

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)

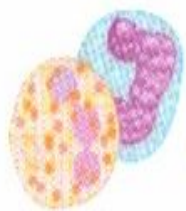
- иммунитет **адаптивный** или приобретенный, вырабатывается в процессе жизни индивида.
- активируется после размножения лимфоцитов и их дифференцировки в эффекторные клетки.
- в его основе – способность лимфоцитов распознавать антигены (их в природе $\approx 10^{18}$) и организовывать их деструкцию.

Иммунитет = распознавание аг+ деструкция.

Врожденный иммунитет

Приобретенный иммунитет

Фагоциты

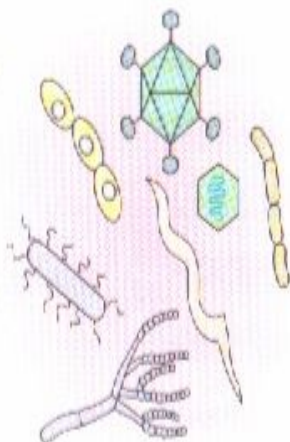


Клетки-киллеры



кожа, слизистые, HCl, лизоцим,
комплеммент, аутофлора, белки
теплого 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.

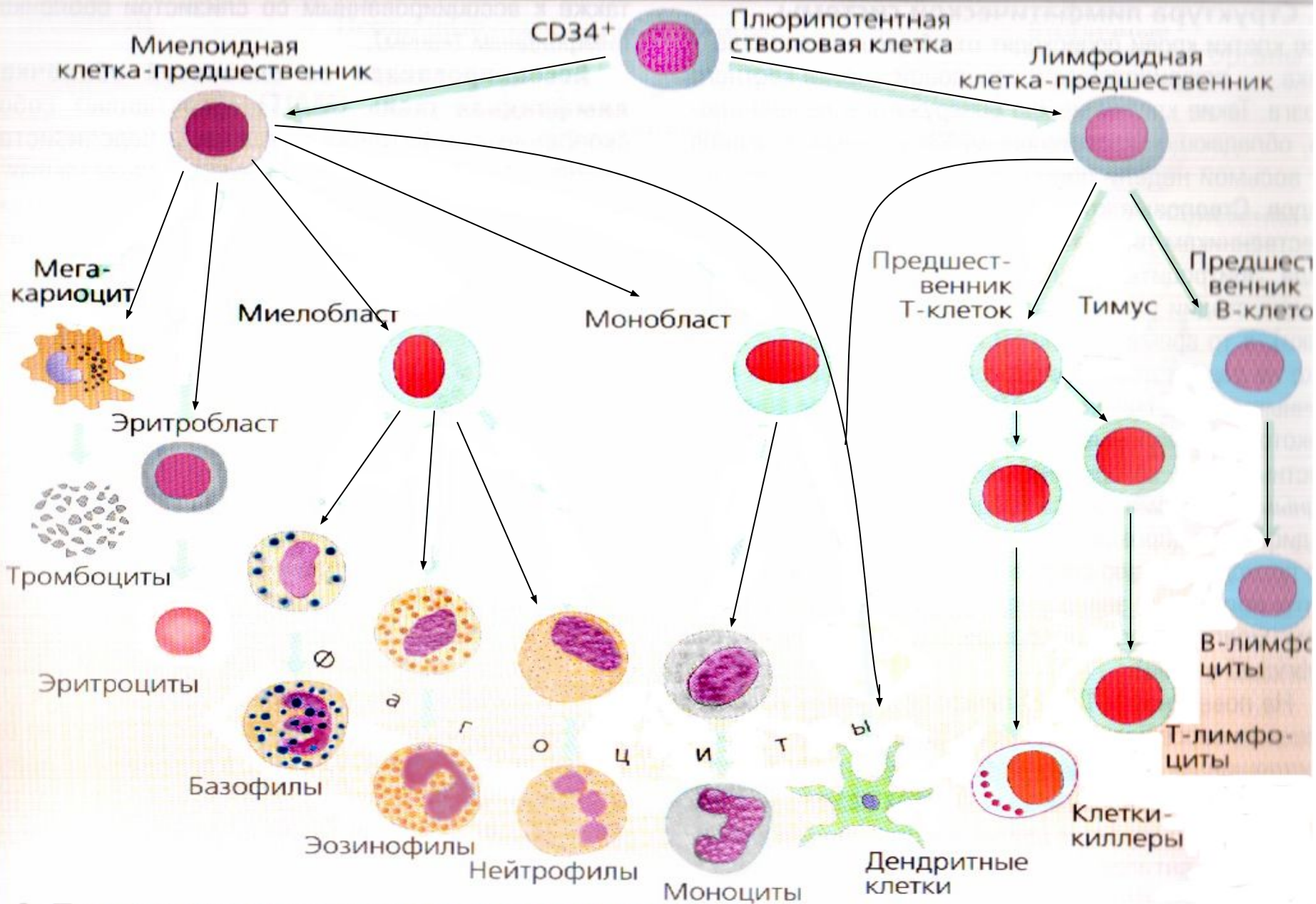
Основные функции иммунной системы

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 ядродержащих 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, γ -ИФН и TNF- α . 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.

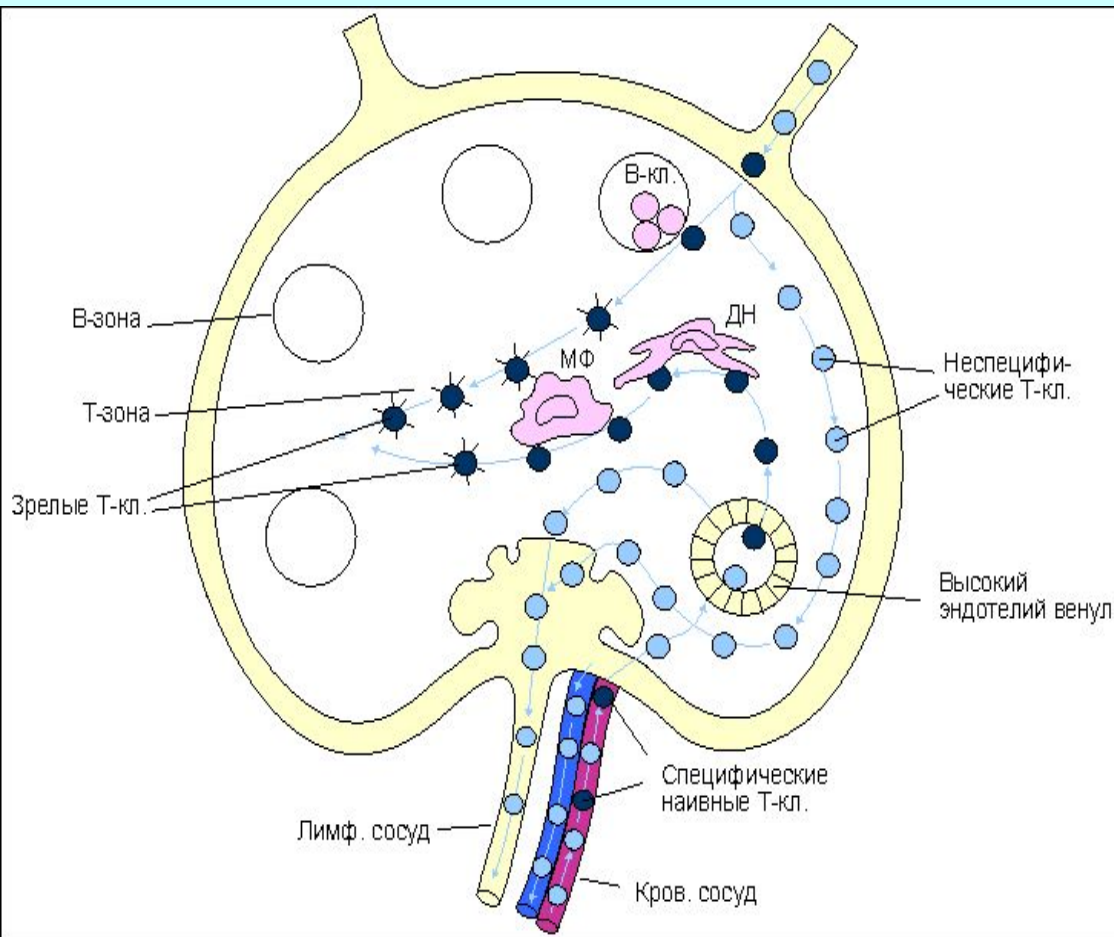
1. Стадия поглощения, переработки и презентации антигена

- **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 **HLA** 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.

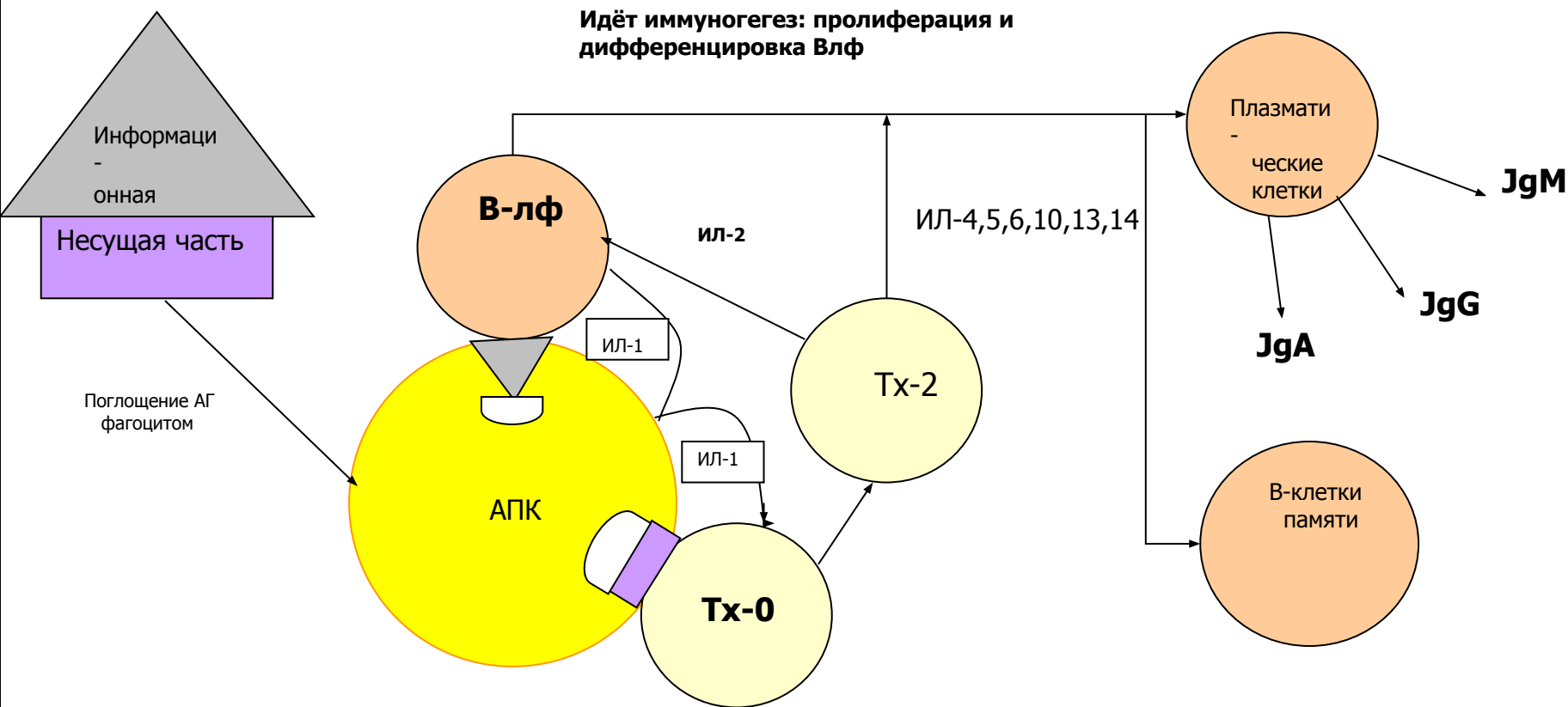


Таким образом в лимфоузлах избирательно скапливаются лф тех клонов, которым предстоит реагировать на этот АГ.

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.

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.



Гуморальный путь иммунного ответа

В лимфоузле АПК представляет расщепленный антиген лимфоцитам. В этом процессе участвуют Влф, контактирующий с информационной частью аг и наивный Тх0 лф, который контактирует с несущей (?) частью антигена, а также получает цитокиновый сигнал – ИЛ 4 от АПК и тучных □ и дифференцируется в Т-хелпер 2-го типа. **В-лф** распознаёт **информационную** часть антигена с помощью **BCR** (это поверхностные IgM и D, ассоциированные с CD -молекулами (19, 21, 79, 81)). Т-хелпер распознаёт антиген, с помощью **TCR** (некоторые Т- независимые бактериальные АГ распознаются рецептором BCR без помощи Т-хелперов). Каждый рецептор – BCR или TCR распознаёт одновременно **α-цепью антиген, β-цепью → HLA.**

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 **T_H2** выделяют цитокины - модуляторы клеточного ответа.

T_H1 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 Th1 стимулируют в лимфоузлах и селезенке размножение и созревание Т-лф (ЦТЛ или $T_{ГЗТ}$) в зрелые клетки и **Т-клетки памяти**

Цитокины Th2 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- γ 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 (NK-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

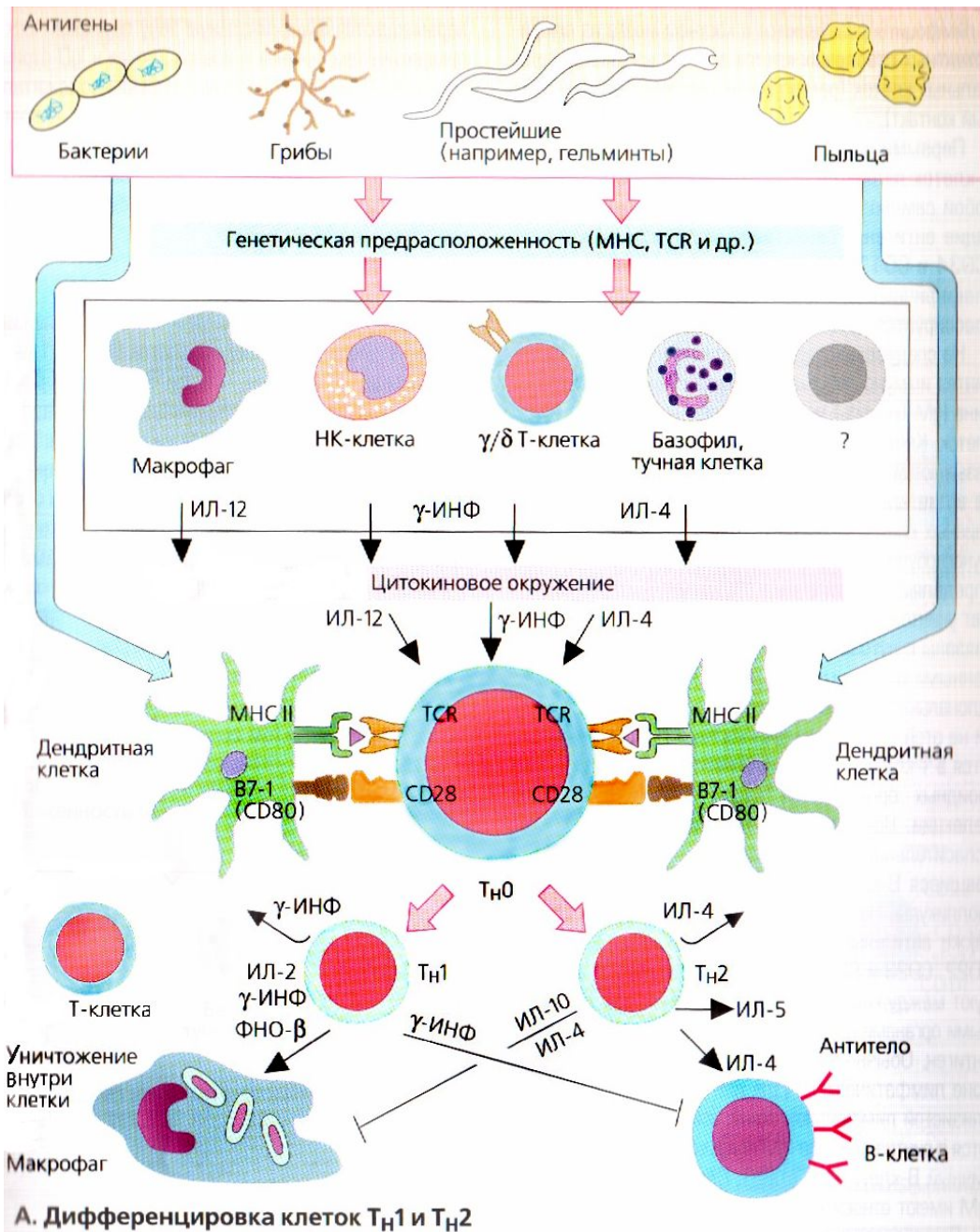
ЦТЛ уничтожают **□** с вирусными или опх АГ (экспрессия вирусных АГ опережает сборку вирионов ⇒ важно для остановки распространения инфекции).

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⁺-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

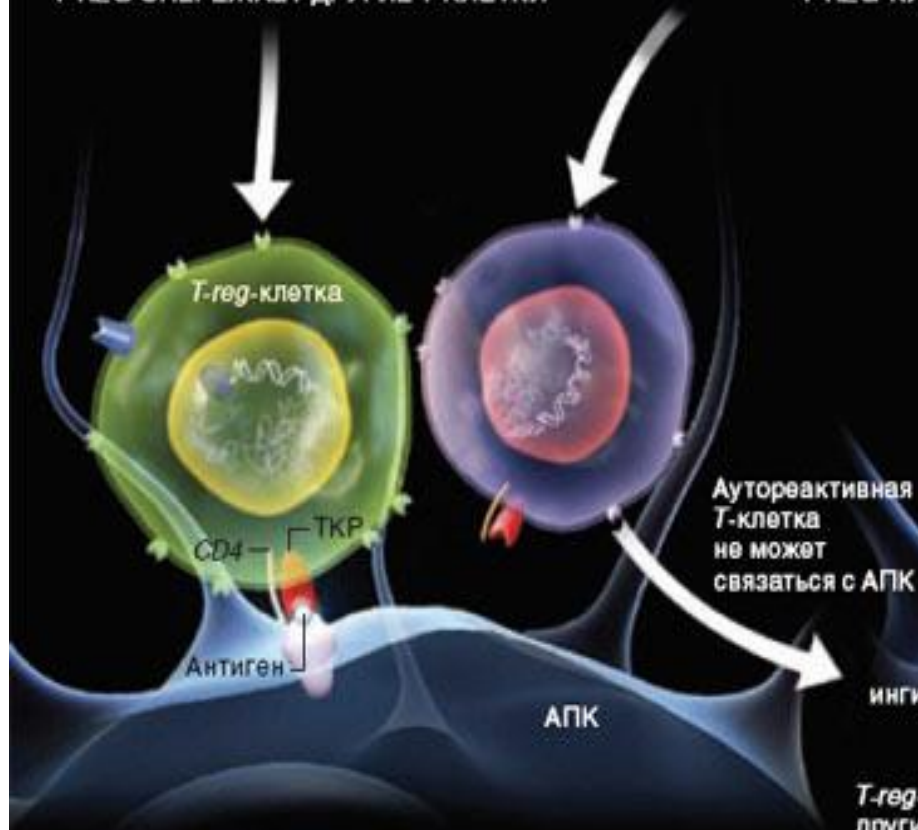
T-reg,

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

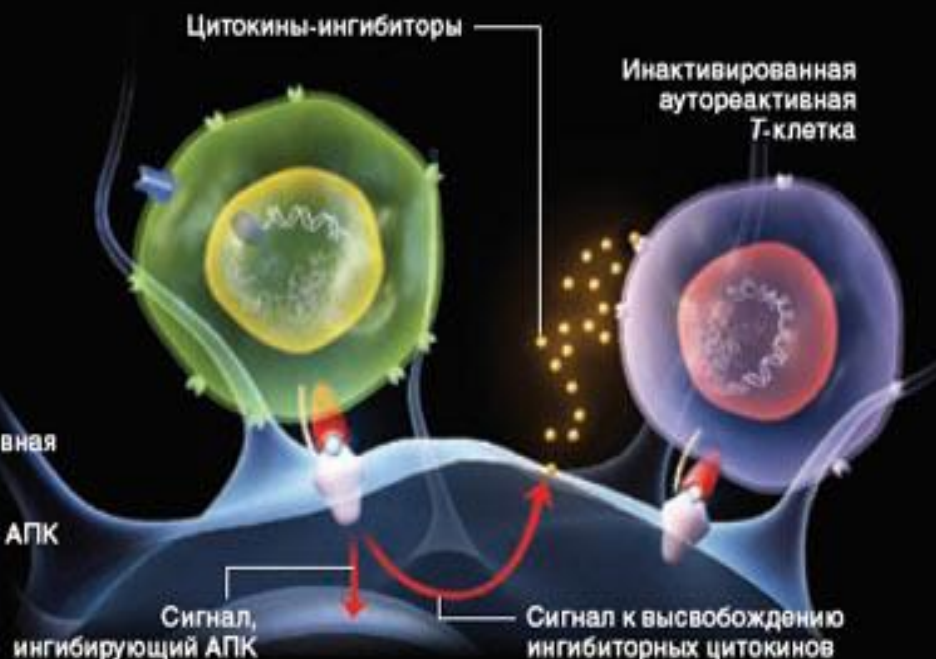
КАК T-REG-КЛЕТКИ ПОДАВЛЯЮТ АУТОИММУННУЮ РЕАКЦИЮ?

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



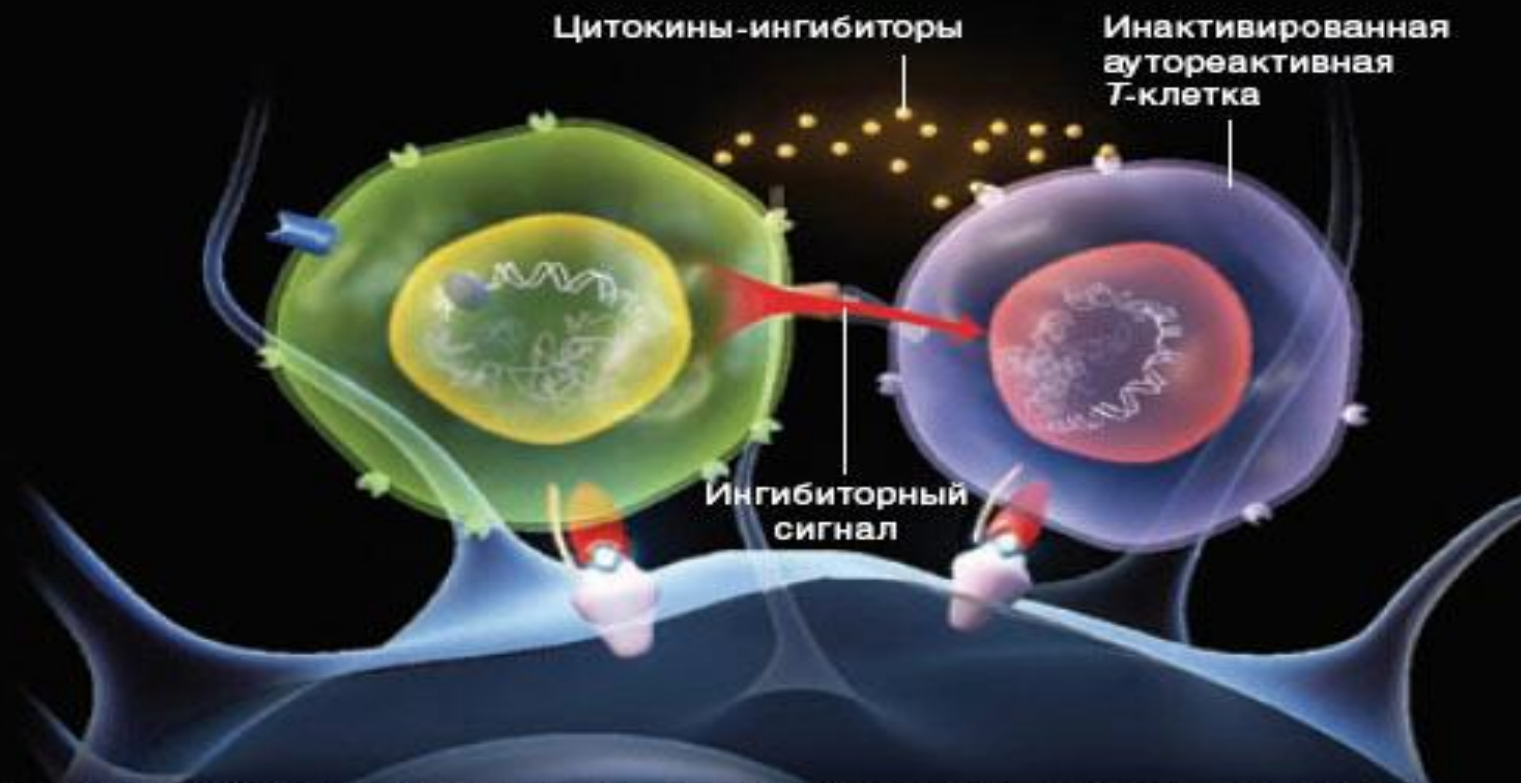
T-REG-КЛЕТКА ИНАКТИВИРУЕТ АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩУЮ КЛЕТКУ



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 кровотоки 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.