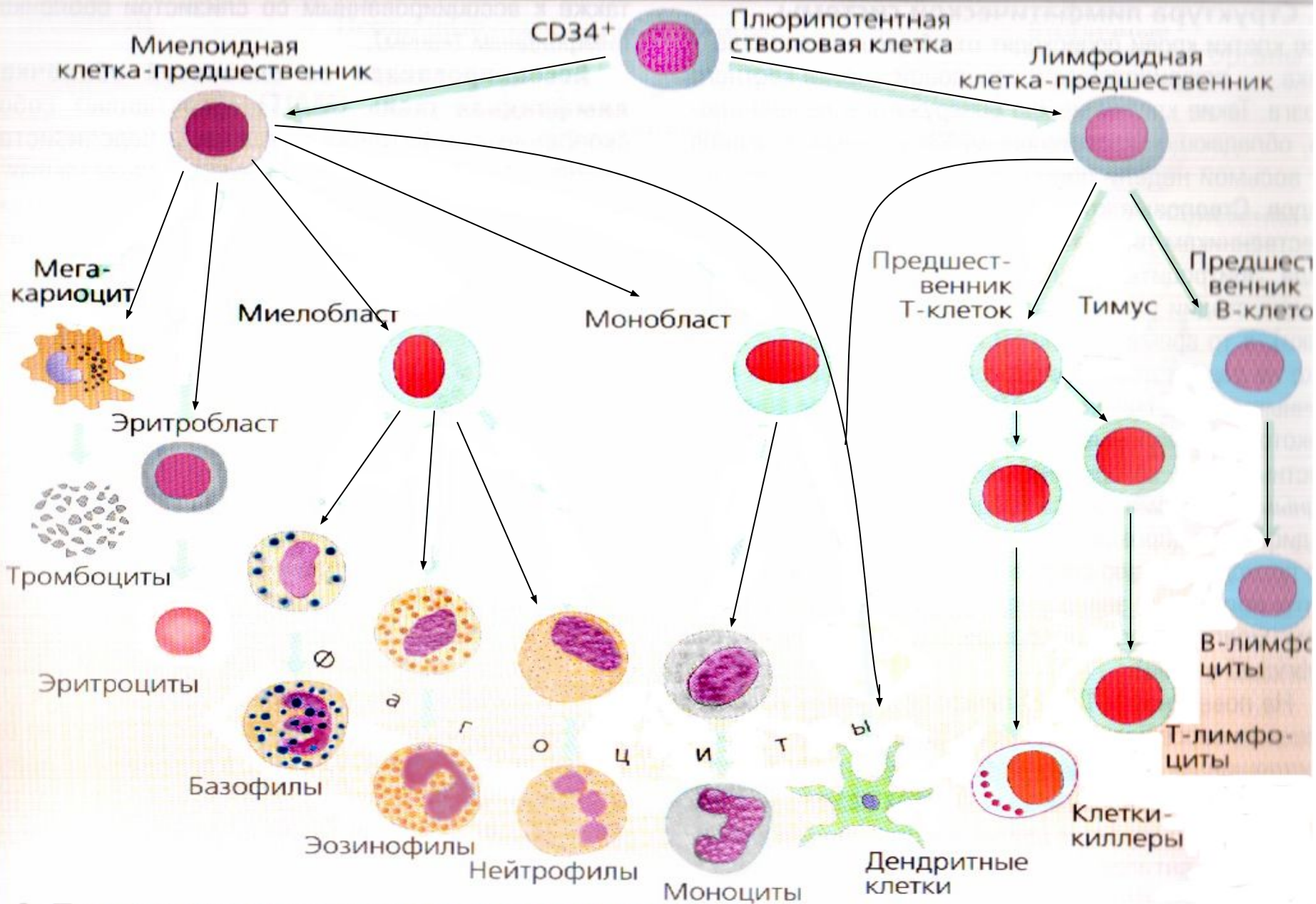
1. Защита от «чужого»,
2. Удаление «модифицированного своего» (опухолевые, инфицированные, стареющие и другие клетки),
3. Регуляция роста и развития клеток и тканей.

# Клетки иммунной системы

(см.учебник)

- **Антигенпредставляющие клетки:** макрофаги, дендритные клетки, В - лф ;
- **Регуляторные клетки:** Т-хелперы и Т-reg;
- **Эффекторные клетки:** плазматические клетки, цитотоксические Т-лф (К-клетки), ТГЗТ-лф, натуральные киллеры (НК-клетки), моноциты/макрофаги, тучные клетки, гранулоциты – нейтрофильные, эозинофильные и базофильные.
- **Клетки памяти:** Т- и В-клетки памяти.





**А. Происхождение клеток иммунной системы**

# Молекулы клеточных мембран лимфоцитов

Выделяют 4 основных типа молекул:

**1. CD-молекулы** (cluster of differentiation – кластеры дифференцировки).

Они позволяют различать клетки между собой, служат адгезивными и костимулирующими молекулами, рецепторами сигналов апоптоза, маркерами активации лф.

# Молекулы клеточных мембран лимфоцитов

**2. TCR – специфический рецептор** Т-лимфоцитов для распознавания и связывания определенного антигена.

TCR бывает 2-х типов:

- $\alpha\beta$  - распознаёт эпитоп на фоне мембранных молекул МНС,
- $\gamma\delta$  - распознаёт аг вне связи с другими молекулами (так же как и BCR)

## Молекулы клеточных мембран лимфоцитов

**3. BCR – специфический рецептор** В-лимфоцитов для распознавания и связывания определенного антигена (**BCR** это молекула **Ig**).

- TCR и BCR синтезируются во время лимфопоэза, т.е. в отсутствие антигена.
- Каждый лимфоцит экспрессирует только один вариант антигенсвязывающего рецептора и предназначен только для одного конкретного антигена.

# Молекулы клеточных мембран лимфоцитов

**4. Антигены главного комплекса гистосовместимости – МНС** (major histocompatibility complex), у человека они называются – Human leukocytes antigens – **HLA**, у представителей других видов называются иначе, н-р у мышей –  $H_2$ , у собак – DLA.

Называются так, поскольку способны вызывать сильную реакцию отторжения при пересадке тканей в пределах одного вида.

# Гены МНС расположены на 6 хромосоме

## Спектр

МНС определяет биологическую индивидуальность организма.

- **Молекулы класса I** - на **всех ядросодержащих клетках** (кроме трофобластов).
- **Молекулы класса II** - на **иммунокомпетентных клетках** (макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты).

В представлении антигена лимфоцитам участвуют **HLA-1 и HLA-2**.

**Гуморальные факторы  
специфического иммунитета – это**

- антитела (иммуноглобулины)**
- ЦИТОКИНЫ**

**см.учебник**

# ИММУННЫЙ ОТВЕТ

- это процесс взаимодействия клеток иммунной системы, который индуцируется антигеном и приводит к образованию антител или иммунных лимфоцитов.
- по механизму формирования различают 2 типа иммунного ответа: **клеточный и гуморальный.**



# Клеточный иммунный ответ

Формируется в основном на **АГ вирусов**, **опухолевых** клеток и пересаженных **чужеродных** клеток, а также **клеток**, **инфицированных** микробами или вирусами.

Его основные **эффекторны**е клетки – **Т-лф**:

- цитотоксические Тлф (ЦТЛ),
- Тлф (ТГЗТ), отвечают за гиперчувствительность замедленного типа,
- Т-клетки памяти.

# Гуморальный иммунный ответ

Это основа антитоксического, антибактериального и антигрибкового иммунитета.

В его развитии участвуют **В-лф**: они превращаются в **плазматические** клетки, синтезирующие антитела и В-клетки памяти.

Развитие пути иммунного ответа  
зависит от:

- Природы антигена.
- Участия в презентации антигена молекул HLA-1 или HLA-2.
- От вида Т-хелперов и от цитокиновых сигналов активации.

Т-хелперы бывают 1-го и 2-го типа и образуются из наивного Т-лимфоцита (Тх-0).

- **Th1** или **Т-хелперы 1-го** типа выделяют ИЛ - 2, 7, 9, 12, 15,  $\gamma$ -ИФН и TNF- $\alpha$ . Эти цитокины – основные участники **клеточного** иммунного ответа и соответствующего воспаления.
- **Th2** выделяют ИЛ – 2, 4, 5, 6, 10, 13, 14 и др., участвующие в **гуморальном** иммунном ответе.

# стадии иммунного ответа

1. **Эндоцитоз** антигена, его обработка и презентация лимфоцитам;
2. **Распознавание** антигена лимфоцитами;
3. **Активация** лимфоцитов;
4. Клональная **экспансия** или **пролиферация** лимфоцитов;
5. **Созревание** эффекторных клеток и клеток памяти.
6. **Деструкция** антигена.

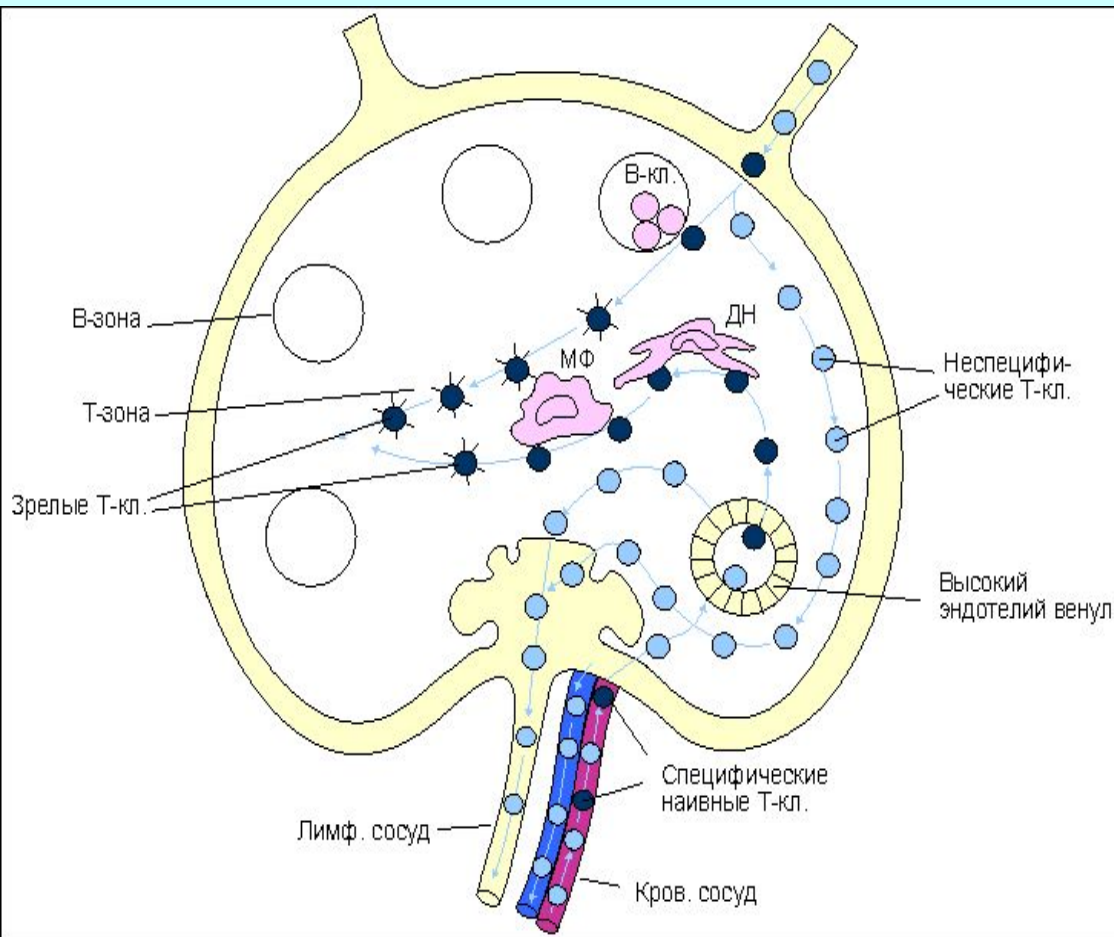
# 1. Стадия поглощения, переработки и презентации антигена

- **Антиген** проникает во внутреннюю среду организма. Его **поглощают дендритные клетки и макрофаги**, по «дороге» расщепляющие АГ (ДК способны мигрировать в лимфоузлы, поэтому в первичном иммунном ответе они являются **основной АПК**).
- **расщепленный аг загружается** на молекулу **НЛА** и выводится на поверхность клетки для презентации лимфоцитам.
- при **связывании аг с рецептором лф активируется** и с этого момента начинается **иммунный ответ**.

Вероятность контакта специфических клонов лф (т.е. лф с рецептором, комплементарным данному антигену) с АПК крайне мала, но существует механизм улавливания циркулирующих

лимфоцитов:

## Рециркуляция Т-клеток после проникновения антигена в лимфоидную ткань.



При вирусной (или бактериальной) агрессии локально развивается процесс воспаления, в него вовлекаются региональные лимфоузлы, в них задерживаются циркулирующие лф, туда же поступают АПК, несущие антигенный пептид. Контакт АПК с лимфоцитами специфического клона останавливает его движение, а остальные клоны продолжают циркуляцию.

Таким образом в лимфоузлах избирательно скапливаются лф тех клонов, которым предстоит реагировать на этот АГ.

## 2. Стадия распознавания антигена

Т-хелперы могут узнать чужеродный АГ на поверхности макрофага только на фоне собственной HLA-молекулы (так называемое двойное распознавание)  $\Rightarrow$  соединение антигена с HLA необходимо.







## 3. Стадия активации.

Ещё во время распознавания и В-лф и Т-лф должны получить три стимула – один специфический и 2 неспецифических:

- **специфический сигнал** – связывание АГ с BCR или TCR
- **неспецифические сигналы активации:**
  - а) взаимодействие лф с цитокинами
  - б) сигнал от костимулирующих молекул.

# Механизм активации

Для пролиферации требуется **экспрессия генов, кодирующих ИЛ-2** (ключевой ростовой фактор)

После активации **Tx2** выделяют цитокины - модуляторы клеточного ответа.

**Tx1** секретируют цитокины – опосредующие гуморальный ответ.

## 4. Стадия клональной пролиферации.

---

После распознавания антигена и активации В- и Т-лф начинают размножаться (пролиферировать). Этот процесс регулируется цитокинами.

## 5. Стадия дифференцировки.

**Цитокины T<sub>H</sub>1** стимулируют в лимфоузлах и селезенке размножение и созревание Т-лф (ЦТЛ или T<sub>ГЗТ</sub>) в зрелые клетки и **Т-клетки памяти**

**Цитокины T<sub>H</sub>2** способствуют образованию из В-лф **плазматических** клеток, которые мигрируют в костный мозг и слизистые оболочки, и там синтезируют **антитела**.  
Часть активированных Влф сохраняется как долгоживущие **В-клетки памяти**.

Очередное воздействие того же Аг вызывает более быстрый и выраженный (по сравнению с первичным) вторичный ответ. Иммунологическая память сохраняется длительно.

## 6. Стадия деструкции антигена

происходит с привлечением неспецифических факторов защиты.

**Деструкция** антигена при **клеточном** ответе:

- а) **цитолиз** клеток-мишеней лимфоцитами
- б) **индукция апоптоза** лимфоцитами
- в) **фагоцитоз** клеток - мишеней

$T_{H3}$ -лф с помощью цитокинов (ИФН- $\gamma$  и МИФ) привлекают фагоциты в очаг воспаления и активируют их.

Активированные макрофаги и нейтрофилы уничтожают клетки-мишени.



# Механизмы деструкции антигена при гуморальном иммунном ответе

- а) **Комплемент-зависимый лизис** иммунных комплексов АГ+АТ;
  - б) **Фагоцитоз** и расщепление растворимых ИК макрофагами;
  - в) **Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ):**  
АТ опсонизируют клетки-мишени, затем клетки-киллеры (НК-клетки, моноциты/макрофаги, гранулоциты) присоединяются к Fc-фрагменту антитела и разрушают клетку-мишень.
- IgG** в гуморальном ответе могут нейтрализовать вирусы, но только находящиеся в межклеточном пространстве. Вирионы внутри □ для них недоступны, ⇒ главными эффекторами противовирусного иммунитета являются Тлф.
- г) простая **нейтрализация антигена** при связывании его антителом.

**Дендритные** клетки м.б. **миелоидного** или **лимфоидного** происхождения (по другим данным ДК – происходят из монобластов), презентируют АГ лимфоцитам.

Без взаимодействия лигандов CD 28 на Тлф и стимулирующих молекул В7-1 на дендритных клетках – неполная активация, анергия или апоптоз лф.

Контакт **АГ** с **неспецифического** звена иммунитета приводит к секреции **цитокинов**, определяющих ход иммунного ответа.

**Тлф**, продуцирующие общий набор цитокинов относят к **Th-0**.

**Ил-12** и **ИФН-γ** переводят нулевые в **Th-1**  
**ИЛ-4, 6** стимулируют их дифф-ку в **Th-2**

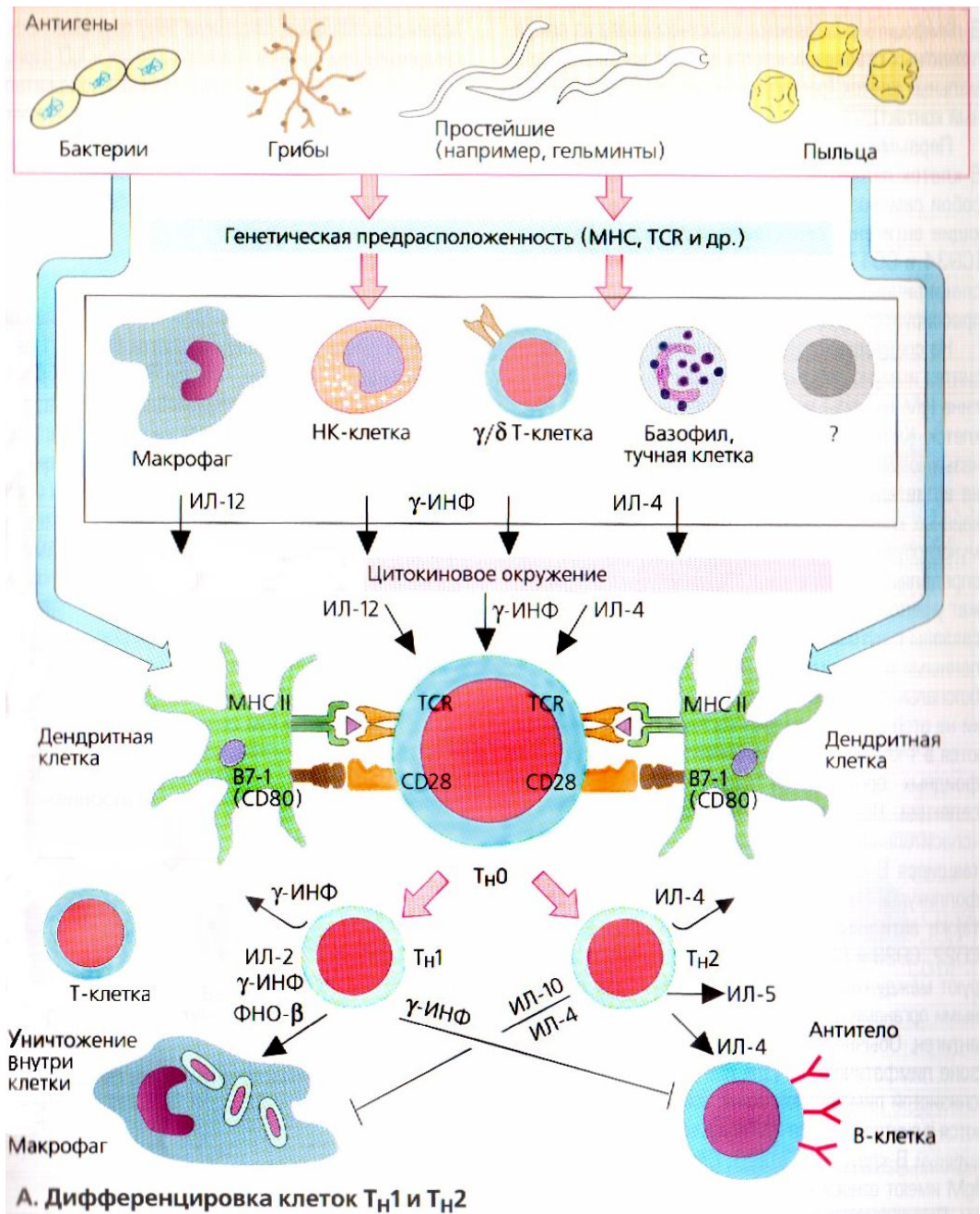
Эффекторы **клеточного** пути - фагоциты и ЦТЛ, **гуморального** - плазмоциты

**ЦТЛ** уничтожают **□** с вирусными или опх АГ (экспрессия вирусных АГ опережает сборку вирионов ⇒ важно для остановки распространения инфекции).

Эффективная защита от внутриклеточных патогенов не может обеспечиваться только АТ.

При **дисбалансе** между Th-1 и Th-2

- склонность к **аллергии** (преобладание Th-2)
- **реже инфекции** с внутриклеточными патогенами (преобладание Th-1)



# Регуляция иммунного ответа

- Внутрисистемная (или саморегуляция)
- Печеночная
- Нейро-эндокринная
- Генетическая

См учебник.

# Регуляторные Т-клетки

- Будучи частью популяции CD4<sup>+</sup>-Тлф, они поддерживают согласие между иммунной системой и организмом, подавляя чрезмерную активность и пролиферацию эффекторных лф.
- Определяют реакцию иммунной системы на инфекцию, опухолевые клетки, трансплантат, клетки плода при наступлении беременности и т. д

# Свойства T-reg

- T-reg-клетки подавляют **аутоиммунную** реакцию,
- улучшают **иммунологическую** память и помогают организму, противостоять повторному заражению патогенными микробами,
- защищают от уничтожения полезные бактерии, населяющие **кишечник**.
- способствуют нормальному протеканию **беременности**, причиной спонтанных абортов у некоторых женщин оказывается низкая активность T-reg-клеток.
- **Отрицательные** свойства: помогают раковым клеткам избежать атаки со стороны иммунной системы.

# Свойства T-reg

- На поверхности данных клеток присутствуют молекулы CD25, а внутри содержится много белка **Foxp3**, регулирующего работу определенных генов и синтез кодируемых ими белков. Изменение экспрессии любого клеточного гена может повлиять на функционирование всей клетки.  
Фактор Foxp3 **перенастраивает клеточные гены** таким образом, что T-клетки превращаются в T-reg.

# Механизм подавления аутоиммунной активности

T-reg,

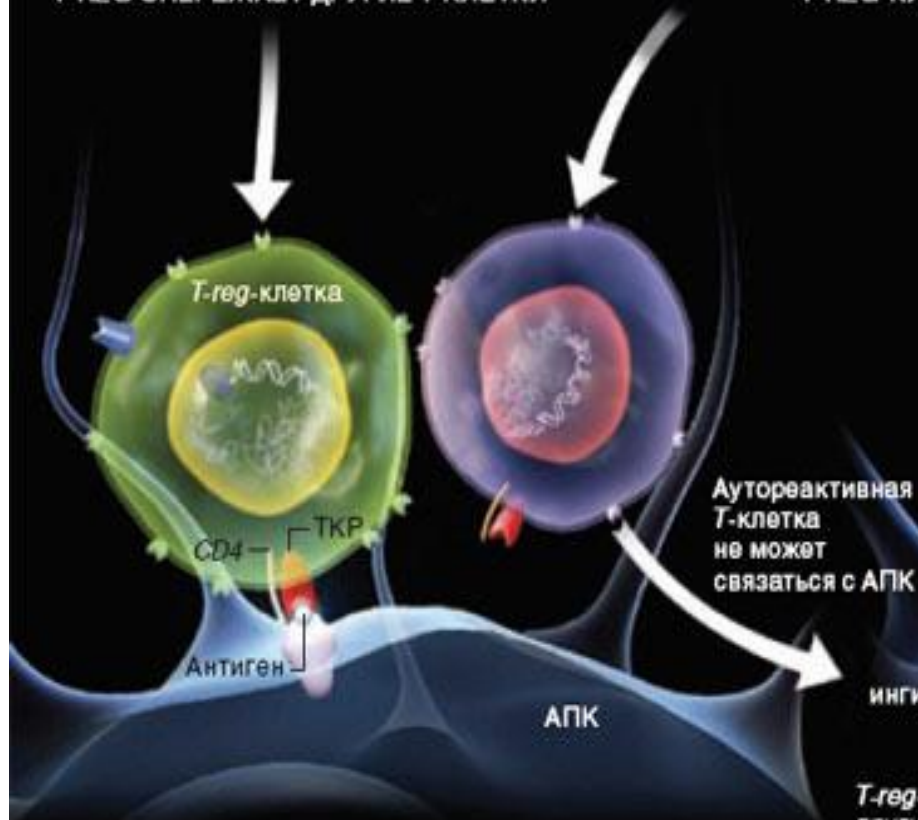
блокируют амплификацию клеток  
иммунной системы, секрецию  
сигнальных молекул –  
ЦИТОКИНОВ.



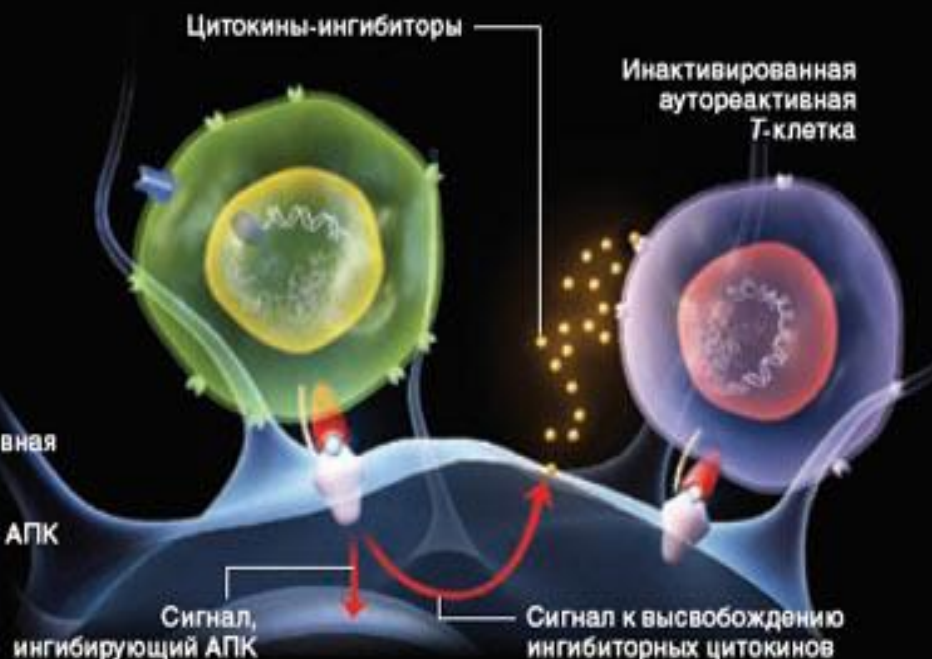
## КАК *T-REG*-КЛЕТКИ ПОДАВЛЯЮТ АУТОИММУННУЮ РЕАКЦИЮ?

Как именно *T-reg*-клетки предотвращают нападение иммунной системы на ткани и органы собственного организма — доподлинно неизвестно. Рассмотрим три возможных варианта. Любой из них предполагает воздействие на ключевой этап инициации иммунного ответа — обмен сигналами между *T*-клетками и антигенпредставляющими клетками (АПК). Прежде чем хелперные *T*-клетки «протрубить сбор», а цитотоксические *T*-клетки атакуют инфицированные ткани, АПК должны предъявить соответствующие антигены. Если *T*-клеточный

### *T-REG* ОПЕРЕЖАЕТ ДРУГИЕ *T*-КЛЕТКИ



### *T-REG*-КЛЕТКА ИНАКТИВИРУЕТ АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩУЮ КЛЕТКУ

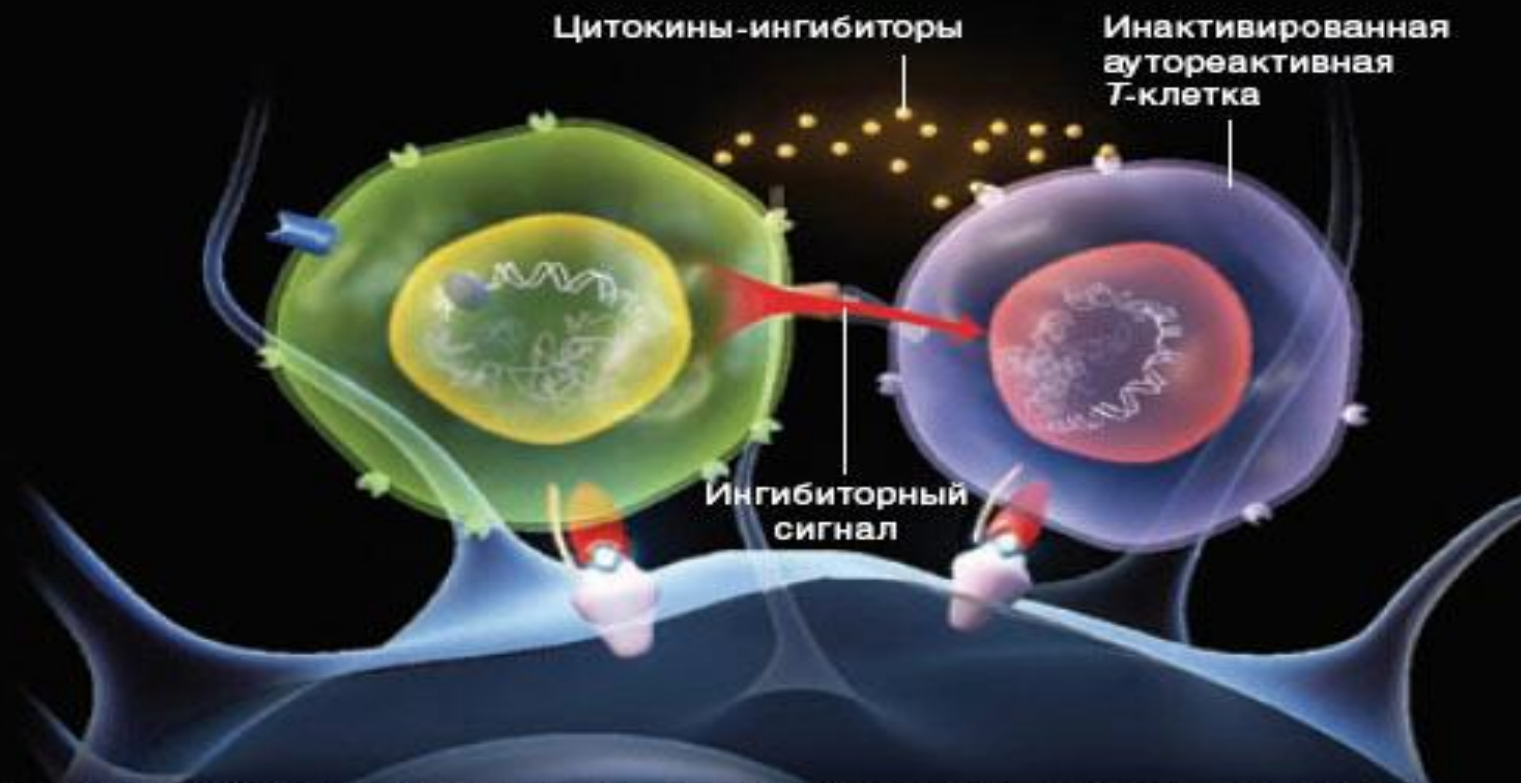


*T-reg*-клетка посылает сигнал, который не позволяет АПК оповещать другие *T*-клетки о наличии чужеродного антигена, или заставляет АПК подавлять активность других клеток, например с помощью сигнальных молекул (цитокинов), обладающих ингибирующим действием



рецептор (ТКР) хелперной или цитотоксической клетки сочтет представленный антиген чужеродным и получит соответствующие сигналы от АПК, то *T*-клетки направят оружие против носителя антигена — даже если последний принадлежит самому организму, а не патогену. ТКР клеток *T-reg* тоже распознают определенные антигены и подавляют активность тех *T*-клеток, которые нацелены именно на данные антигены

### ***T-REG* САМА ПОДАВЛЯЕТ АКТИВНОСТЬ ДРУГИХ *T*-КЛЕТОК**



*T-reg* использует антигенпредставляющую клетку как подспорье для установления контакта с другой *T*-клеткой, тоже присоединившейся к АПК. Затем *T-reg* инъецирует ингибирующие молекулы непосредственно в *T*-клетку или посылает ей сигналы, распространяющиеся на короткие расстояния

## **Нарушения иммунитета:**

- иммунодефицитные состояния,
- аутоиммунные заболевания
- аллергии.

**Иммунодефициты** - состояния, обусловленные функциональной недостаточностью иммунной системы вследствие отсутствия или снижения уровня одного или нескольких факторов иммунитета.

### **Клинические проявления:**

- снижение резистентности к инфекциям,
- доброкачественные или злокачественные (лимфомы, лимфосаркомы) опухоли.

# Классификация иммунодефицитов

## По происхождению:

- Первичные (врожденные, или наследственные, часто связаны с X-хромосомой и наследуются мальчиками от матерей);
- Вторичные (приобретенные).

## По локализации дефекта:

- дефицит фагоцитов;
- дефицит антител;
- дефицит адгезивных молекул;
- дефект НК клеток;
- дефицит системы комплемента;
- дефицит В-лф;
- дефицит Т-лф;
- комбинированные иммунодефициты.

# Вторичные иммунодефициты

## Причины развития

- 1. Возраст.** У младенцев и стариков ослаблен гуморальный и клеточный иммунный ответ.
- 2. Нарушение питания** - недостаток белков, витаминов и минералов.
- 3. ИР** - нарушает созревание клеток-предшественниц иммуноцитов.
- 4. Лекарственные препараты** - можно создать любой иммунодефицит .
- 5. Инфекции.** Иммуносупрессия – защитный механизм ряда инфекционных возбудителей, позволяющий им выживать и размножаться в агрессивной среде организма. Наиболее тяжелые вторичные иммунодефициты вызывают ВИЧ, вирусы герпеса.
- 7. Опухоли** (болезнь Ходжкина, миелома, лейкозы). Однако спорным остается вопрос – иммунодефицит - это причина или следствие развития опх?
- 8. Внутритрубная гипоксия 1 и 2 триместров беременности** (предположительный механизм – преимущественная эритроидная диф-ка СКК в ущерб лимфоидным клеткам; эритробласты м. ингибировать пролиферацию В-лф), известно, что стимуляция эритроидного ростка у взрослых также приводит к иммунодепрессии

### Основные механизмы развития аутореактивности:

1. Нарушение регуляции иммунитета при **функциональной** слабости T-reg
2. Нарушение клональной делеции и активация сохранившихся аутореактивных В- и Т-клеток при инфицировании микроорганизмами, имеющими общие с хозяином (перекрестные) антигены. Например – ревматизм – инфекционно-аллергическое поражение сердца и суставов как результат стрептококковой инфекции.
3. Поликлональная активация В-лф вирусами (мононуклеоза, гепатита).
4. Поступление в кровоток антигенов тканей, в норме изолированных от иммунной системы (мозг, хрусталик, щитовидная железа, тестикулы), например, при травме.
5. Молекулярная аномалия и связанная с этим выработка аутоантител. Например, ревматоидный артрит, когда вырабатываются аутоантитела к дефектному IgG (обнаружен дефект гликозилирования Fc фрагментов антител этого класса ⇒ аномальные молекулы образуют м/д собой конгломераты с сильными иммуногенными свойствами).
6. Представление антигена клетками, неспециализированными для этой функции. Примером является тиреоидит как результат аномальной экспрессии HLA - 2 на клетках щитовидной железы.
7. Уничтожение «своей» клетки, несущей чужеродные антигены (аг вирусов, лекарств).

# Проблемы гетерологичного иммунитета

После перенесенной инфекции образуются  $\square$  памяти, но они узнают не весь АГ, а его **эпитоп** – небольшие пептиды. Ряд вирусов имеют сходные консервативные последовательности пептидов и Т  $\square$  памяти будут распознавать сходный вирус  $\Rightarrow$  **гетерологичный** иммунный ответ. При этом эффекторные клетки менее эффективны.

**Тлф** активируются **раньше**, чем Влф и выделяют множество **цитокинов**  $\Rightarrow$  повреждение самого организма.

**+ пример:** инфицирование людей, зараженных ВИЧ, но еще не имеющих клинических проявлений СПИДа, флавивирусом GBV-C (близким «родственником» гепатита С), во многих случаях предотвращает развитие СПИДа. Одно из вероятных объяснений состоит именно в изменении ответа активированных Т-клеток на новую инфекцию. Вирус ВИЧ подавляет иммунную реакцию на себя, однако реакция на флавивирус может протекать нормально, и при наличии гетерологичного иммунитета это сказывается и на ВИЧ.

**- пример** при **вакцинации** - в отличие от живых вирусов, ответ на убитые вирусы или их части, имеющиеся в вакцинах, вызывают большую активацию **Т-х2**, а не 1, как это происходит в естественной ситуации; увеличенное количество **Т-х 2** среди **клеток памяти** (а значит, их усиленная активация при реальной инфекции) приводит к ухудшению способности бороться с вирусом и, главное, склоняет иммунную систему в целом к **аллергическим** и, возможно, **аутоиммунным** реакциям.

за пониженную смертность  
существует плата – неоднократно  
вакцинированный от разных  
болезней, искусственно  
защищенный человек обладает  
иммунологической памятью,  
склонной вызывать аллергии и  
аутоиммунные заболевания.