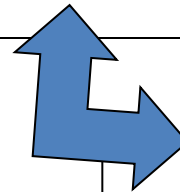
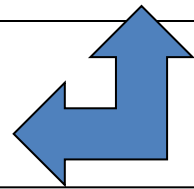


ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ

Лекция №1

- **ИММУНОЛОГИЯ** - наука, изучающая механизмы и способы защиты организма от генетически чужеродных веществ (АГ) направленные на сохранение и поддержание гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, а также биологической (антигенной) индивидуальности и видовых различий.



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

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ИММУНОЛОГИИ

- Иммунология как направление исследований возникла из практической необходимости борьбы с инфекционными заболеваниями
- как отдельное научное направление сформировалась во 2-ой половине XX в.
- до этого - прикладной раздел инфекционной патологии и микробиологии

Многовековые наблюдения за заразными болезнями заложили фундамент современной иммунологии:

-несмотря на широкое распространение чумы (V век до н.э.), никто не заболел дважды, по крайней мере смертельно и для захоронения трупов использовали переболевших.

Древний мир и Средние Века

- **1000 г. до н.э.** – первые инокуляции содержимого оспенных папул здоровым людям с целью их защиты от острой формы заболевания проводились в Китае, а затем распространились в Индию, Европу, Малую Азию, на Кавказ.
- **1546 г.** – выходит книга итальянского врача [Джироламо Фракасторо](#) "Зараза" в которой он развивает теорию приобретенного иммунитета, выдвинутую еще в XI веке [Авиценной](#).
- Авиценна и Фракасторо полагали, что все болезни вызываются мелкими "семенами", переносимыми от человека к человеку. Разные "семена заразы" имеют различное сродство к разным растениям и животным, а внутри организма — к различным органам и жидкостям тела.

Первые вакцины

- С **1701 г.** вариоляция (прививание от оспы) получает распространение в Константинополе, откуда распространяется в Европу.
- В **1722 г.** принц и принцесса Уэльские привили оспу двум своим дочерям, чем подали пример жителям Англии.
- В Лондоне в **1746 г.** был открыт специальный госпиталь Святого Панкраса, в котором всем желающим прививали оспу.
- **1768 г.** один из лучших врачей – инокуляторов [Томас Димсдейл](#) произвел оспопрививание императрице [Екатерине II](#) и ее сыну Павлу.
- В **1796 г.** после тридцати лет исследований [Эдвард Дженнер](#) опробовал метод прививания людей коровьей оспой на 8-летнем мальчике, а затем еще на 23 людях.
- В **1798 г.** Дженнер опубликовал результаты своих исследований. разработал врачебную технику оспопрививания, которую назвал вакцинацией (от лат. vaccus — корова).

Иммунологическая революция

- В 1880 г.-статья [Луи Пастера](#) о защите кур от холеры путем их иммунизации патогеном со сниженной вирулентностью.

В 1881 г. он проводит эксперимент по прививке овцам сибиреязвенной вакцины

в 1885 г. успешно испытывает вакцину от [бешенства](#) на мальчике, укушенном бешеной собакой. - **зарождение инфекционной иммунологии и начало эры вакцинации.**

Пастер разработал принципы вакцинации и успешно применял их на практике, но не знал о факторах, включенных в процесс защиты от инфекции.

- В 1890 г. [Эмиль фон Беринг](#) и [С. Китасато](#) показали, что в крови людей, переболевших дифтерией или столбняком, образуются **антитоксины**, которые обеспечивают иммунитет к этим болезням как самим переболевшим, так и тем, кому такая кровь будет перелита.

На основе этих открытий был разработан метод лечения кровяной сывороткой.

1901 г. Э. Берингу была присуждена первая Нобелевская премия по физиологии и медицине

- В **1883 г.** русский биолог – иммунолог [Илья Мечников](#) сделал сообщение по фагоцитарной теории иммунитета- **начало познания вопросов клеточного иммунитета.**
- показал, что в организме человека присутствуют особые амебоидные подвижные клетки – нейтрофилы и макрофаги, которые поглощают и переваривают патогенные микроорганизмы. Именно им он отдавал первичную роль в защите организма.

• В **1891 г.** статья немецкого фармаколога [Пауля Эрлиха](#), в которой он термином "антитело" обозначает противомикробные вещества крови. Параллельно с Мечниковым Эрлих разрабатывал свою теорию иммунной защиты организма:

- заметил, что основным свойством АТ является их ярко выраженная специфичность
- выдвинул теорию «боковых цепей», в соответствии с которой АТ в виде рецепторов предшествуют на поверхности клеток. Позже эта в целом умозрительная теория подтвердилась с некоторыми изменениями.

Две теории – фагоцитарная (клеточная) и гуморальная – в период своего возникновения стояли на антагонистических позициях.

В 1908 г. Мечников и Эрлих разделили Нобелевскую премию в области медицины, а позже выяснилось, что их теории дополняют друг друга.

- В **1900 г.** австрийский врач – иммунолог [Карл Ландштейнер](#) открыл группы крови человека, за что в **1930 г. был удостоен Нобелевской премии.**
- В **1904 г.** известный химик [Сванте Аррениус](#) доказал обратимость взаимодействия антиген – антитело и заложил основы иммунохимии.
- В **1908 г.** в Германии и Франции основаны первые научные журналы, публикующие статьи по иммунологии, — Zeitschrift fur Immunitatsforschung и Annales de l'Institut Pasteur,
с 1916 г. в США выходит American Journal of Immunology.
- В **1913 г.** была организована Американская ассоциация иммунологов (American Association of Immunologists).
- **К концу 40-х - началу 50-х годов XX столетия завершается первый период развития иммунологии.**

Был создан целый арсенал вакцин против самого широкого набора инфекционных заболеваний (оспы, бешенства, холеры, чумы, брюшного тифа, желтой лихорадки, дифтерии, столбняка)

Несмотря на успехи инфекционной иммунологии, экспериментальная и теоретическая иммунология оставались в зачаточном состоянии

Прорыв в теоретической иммунологии

Новый этап развития – австрал. вирусолог [Фрэнк Бернет](#) в 1960 г. получил **Нобелевскую премию**.

- рассматривал иммунитет как реакцию, направленную на дифференциацию всего «своего» от всего «чужого»
- поднял вопрос о значении иммунных механизмов в поддержании генетической целостности организма в период индивидуального (онтогенетического) развития
- обратил внимание на ЛФ («иммуноцит») как основной участник специфического иммунного реагирования
- Бернет предсказал, а англичанин **Питер Медавэр** и чех **Милан Гашек** экспериментально подтвердили состояние, противоположное иммунной реактивности - толерантности.
- указал на особую **роль тимуса** в формировании иммунного ответа
- остался в истории иммунологии как **создатель клонально-селекционной теории иммунитета**: один клон ЛФ реагировать только на одну конкретную, антигенную, специфическую детерминанту.

Изучение иммуноглобулинов началось с работы по электрофорезу белков крови [Арне Тиселиуса](#) 1937 года.

- в течение **40х -60х гг.** были открыты классы и изотипы иммуноглобулинов,
- в **1962 г.** Р.Портер предложил модель структуры молекул иммуноглобулинов, которая оказалась универсальной и совершенно верной и по сегодняшний день наших знаний.

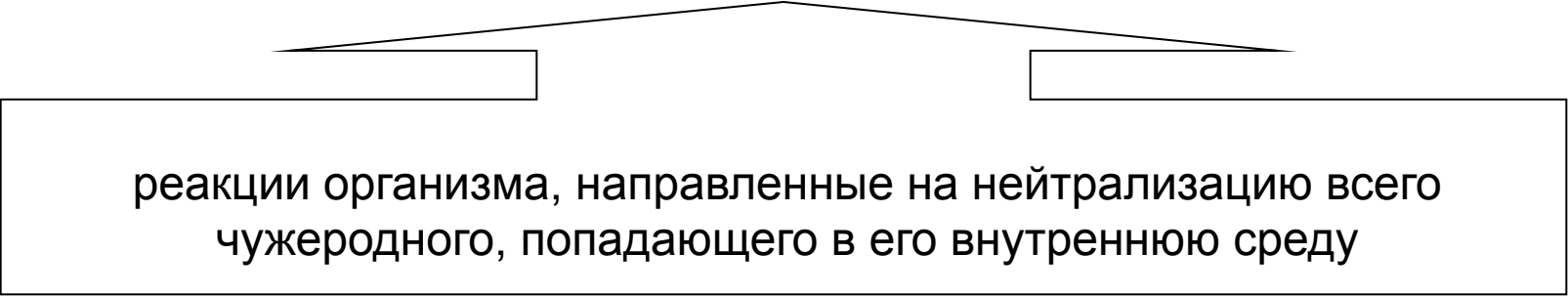
- **60-е — начало 80-х г.** — этап выделения всевозможных факторов - гуморальных медиаторов И.О. из супернатантов клеточных культур
- с середины 80-х г. и по настоящее время в иммунологию вошли методы молекулярного клонирования, трансгенные мыши и мыши с удалением заданных генов (knockout).
- В работах Джеймса Гованса **60-х годов XX в.** показана роль лимфоцитов в организме
в опытах на крысах показал, что хронический дренаж грудного лимфатического протока, который физически "вынимает" ЛФ из организма, приводит к утрате способности животных к развитию И.О.
- В **середине XX в.** команда во главе с американским генетиком и иммунологом Джорджем Снеллом проводила опыты с мышами, которые привели к открытию главного комплекса гистосовместимости и законов трансплантации, за что **Снелл и получил Нобелевскую премию за 1980 г.**
- В **2011 г.** Нобелевскую премию в области физиологии и медицины получил французский иммунолог Жюль Хоффманн за работу «по исследованию активации врожденного иммунитета».
- В **XXI веке** основными задачами иммунологии стали: изучение молекулярных механизмов иммунитета — как врождённого, так и приобретённого, разработка новых вакцин и методов лечения аллергии, иммунодефицитов, рака.

ИММУННАЯ СИСТЕМА

Термин «**иммунитет**» имеет латинский корень (от лат. Immunitas), обозначающий освобождение, избавление от чего-либо.

Первоначально под иммунитетом понимали резистентность или невосприимчивость организма к действию микроорганизмов.

- **Иммунитет** – физиологическая функция, которая обуславливает невосприимчивость организма к генетически чужеродным веществам (АГ), эндогенного или экзогенного происхождения с целью сохранения и поддержания гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, а так же биологической (АГ) индивидуальности и видовых различий.



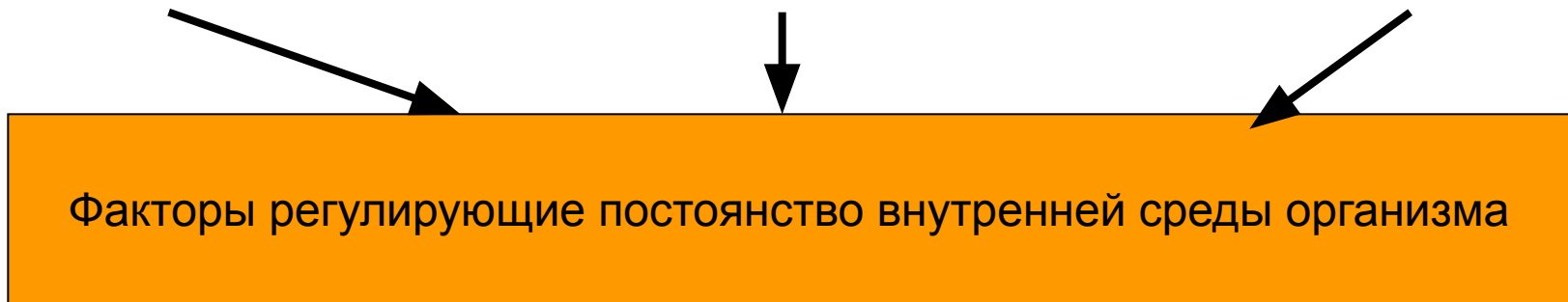
реакции организма, направленные на нейтрализацию всего чужеродного, попадающего в его внутреннюю среду

ИММУННАЯ СИСТЕМА

- помимо защиты от микроорганизмов
- бдительно отслеживает пути проникновения в организм чужеродного белка с вдыхаемым воздухом, через кожу или стенку кишечника, инъекционным путем и стремится нейтрализовать его действие.
- отслеживает отклонения в «поведении» собственных клеток организма, оберегая его от размножения тех из них, которые склонны к злокачественному росту.

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ система имеет **3 особенности:**

- генерализована по всему телу
- ее клетки постоянно циркулируют по всему телу через кровотоки;
- обладает универсальной способностью вырабатывать антитела, различные по своей специфике в отношении каждого антигена.



Иммунная система организма - совокупность лимфоидных органов и тканей, которые определяют контроль за антигенным постоянством внутренней среды организма.

Органы: красный костный мозг, тимус, селезенка, лимфоузлы и лимфатические образования кишечника и других органов.

В иммунной системе существует множество способов обнаружения и удаления чужеродных агентов, этот процесс называется иммунным ответом.



все эти типы иммунного ответа так или иначе связаны между собой

Основное различие между ними в том, что приобретённый иммунитет высокоспецифичен по отношению к конкретному типу АГ и позволяет быстрее и эффективнее уничтожать их при повторном столкновении

Две стороны иммунной системы

Врождённый иммунитет

Приобретённый иммунитет

<p>наследственно закреплённая система защиты многоклеточных организмов от любых патогенных и непатогенных м/о, эндогенных продуктов тканевой деструкции, формируется в онтогенезе вне зависимости от «запроса». Реакция неспецифична</p>	<p>Специфическая реакция, формируется в ответ на «запрос» (поступление чужеродного антигена)</p>
<p>Столкновение с инфекцией приводит к немедленной максимальной реакции</p>	<p>Между контактом с инфекцией и максимальным ответом латентный период</p>
<p>Эффекторные клетки: миелоидные, частично лимфоидные клетки</p>	<p>Эффекторные клетки: лимфоидные клетки</p>
<p>Распознающие рецепторы: патогенраспознающие</p>	<p>Распознающие рецепторы: антигенраспознающие</p>
<p>Распознаваемые молекулы: образы патогенности, стрессорные молекулы</p>	<p>Антигены</p>
<p>Не обладает иммунологической памятью</p>	<p>Столкновение с чужеродным агентом приводит к иммунологической памяти</p>

Факторы врожденного и приобретенного иммунитета

Врожденный иммунитет (неспецифическая резистентность)	Приобретенный специфический (адаптивный) иммунитет и формы иммунного реагирования
<u>Механические физиологические факторы защиты:</u> кожа и слизистые оболочки, сальные и потовые железы, мерцательный эпителий слизистых оболочек, слюна, слезы, рН желудочного сока, пищеварительные ферменты, Т-тела, гормональный баланс, чихание и.т. д.	<u>Формы иммунного реагирования:</u> <ul style="list-style-type: none">-Антителообразование-Иммунный фагоцитоз-Киллерная функция лимфоцитов-Аллергические реакции (ГНТ, ГЗТ)-Иммунологическая память-Иммунологическая толерантность
<u>клеточные и гуморальные факторы защиты:</u> фагоциты, НК, В1(СD5+)-ЛФ, нормальная микрофлора тела; лизоцим, секреты кожи и слизистых, система комплемента, фибронектин, интерфероны, белки острой фазы, естественные АТ, антимикробные пептиды	<u>Клеточные и гуморальные факторы защиты:</u> В-лимфоциты, Т-лимфоциты, Т-хелперы, цитотоксические лимфоциты, иммунный фагоцитоз, антитела

Дыхательные пути:

- 1) слизь
- 2) реснитчатый эпителий
- 3) иммуноглобулины
- 4) фагоцитоз

Глаза:

- 1) слезная жидкость
- 2) лизоцим

Кожа:

- 1) анатомические барьеры
- 2) секрет потовых и сальных желез
- 3) антимикробные секреты, лактат, жирные кислоты
- 4) кислая среда
- 5) нормальная микрофлора

Пищеварительный тракт:

- 1) кислая среда желудка
- 2) щелочная среда кишечника
- 3) нормальная микрофлора
- 4) механическое движение
- 5) ферменты
- 6) лизоцим
- 7) бактериоцины

Урогенитальный тракт:

- 1) ток мочи
- 2) кислая среда
- 3) лизоцим
- 4) вагинальный лактат



Неспецифическая резистентность определяется

целостностью кожных покровов и слизистых, их функциональной активностью, состоянием фагоцитов.

Врожденный иммунитет определяется

в значительной степени системой комплемента.

Приобретенный иммунитет определяют Т- и В- лимфоциты.

специфичность и память — это две основных его характеристики.

Механизмы, обеспечивающие естественную резистентность (неспецифическую защиту), не зависят от антигенной специфичности чужеродного агента.

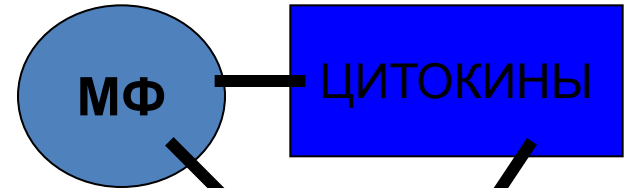
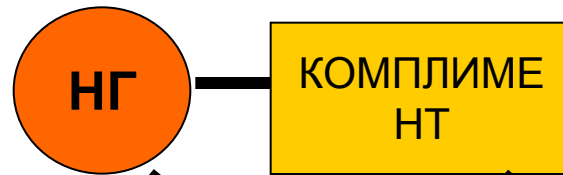
Не распознают попадающие в организм вещества и инфекции, как генетически чужеродный материал, но действуют не менее эффективно, чем факторы приобретенного иммунитета, способствуя их элиминации.

Механизмы естественной резистентности и приобретенного иммунитета тесно переплетаются: их взаимодействие осуществляется на всех этапах проникновения, размножения возбудителя в организме и его элиминации.

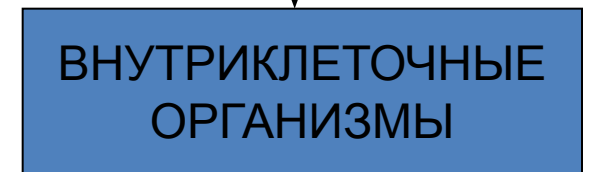
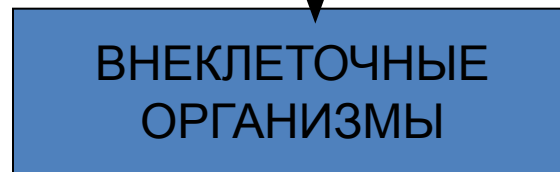
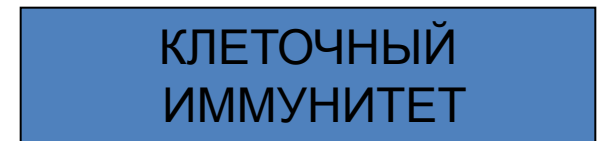
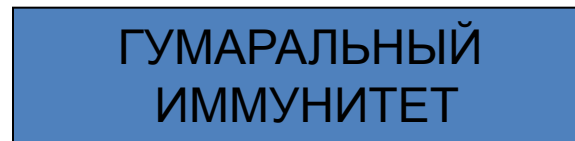
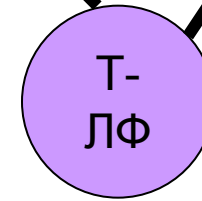
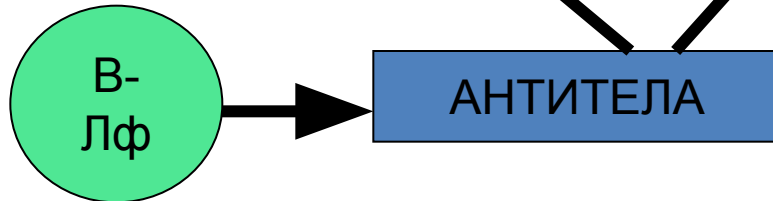
Факторы естественной резистентности первыми «встают» на защиту при действии патогенных (чаще всего инфекционных) агентов.

Две триады объединяющие врожденный и приобретенный иммунитет

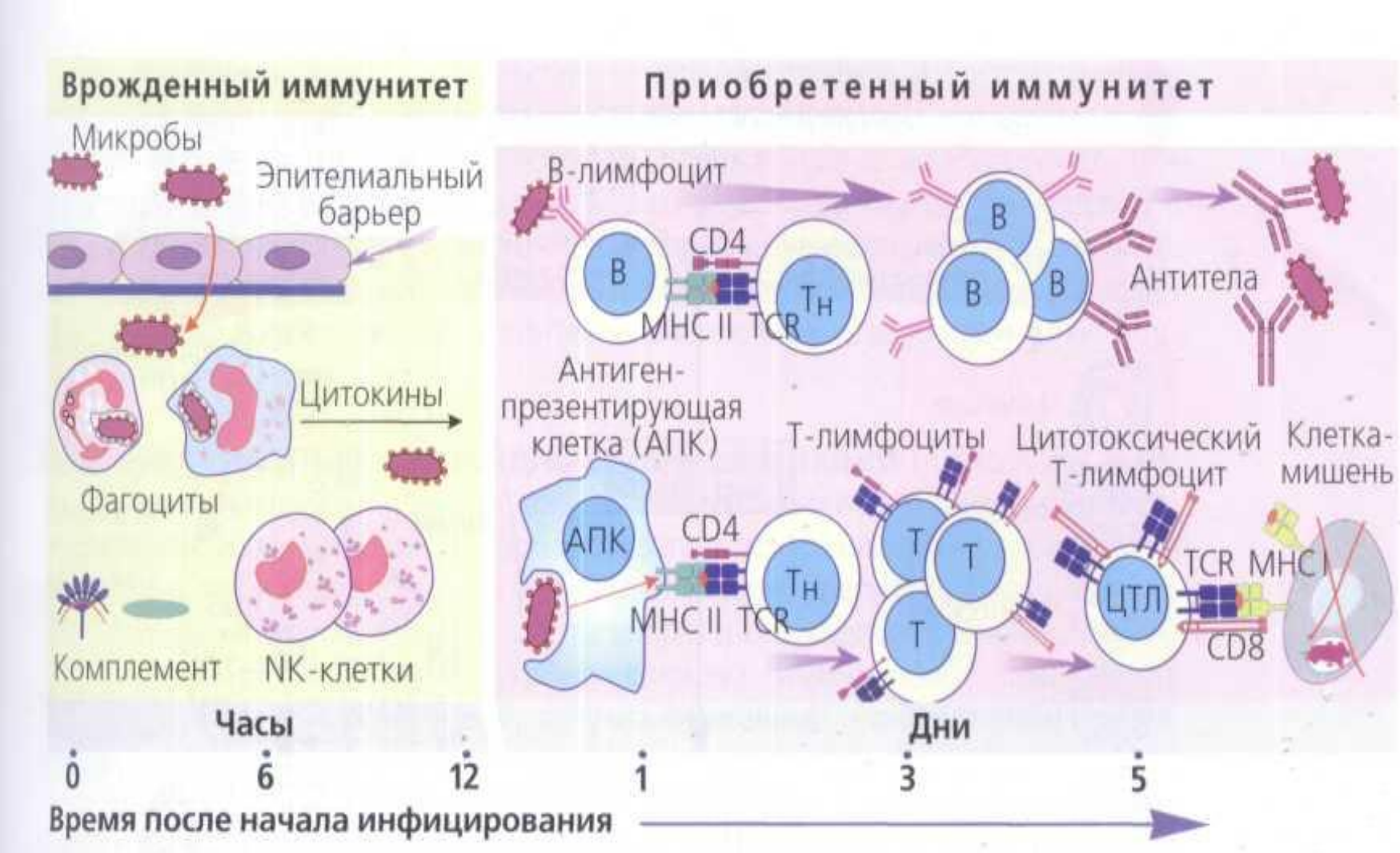
Врожденный



Приобретенный



Основные отличия врожденного и приобретенного иммунитета



ВИДЫ ИММУНИТЕТА

Видовой иммунитет (врожденный) - генетически закрепленная невосприимчивость присущая каждому виду. Например, человек никогда не заболевает чумой крупного рогатого скота. Крысы резистентны к дифтерийному токсину.

Приобретенный иммунитет формируется в течение жизни индивидуума и не передается по наследству; может быть *естественным и искусственным, активным и пассивным*.

Естественно приобретенный (активный) развивается после перенесенного **инфекционного заболевания**, протекавшего в клинически выраженной форме, либо после скрытых контактов с микробными Аг (так называемая бытовая иммунизация). В зависимости от свойств возбудителя и состояния И.С. невосприимчивость м.б. пожизненной (например, после кори), длительной (после брюшного тифа) или кратковременной (после гриппа).

Инфекционный (нестерильный) - особая форма приобретенной невосприимчивости; не является следствием перенесенной инфекции, обусловлен наличием инфекционного агента в организме. Невосприимчивость исчезает сразу после элиминации возбудителя из организма (например, туберкулез; вероятно, малярия).

Естественный пассивный связан с переносом **IgG от матери к плоду** через плаценту или **с грудным молоком (SIgA) новорожденному**. Это обеспечивает устойчивость новорожденного ко многим возбудителям в течение некоторого, индивидуально варьирующего срока.

Естественный пассивный иммунитет ребенка создается за счет материнских антител.

ВИДЫ ИММУНИТЕТА

Искусственно приобретенный иммунитет- развивается в результате вакцинации, серопрфилактики (введение сыворотки) и других манипуляций.

Активно приобретенный иммунитет развивается **после иммунизации** ослабленными или убитыми м/о либо их АГ. Организм активно участвует в создании невосприимчивости, отвечая развитием И.О. и формированием клеток памяти.

Пассивно приобретенный иммунитет достигается **введением готовых АГ** или, реже, сенсibilизированных ЛФ. И.С. реагирует пассивно, не участвуя в развитии соответствующих иммунных реакций.

Иммунитет может формироваться против м/о, их токсинов, вирусов, АГ опухолей- иммунитет называют **антимикробным, антитоксическим, антивирусным, противоопухолевым**

трансплантационный иммунитет =при трансплантации несовместимых тканей возникает (реакция отторжения трансплантата).

местный иммунитет-

поступление в организм АГ через дыхательные пути, пищеварительный тракт и другие участки слизистых поверхностей и кожи нередко обуславливает развитие выраженной локальной иммунной реакции.

Иммунитет

```
graph TD; A[Иммунитет] --> B[Врожденный]; A --> C[Адаптивный (специфический)]; B --> D[действует на основе воспаления и фагоцитоза, а также защитных белков (комплемент, интерфероны, фибронектин и др.) Эта система реагирует только на корпускулярные агенты (микроорганизмы, чужеродные клетки и др.) и токсические вещества, разрушающие клетки и ткани, вернее, на корпускулярные продукты этого разрушения.]; C --> E[основан на специфических функциях лимфоцитов, клеток крови, распознающих чужеродные макромолекулы и реагирующих на них либо непосредственно, либо выработкой защитных белковых молекул (антител).];
```

Врожденный

действует на основе воспаления и фагоцитоза, а также защитных белков (комплемент, интерфероны, фибронектин и др.)
Эта система реагирует только на корпускулярные агенты (микроорганизмы, чужеродные клетки и др.) и токсические вещества, разрушающие клетки и ткани, вернее, на корпускулярные продукты этого разрушения.

Адаптивный (специфический)

основан на специфических функциях лимфоцитов, клеток крови, распознающих чужеродные макромолекулы и реагирующих на них либо непосредственно, либо выработкой защитных белковых молекул (антител).

Воспаление

- — одна из наиболее ранних реакций иммунной системы на инфекцию.
- К симптомам относятся покраснение и отек, что свидетельствует о усилении притока крови к вовлеченным в процесс тканям.
- В развитии воспалительной реакции важную роль играют [эйкозаноиды](#) и [цитокины](#), высвобождаемые поврежденными или инфицированными клетками.
- К эйкозаноидам относятся [простагландины](#), вызывающие повышение температуры и расширение кровеносных сосудов, и [лейкотриены](#), которые привлекают определённые виды белых кровяных телец (лейкоцитов)
- К наиболее распространённым цитокинам относятся [интерлейкины](#), отвечающие за взаимодействие между лейкоцитами, [хемокины](#), стимулирующие [хемотаксис](#), и [интерфероны](#), обладающие противовирусными свойствами, в частности способностью угнетать синтез белка в клетках макроорганизма
- Кроме того, могут играть роль выделяемые [факторы роста](#) и [цитотоксические факторы](#). Эти цитокины и другие биоорганические соединения привлекают клетки иммунной системы к очагу инфекции и способствуют заживлению поврежденных тканей путём уничтожения возбудителей

В системе неспецифической резистентности центральное место занимают

- Нейтрофильные гранулоциты-первые встречают АГ
- моноциты-макрофаги (МОН/МФ)
- в определенных случаях они способны переходить из одной формы в другую: из БАЗ формируются тучные клетки, МОН превращаются в МФ.
- МОН/МФ (помимо фагоцитоза) в специфическом иммунитете — являются антигенпрезентирующими клетками, т.е. подготавливают АГ для узнавания специализированными ЛФ.
- натуральные или естественные киллеры (НК), происходят от прелимфоцитов, дифференцировка завершается в селезенке, атакуют и уничтожают опухолевые клетки, или инфицированные вирусами клетки.
- Вспомогательные клетки: Тучные клетки, ЭОЗ, БАЗ тромбоциты

Ключевое место во врожденном иммунитете занимает система комплемента

- Термин «комплемент» применен для описания «дополнительных» субстратов в сыворотке, для лизиса бактерий под действием специфических АТ.
- в системе С >25 белков и их активных фрагментах, из которых 9 — комплементные белки (С1-С9), а остальные — факторы комплемента (В, D, Р, Н и др.).
- **Главной функцией системы С:** является отличие «своего» от «чужого», что осуществляется за счет регуляторных молекул находящихся на клетках организма и подавляющих активацию комплемента.
- При попадании в кровь и ткани активаторов (грамм-(+) или грамм-(-) бактерии, вирусы, м/о, иммунные комплексы) происходит каскадное взаимодействие белков системы комплемента с образованием продуктов, повреждающих мембраны клеток-мишеней.

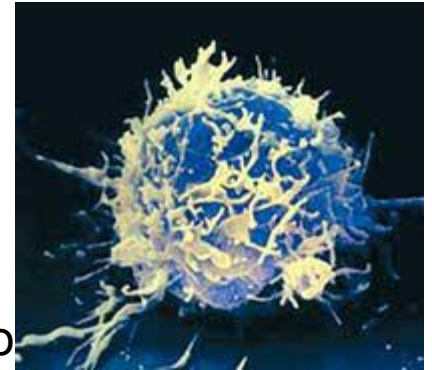
Центральное место в системе комплемента занимает - С3. В плазме крови постоянно происходит «холостая» активация С3, приводящая к фиксации небольшого числа С3 на поверхности как «своего», так и «чужого». На поверхности собственных клеток регуляторные белки вызывают разрушение связавшихся молекул С3 и подавляют дальнейшую активацию комплемента. На чужеродных структурах, лишенных регуляторных белков, напротив, начинается его активация.

функции системы комплемента: лизис клеток; растворение ИК; участие в фагоцитозе; воспалительной реакции; образование хемотаксинов; модуляция иммунного ответа; нейтрализация веществ.

АДАПТИВНЫЙ иммунитет -ведущая роль принадлежит ЛФ

-специфически распознают конкретный возбудитель внутри или вне клеток, в тканевой жидкости или в крови.

В- и Т-ЛФ имеют рецепторы, которые распознают АГ. Рецепторы представляют из себя «зеркальный отпечаток» определённой части чужеродной молекулы, способный присоединиться к ней. При этом 1 клетка может содержать рецепторы только для 1 вида АГ.



Т-лимфоциты

- распознают чужеродные («не-свои») мишени, только после того, как АГ будут обработаны и презентированы в сочетании с собственной («своей») биомолекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС).
- Среди Т-л различают ряд подтипов: Т-киллеры, Т-хелперы и регуляторные Т-клетки, гамма-дельта Т-клетки (γδ Т-клетки).

В-лимфоциты

- не нуждаются в презентации АГ. Их рецепторы к АГ представляют - антителоподобные белки.
- Каждая прошедшая дифференцировку линия В-Л экспрессирует уникальное только для неё АТ, и никакое другое.

Т.о. полный набор АГ рецепторов всех В-Л организма представляет все АТ, которые организм может вырабатывать.

Функция В-ЛФ заключается в выработке антител — гуморального субстрата специфического иммунитета — действие которых направлено прежде всего против внеклеточно расположенных возбудителей.

Реакция отторжения трансплантата от тканей хозяина

- Следующий этап в понимании И.С.- открытие закономерностей реакции отторжения трансплантата от тканей хозяина.
- Был открыт комплекс АГ на ЛФ имеющих непосредственное отношение к реакции отторжения трансплантата — Human Leukocyte Antigen (HLA — человеческий антиген лейкоцитов).
- До конца 60-х -начала 70-х было известно свойство комплекса — контроль синтеза АГ, вызывающих иммунную реакцию отторжения пересаженной ткани.
- Затем, при анализе механизмов взаимодействия генетически отличающихся клеток был выявлен достаточно широкий спектр биологической активности HLA комплекса- последний получил название главного комплекса гистосовместимости (ГКГ).
- Антигены ГКГ - белковые комплексы, кодируемые группой тесно сцепленных генов, находящихся на коротком плече 6-й хромосомы.
- ГКГ занимает 3500 kb (kb — это тысяча пар оснований) и содержит более 220 генов. Выделено 3 класса генов ГКГ. Поэтому и продукты ГКГ принято подразделять на антигены трех классов.
- Практически на всех ядродержащих клетках (кроме клеток нейроглии ворсинчатого трофобласта человека) имеются АГ - HLA класса I.
- Они широко представлены на лимфоидных клетках и в меньшей степени — клетках печени, легких, почек. Еще реже они встречаются на клетках мозга и скелетных мышц.

- **Распределение АГ HLA класса II** более ограничено:
- ассоциированы с В-ЛФ, антигенпрезентирующими клетками (клетки Купфера, дендритные клетки, клетки альвеолярного эпителия легких) и макрофагами.
- **Структура генов MHC I и II класса** исследована : определена аминокислотная последовательность; пространственная структура некоторых из них, например, HLA-A2. Оба класса белков HLA антигенов относятся к **иммуноглобулиновому суперсемейству**.
- MHC принадлежит центральное место в дифференцировке и окончательном созревании Т-лимфоцитов.
- В тимусе происходит дифференцировка Т-клеток на субпопуляции (Т-киллеры, Т-хелперы)
- Основная причина гибели более 90% поступающих из КМ ранних предшественников Т-клеток, связана с жесткостью селекционных процессов — положительным отбором только тех клеток, которые способны реагировать со своими собственными АГ- MHC.
- Все остальные клетки, не прошедшие контроля на специфичность, погибают.
- Т.о. в определении судьбы тимоцитов АГ MHC выступают и как факторы селекции, определяя становление клонов Т-клеток, способных распознавать собственные АГ, и как факторы дифференцировки, от которых зависит формирование функционально самостоятельных субпопуляций.
- Часть генов MHC вовлечена в процессы дифференцировки клеток у эмбриона, а возможно, и в плаценте.

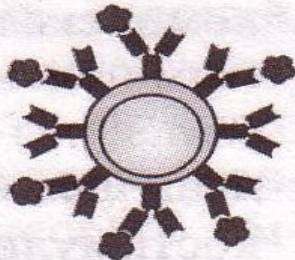
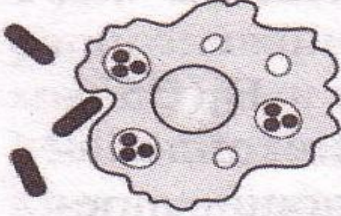
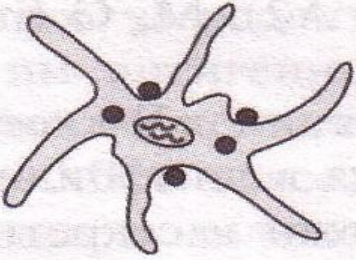
Антигены

- Проникшие в организм чужеродные АГ (бактерии, вирусы, трансплантационные АГ, белки и др.) провоцируют образование строго специфических АТ и/или формируют соответствующий клон ЛФ.
- Под АГ подразумеваются химические вещества, свободные, либо входящие в состав клеток, способные индуцировать иммунный ответ, сводящийся к удалению этого АГ.
- Полноценный АГ состоит из двух частей: носителя и эпитопа. Носитель или стабилизирующая часть составляет до 97-99% массы молекулы АГ и представляет собой инертную часть АГ
- Эпитоп или детерминантная часть молекулы АГ (олигосахариды или олигопептиды), располагающиеся на поверхности молекулы (эпи-)
 - детерминантная группа определяет специфичность АГ

АНТИТЕЛА

- своей природе все существующие АТ представляют собой иммуноглобулины-Ig.
- иммуноглобулины и антиген-связывающие рецепторы имеют между собой определенные различия, разнообразие антигенной специфичности тех и других формируется сходными механизмами.
- известны 5 классов иммуноглобулинов:
 - IgM,
 - IgG,
 - IgA,
 - IgD
 - IgE.
- Каждый класс обладает своими структурными и биологическими свойствами, однако все они построены по общему плану.

Антиген-презентирующие клетки

	В-клетки	Макрофаги	Дендритные клетки
			
Поглощение антигена	Антигенспецифический рецептор (Ig) ++++	Фагоцитоз +++	+++ Фагоцитоз дендритными клетками ткани ++++ Вирусная инфекция
Экспрессия МНС	Конститутивная, усиливается при активации +++ — +++++	Индуцируется бактериями и цитокинами — — +++	Конститутивная ++++
Экспрессия костимуляторных молекул	Индуцибельная — — +++	Индуцибельная — — +++	Конститутивная ++++
Презентация антигена	Токсины Вирусы Бактерии	Внеклеточные или фагоцитированные бактерии	Вирусы (аллергены?)
Локализация	Лимфоидная ткань Периферическая кровь	Лимфоидная ткань Соединительная ткань Полости тела	Лимфоидная ткань Соединительная ткань Эпителий

Индукция иммунного ответа:

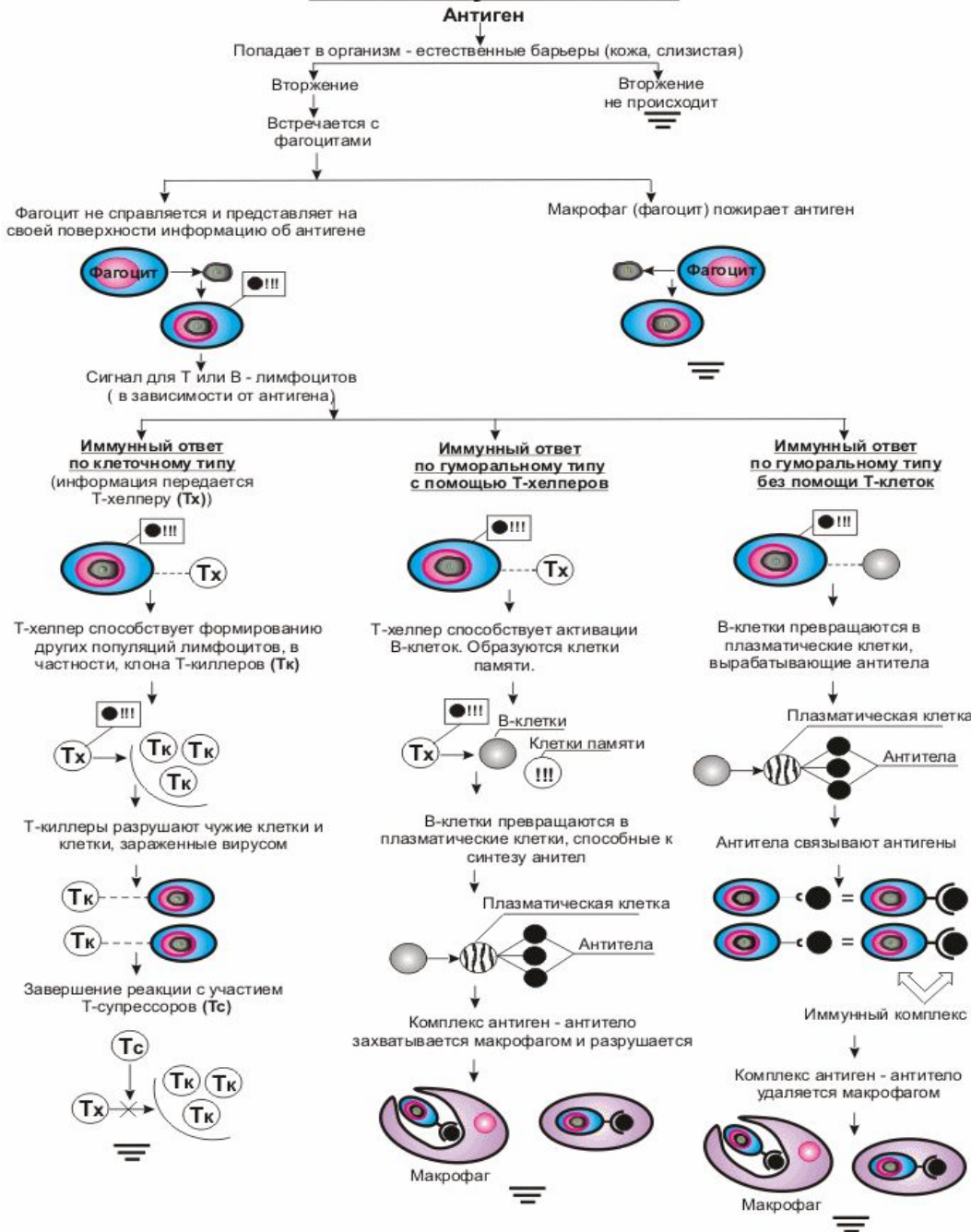
АПК (дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты) осуществляют обработку (процессинг) антигена и его представление (презентация) Т-хелперам

Распознавание антиген-содержащего комплекса Т-хелперами

**Дополнительная стимуляция Т-хелперов цитокинами АПК
Продукция цитокинов Т-хелперами**

активация Т- или В-лимфоцитов, а затем их деление (пролиферация) и созревание (дифференцировка) в эффекторные клетки

Схема иммунного ответа

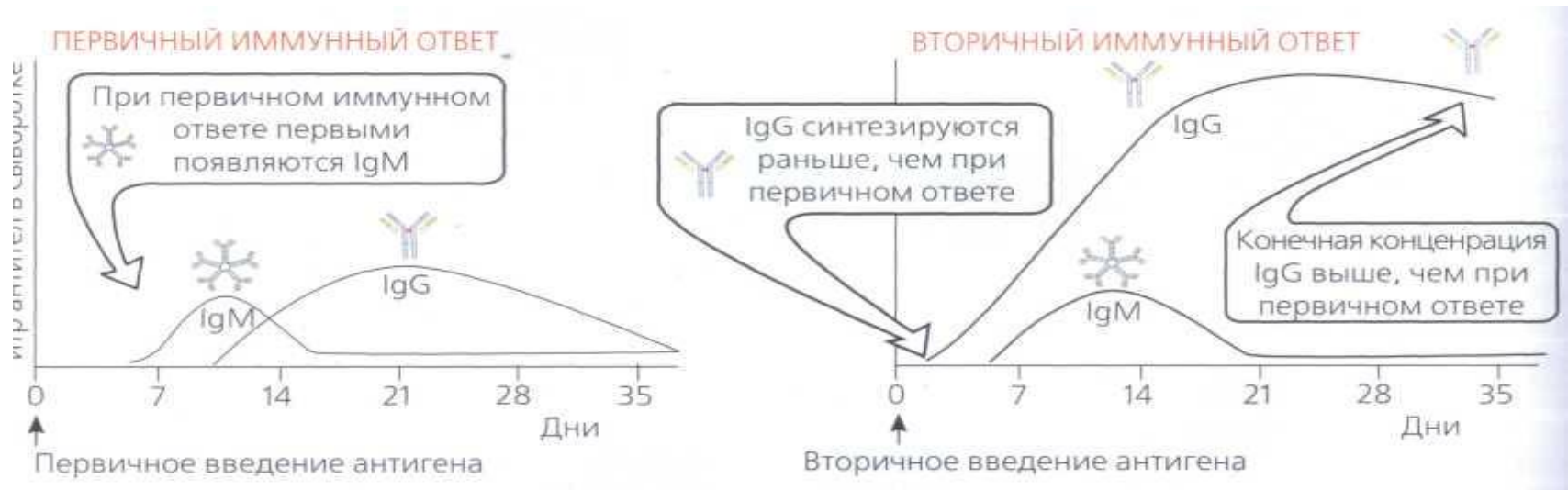


ФОРМЫ ИММУНИТЕТА

Специфический И.О. развивается в организме параллельно с развитием инфекции или после вакцинации и приводит к формированию ряда специфических эффекторных механизмов противоинфекционной защиты:

1. Гуморальный И.О. (В-ЛФ);
2. Клеточный И.О.(Т-ЛФ);
3. Иммунологическая память (Т- и В-ЛФ);
4. Иммунологическая толерантность

Иммунологическая память



1-ый И.О. имеет 4 периода АТобразования:

1. латентный (происходит индукция АТ с презентацией АГ и накоплением клона АТ-образующих клеток;
 2. log- возрастания АТ;
 3. период МАХ-АТя;
 4. снижения АТ-образования.
- Первыми образуются IgM, а затем - IgG .
 - При первичном И.О.Т-л памяти, которые имеют CD45RO изоформу тирозинкиназы, ассоциированную с TCR.

2-ый И.О. благодаря ЛФ-памяти отсутствует латентный период быстро появляется большая популяция эффекторных клеток, увеличивается синтез АТ и цитокинов. значительно возрастают скорость образования, количество и сродство (аффинность) IgG-антител. Повторно введенные АГ удаляются более эффективно. Иммунологическая память при некоторых инфекциях (оспа, корь и др.) может сохраняться годами и пожизненно.

Иммунологическая толерантность - отсутствие и.о. при наличии в организме АГ (толерогенов), доступных ЛФ. Наиболее толерогенными являются растворимые АГ, т. к. не вызывают у АПК экспрессию соответствующих костимулирующих молекул для иммунного ответа

Естественная И.Т. (ауто толерантность) — толерантность к АГ (аутоАГ) собственных тканей и клеток. Она обусловлена (-)-селекцией аутореактивных клонов ЛФ. Толерантность к собственным АГ организма развивается в процессе онтогенеза за счет уничтожения аутореактивных клонов ЛФ*.

Т-л подвергаются (-)-селекции в тимусе, а большинство В-л — в костном мозге.

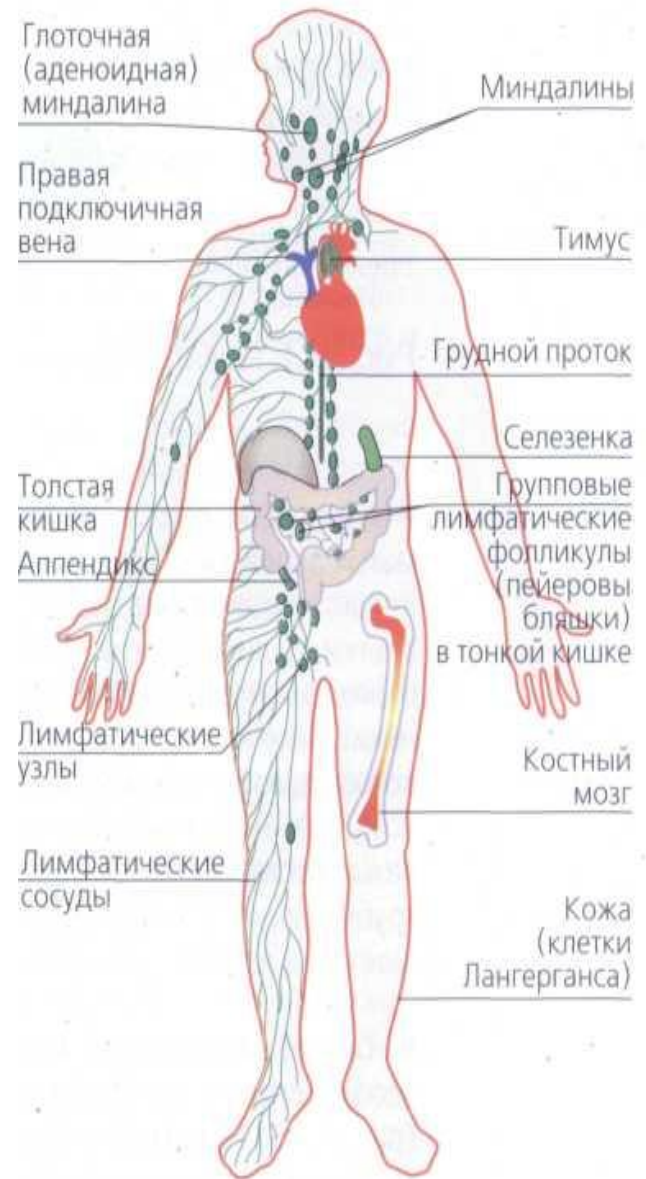
АГ так называемых «забарьерных органов» в норме не вызывают аутоиммунного ответа, т. к. не контактируют с клетками И.С.; при травме, длительной инфекции эти АГ попадают в кровь и вызывают И.О. против АГ «забарьерного органа». Кроме этого экспрессия Fas-лиганда (FasL) на клетках «забарьерных органов» может вызвать при контакте апоптоз Т-лимфоцитов, имеющих Fas-рецептор (CD95).

Искусственная И.Т. возможна при введении чужеродных АГ плоду или сразу после рождения (т. е. в период «иммунологической незрелости»), при разрушении или подавлении И.С. в результате облучения, введения цитотоксических АГ и др.

Иммунологическая толерантность развивается по следующим направлениям:

- **делеция клона ЛФ**, связавших АГ своими рецепторами и (вместо активации) погибающих в результате сигнала на апоптоз. Делеция аутореактивных клонов ЛФ развивается в тимусе и КМ (центральная толерантность);
- **анергия клона ЛФ** из-за отсутствия активации ЛФ, связавших АГ своими Т- или В-клеточными рецепторами (отсутствие презентации АГ, отсутствие костимулирующих сигналов, цитокинов, ингибирующее действие супрессирующих клеток и факторов). Например, Т-л не отвечает на АГ, если при его презентации у АПК не экспрессируются костимулирующие молекулы В7 (CD80 и CD86).

- **Иммунная система** представляет комплекс специализированных лимфоидных органов, а также диссеминированных клеток мезенхимального происхождения, способных выполнять иммунологические функции.
- Гистологически И.С.- практически соответствует лимфоидной ткани.
- особенность состоит в том, что она распространена по всему организму, исключая немногие органы или отдельные их участки, называемые иммунологически привилегированными.
- Локализация клеток И.С., прежде всего ЛФ не ограничивается лимфоидными органами: их часть рециркулирует (т.е. постоянно поступает в кровоток и возвращается обратно) и при этом может мигрировать не только в лимфоидную ткань
- И.С. обладает собственной системой циркуляции — лимфатическими сосудами, которые имеются во всех органах, кроме головного мозга.
- По лимфатическим сосудам течет лимфа, содержащая и лейкоциты (лимфоциты). В лимфатических узлах, миндалинах, костном мозге, селезенке, печени, легких и кишечнике — расположены особые зоны, где ЛФ скапливаются, мобилизуются и откуда они отправляются выполнять свои защитные функции.
- Сложное строение И.С. гарантирует в случае необходимости быстрое развитие И.О.



ОРГАНИЗОВАННАЯ ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ

