

Иммунитет

комплексная защитная реакция организма, обеспечивающая его **невосприимчивость** к инфекционным и неинфекционным веществам, обладающим **антигенными** свойствами

Основной функцией иммунной системы является **защита** организма от проникновения **чужеродных** веществ

Участники иммунных реакций взаимодействуют на основе **комплементарности**, т. е. распознают вещество по принципу имеющее маркировку "**своего**" или **не** имеющее маркировку "**своего**", причем не генетически "не своего", а **иммунологически**

главными партнёрами иммунной системы являются **центральная нервная система, эндокринная система и печень**, которые наиболее важны для обеспечения регуляции гомеостаза

специализация направлена на сохранение одной из множества функций - распознавание комплекса веществ по типу "**свой**" HLA+ "**не свой**" АГ". С помощью механизма *негативной селекции* и *апоптоза* "**запрещается**" двойное распознавание по принципу "**свой**" HLA+ "**свой**" АГ", а также принципиально возможные "**не свой**" HLA- "**не свой**" АГ", "**не свой**" HLA- "**свой**" АГ", т.е. в онтогенезе сохраняется и поддерживается только безопасно функционирующая часть клеток ИС

В механизмах устойчивости организма к чужеродной информации участвуют два основных феномена:

неспецифическая резистентность
(врожденный, естественный иммунитет)

приобретенный иммунитет

Неспецифическая резистентность или неспецифический иммунитет

естественные барьеры (*кожа, мерцательный эпителий слизистых, сальные и потовые железы, пищеварительные ферменты*)

нормальная микробиологическая оболочка тела (*сапрофиты кожи и слизистых*)

печень (*система цитохрома P450*)

система комплемента

реакция «острой фазы» воспаления

действие лизоцима, β -лизинов, пропердина

система естественной цитотоксичности (*НК-клетки и ИФ*)

неспецифический фагоцитоз

естественные антитела

Специфические механизмы или приобретенный иммунитет (иммунный ответ)

гуморальный или
B-опосредованный
ИММУННЫЙ ОТВЕТ

клеточный или
T-клеточный
ИММУННЫЙ ОТВЕТ

образование
IgG, IgA, IgE, IgD

ЕСТЕСТВЕННЫЙ

формирование двух

ИСКУССТВЕННЫЙ эффекторных
T-лимфоцитов

АКТИВНЫЙ ических
T-клеток

ПАССИВНЫЙ ов воспаления
или **T-клеток**,
ответственных за **ГЗТ**

возникает после по
АГ в организм и мо
пожизненно

обусловлен **АТ**,
полученными
ребенком от матери (с
кровью и молоком)

специфиче

возникает при
введении **сыворотки**,
содержащей **АТ**,
сохраняется до
полного разрушения
АТ

Противоинфекционный иммунитет

антитоксический

приобретенный иммунитет против конкретного возбудителя инфекционного заболевания, *индуцированный* им и направленный на его *элиминацию*

против антигрибковых ферментов - токсинов, энзимов

альтернативный путь активации системы *комплемента*. Возможен *гуморальный* и *клеточный* ИО

АГ образуются против всех *АГ*

механизмы - *гуморального* и *клеточного* ИО

ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ

Красный
костный мозг

ТИМУС

инкапсулированные

неинкапсулированные

центральный
осуществляет

Лимфатические
узлы

СЕЛЕЗЕНКА
дифференцирующ-

своеобразные
задерживают
частицы. В ни
ходе специфич
АТ, клеточно

через кровь и расселяются в лимфоидных

участие в ИО сопряжено с активацией В-лф, они дифференцируются в ПК, продуцирующие АТ, класса IgA и IgE. IgA выходят на поверхность слизистой в виде секреторного sIgA, обеспечивающего антибактериальную и противовирусную защиту

скопления в
воздухоносных
путях

скопления в
кишечнике

скопления в
мочеполовых
путях

Основные функции иммунной системы:

защита **целостности** организма от проникновения чужеродных веществ путем **инактивации**, **разрушения** и **элиминации** экзогенных макромолекул и патогенных микробов

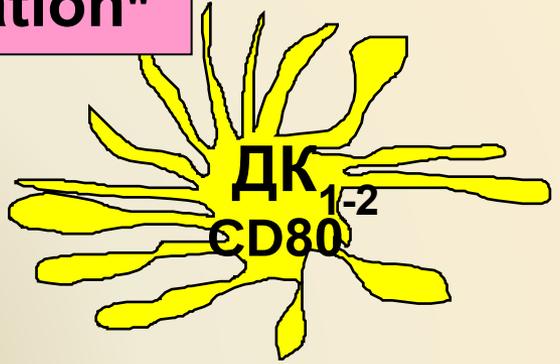
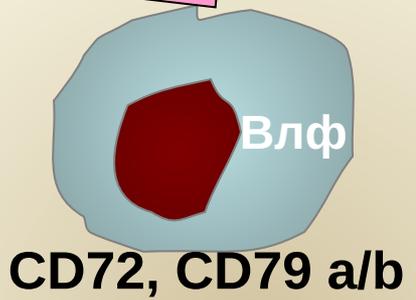
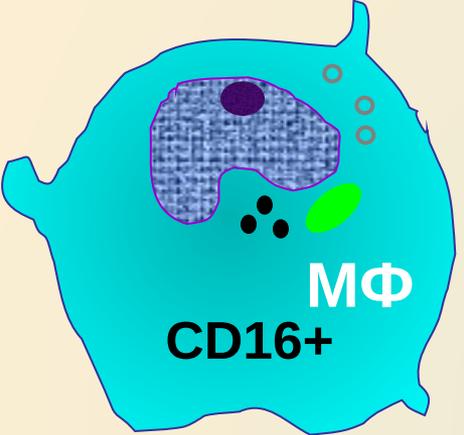
уничтожение **опухолевых** (трансформированных) клеток, постоянно образующихся в самом организме, а также, **дефектных** клеток (**иммунный надзор**) и **эндогенных** макромолекул

регуляция морфогенеза и **физиологических** функций **T-лф** и **MФ** (играют роль в **регенерации** тканей, регуляции **эритропоэза** и **лейкопоэза**). **Лимфокины** и **монокины** изменяют деятельность **ЦНС**, **ССС**, органов **дыхания** и **пищеварения**, сократительные функции **гладкой** и **поперечно-полосатой мускулатуры**

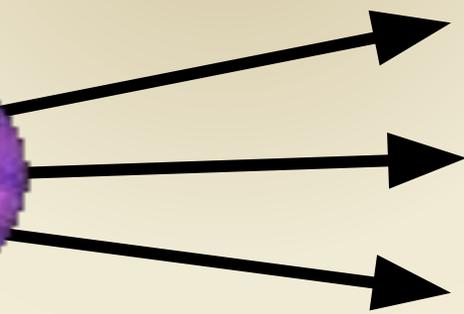
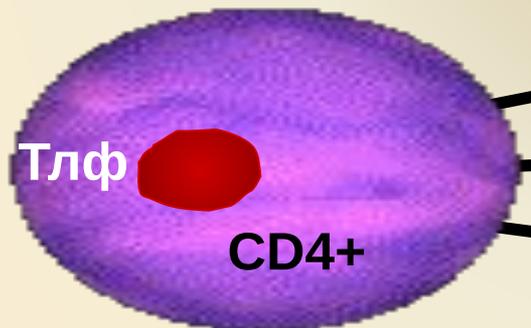
регуляция гомеостаза организма посредством образования **аутоантител**, связывающих активные **ферменты**, факторы свертывания крови и избыток **гормонов**

Иммунная система — сложнейшая биологическая система. Исполнительными органами ее являются **лимфоциты**, общее число которых достигает 10^{12}

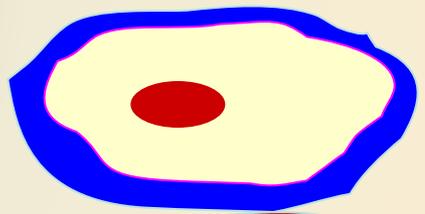
"cluster of differentiation"



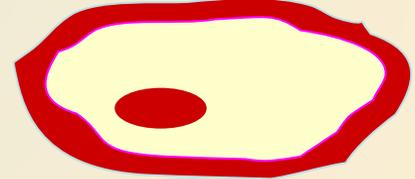
Регуляторные клетки



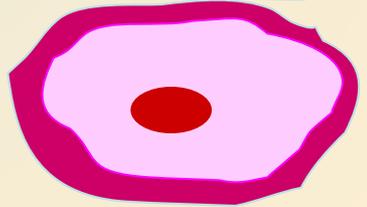
Th3



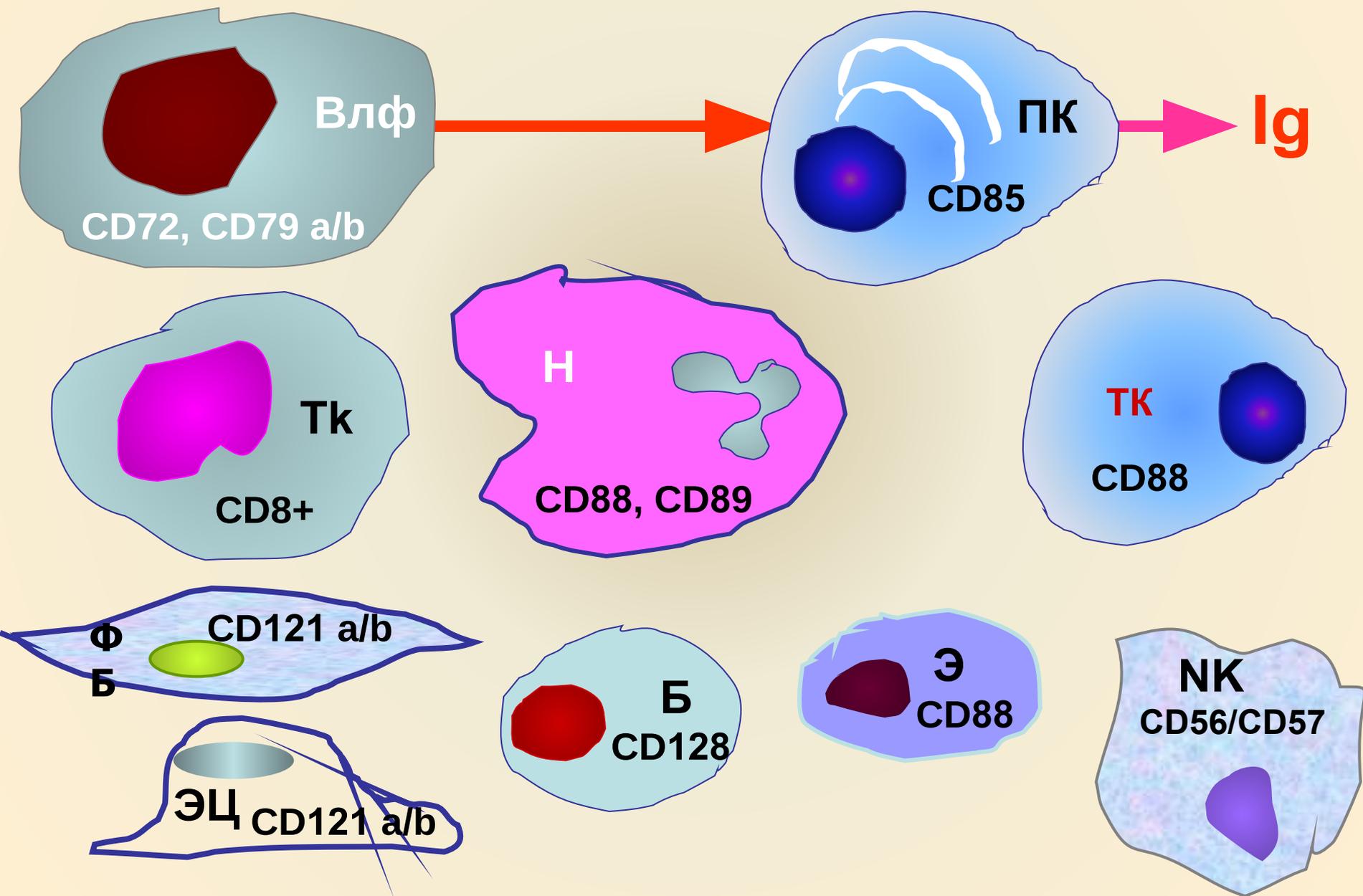
Th2



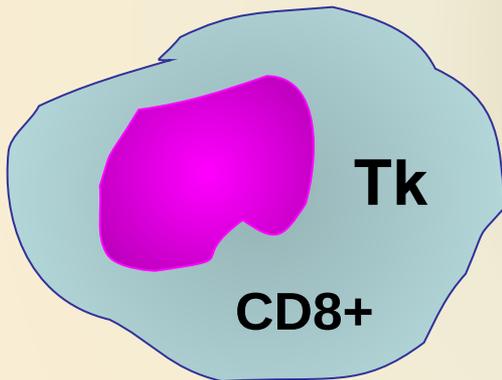
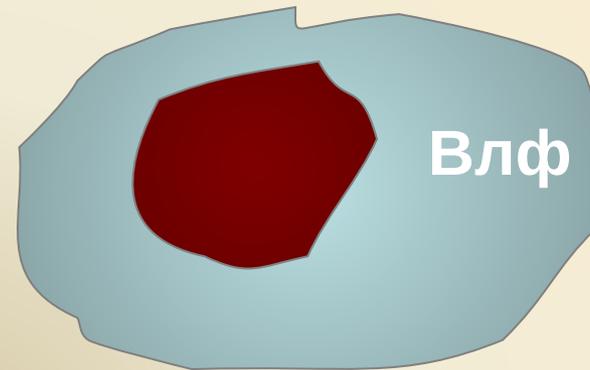
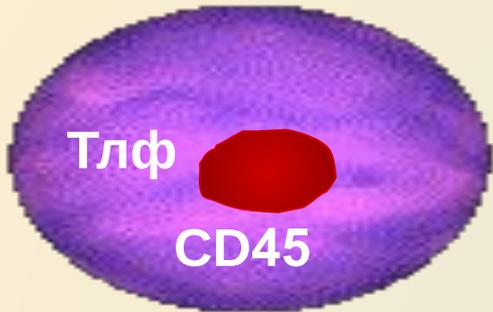
Th1



Эффекторные клетки



Клетки памяти



Лф сами по себе не способны осуществлять эффективный **ИО**.
Им помогают:

АКЦЕССОРНЫЕ КЛЕТКИ

Акцессорные клетки действуют как **АПК**

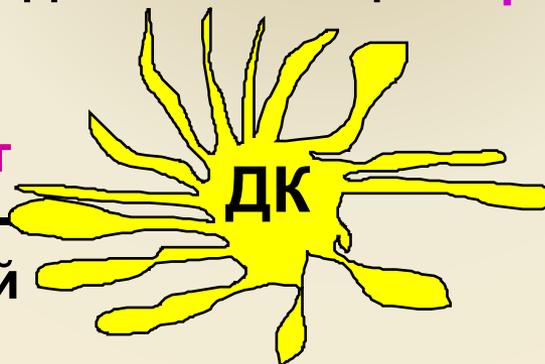
К "профессиональным" **АПК** относят **ДК**, **МФ** и **В-лф**. В условиях активации свойства **АПК** могут приобретать **ЭЦ**, **эпителиальные** и некоторые другие клетки

Условием выполнения функции **АПК** является **экспрессия** ими белковых молекул, являющихся продуктами генов **МНС-II**

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

ДК — клетки *костномозгового* происхождения, развивающиеся из общей клетки-предшественницы **Лф**. **ДК₂** — главные и самые эффективные **АПК**

Первые **связывают** **вещества**, проникающие через **кожный барьер**



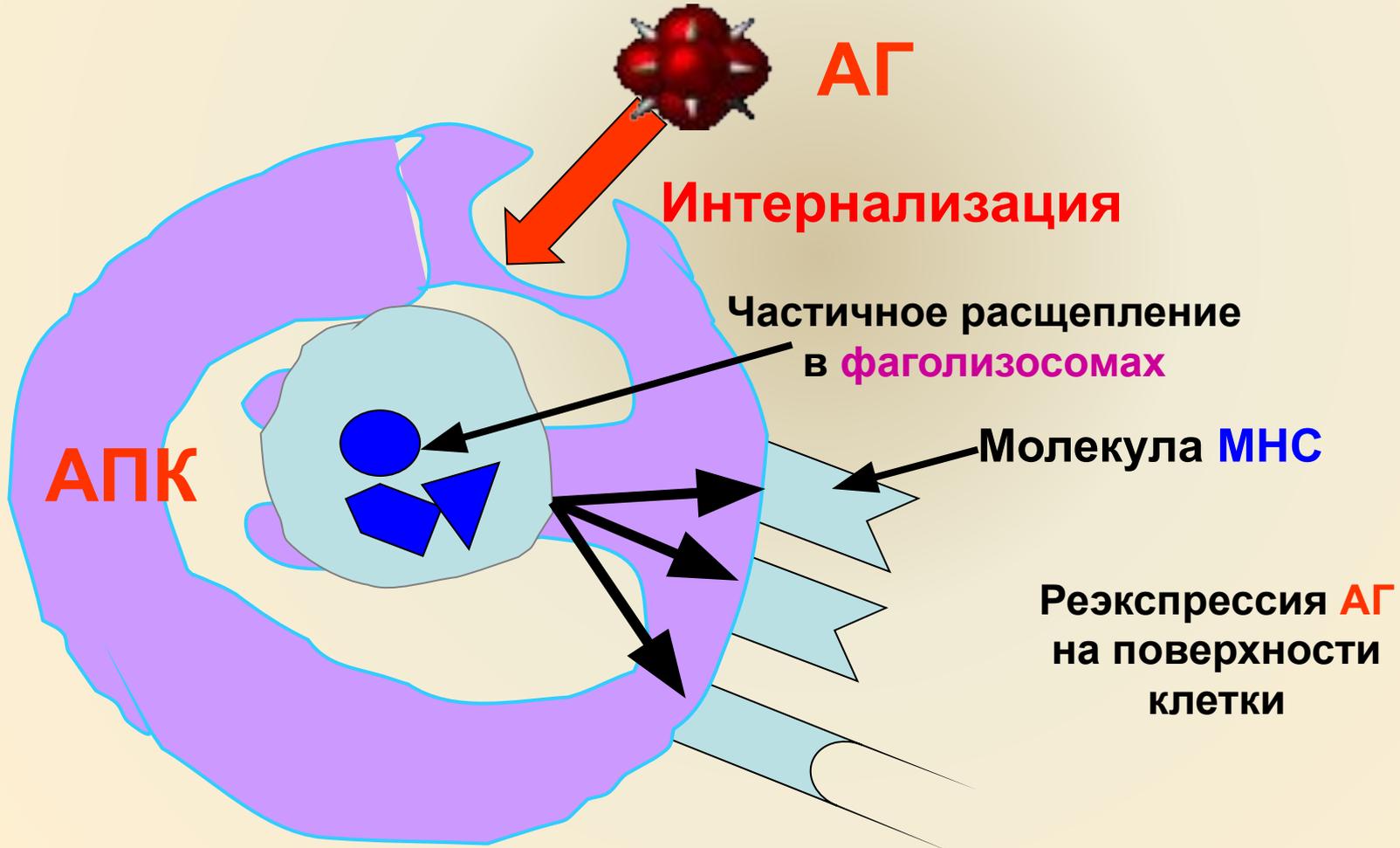
Присутствуют в тканях, контактирующих с **АГ** — в **коже**, **слизистых оболочках** **дыхательных путей**, **ЖКТ**

ДК являются разновидностью **МФ**



В отличие от **МФ** не полностью разрушают **АГ**, а перерабатывают его до пептидов. **ДК** способны в больших количествах синтезировать молекулы **МНС-II**, связывать их с **АГ** и представлять **T-лф**

Поглотив **АГ**, **ДК** перерабатывают его – разрезают до пептидов и связывают с молекулами **МНС-II**



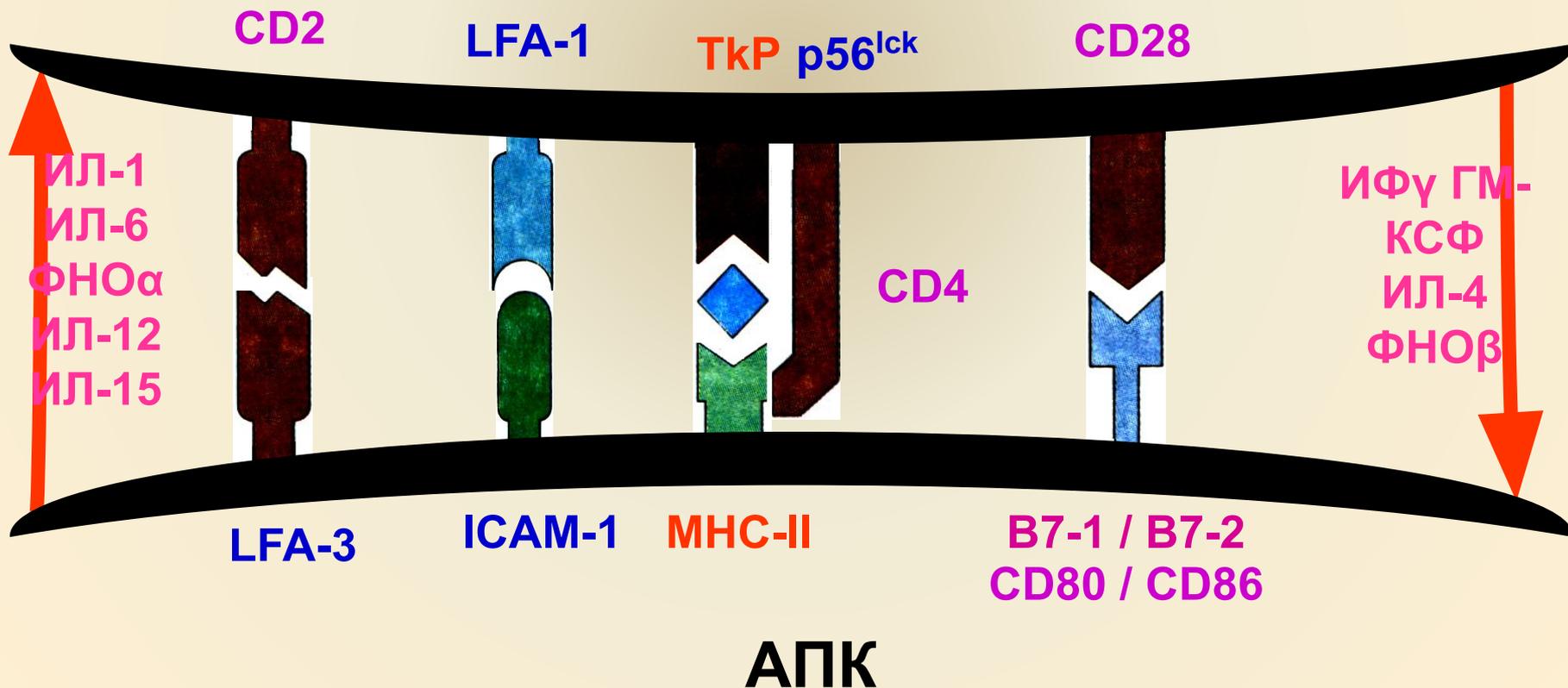
Выделяют две ключевые функции ДК:

первые маркеры **АГ**

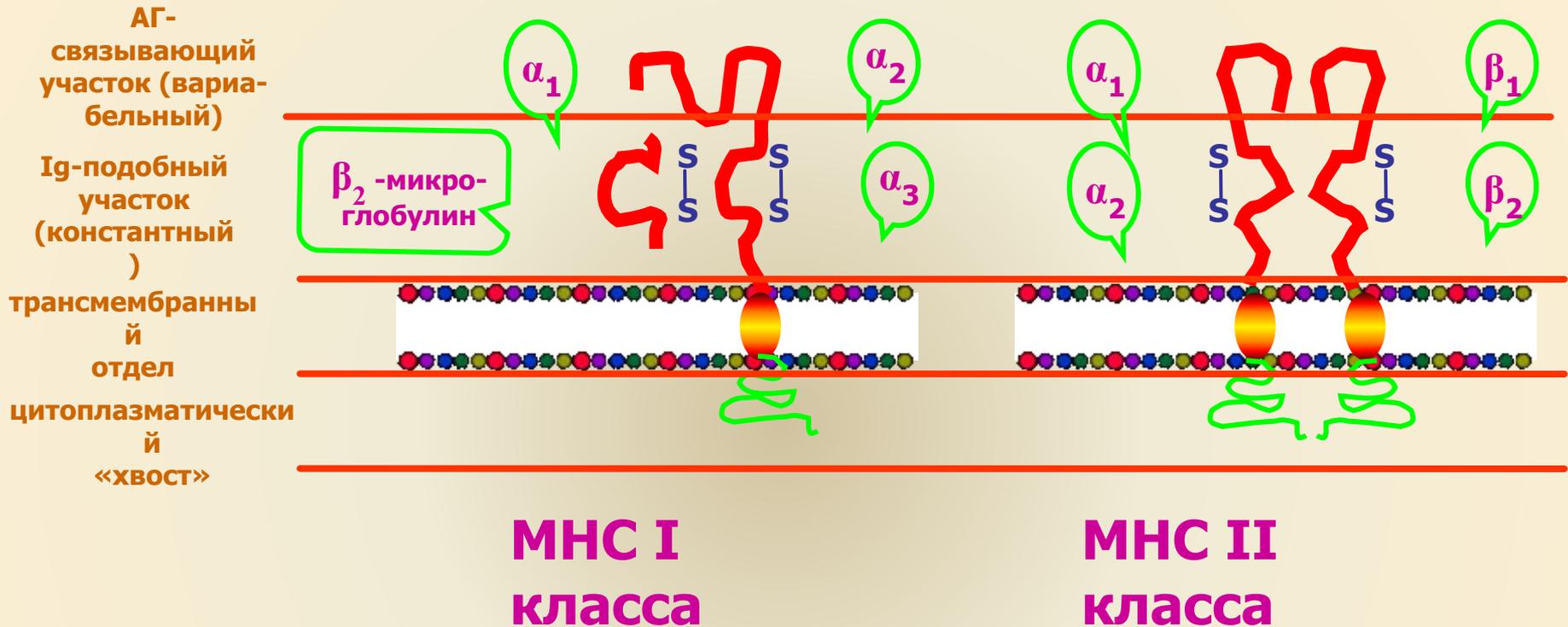
зрелые клетки (ч/з день или позже) стимулируют **Т-лф**

мигрируют в **лимфоидные органы** для оптимизации **клональной селекции** **CD4+** и **CD8+** Т- лф

Т- клетка



Строение белков МНС I и II классов



Общие функции белков этого семейства состоят в способности **специфически узнавать** и отличать **макромолекулы друг от друга** при клеточном взаимодействии

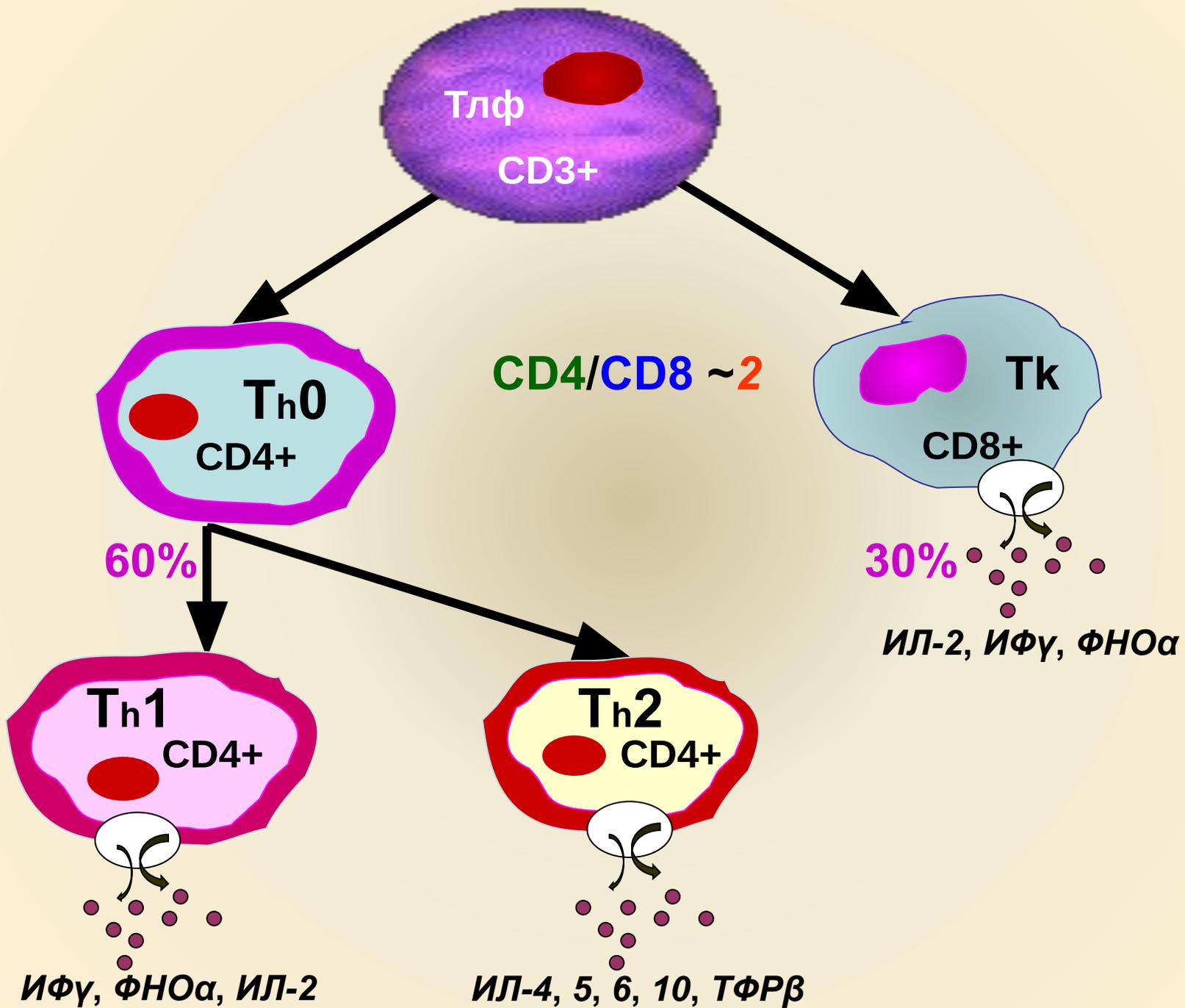
HLA у человека располагается в **6-й** хромосоме

В тимусе происходят процессы дифференцировки Т-лф на субпопуляции (*Tk*, *Th*). *HLA* принадлежит центральное место в дифференцировке и окончательном созревании Т-лф. Селекция различных клонов ТИМОЦИТОВ по способности распознавать собственные АГ является определяющим условием дальнейшего внутритимусного развития Т-лф. Под контролем *HLA* происходит регуляция силы гуморального и клеточного ИО, обеспечение иммуногенности проникшего в организм АГ, селекция специфических Т-лф в тимусе. Регуляция силы ИО осуществляется *Ir-генами* (*immune response genes*), которые находятся в *HLA* (не менее 105 генов)

CD8+Tk и *CD4+Th*, распознают не собственно чужеродный АГ, а его комплекс с продуктами *HLA* : *Th* - комплекс с АГ II класса, *Tk* - с АГ I класса

для активации *CD8+Tk* и *CD4+Th* они должны получить двойной сигнал: *TKP Th* соединяется со специфическим АГ, а рецептор *CD4* – с молекулой *MHC-II*, *TKP Tk* соединяется с опухолевыми или вирусными АГ, а рецептор *CD8* – с молекулой *MHC-I* клетки-мишени





ИММУНОЦИТОКИНЫ

обуславливают развитие базовых реакций МФ и АГ специфических клеток: взаимодействие этих клеток с Лф, активацию и пролиферацию последних, в определенной степени — формирование клеток-эффекторов
гормоны ИС, действующие с пара- и аутокринным, а также эндокринным эффектами

Классификация:

ИЛ

КСФ

ИФ

ФНО

хемокины

сборная группа различных медиаторов иммунного воспаления:

белки системы комплемента

БОФ

ПГ и ЛТР

свободные кислородные радикалы

протеолитические ферменты

Провоспалительные цитокины

- ИЛ-1** способен **стимулировать** **T-** и **B-лф**, усиливать клеточную **пролиферацию**, **инициировать** или **супрессировать экспрессию** определенных генов. Активировать **синтез** других цитокинов: **ИЛ-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ФНО, ИФ, Г-МЦ-КСФ, Г-КСФ, МЦ-КСФ**
- ИЛ-6** индуцирует **синтез БОФ**, регулирует **созревание АОК** из **B-лф** и продукцию **Ig**, участвует в **активации T-лф**
- ИЛ-8** высочайшая **активность** как **хемоаттрактанта** для **H, B** и **T-лф**, усиливает **адгезию H** к эндотелию и их **дегрануляцию**, стимулирует **секрецию 5-НТ Б**, является одним из **стимуляторов ангиогенеза**
- ИЛ-12** ключевой цитокин для **усиления КИО** и эффективной **защиты** против **вирусов, бактерий, грибов и простейших**, **активирует дифференцировку T-лф**, **повышает их цитотоксическую активность**, **усиливает пролиферацию НК** и **T-лф**, **индуцирует синтез ИФγ**

ФНО α участвует в регуляции ИО и воспаления: активирует эндотелий, способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию за счет индукции экспрессии на ЭЦ адгезионных молекул и последующей трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в очаг воспаления, активирует их, индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, ИФ, Г-МЦ-КСФ)

ИФ γ активирует эффекторные функции МФ, повышает экспрессию АГ МНС I и II, повышает эффективность презентации АГ и способствует их распознаванию Т-лф, стимулирует пролиферацию Т-лф

Противовоспалительные цитокины

ИЛ-4 контролирует пролиферацию, дифференцировку и функции В-лф, активирует и Т-лф, а ингибирует НК и МФ, продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 8, ФНО)

ИЛ-10 ингибирует: продукцию ИФ γ Т-лф и НК, провоспалительных цитокинов МФ, продукцию ИЛ-1, 6, ФНО МФ

ИЛ-13 по действию на В-лф и МЦ, МФ имеет много общего с ИЛ-4, но не действует на Т-лф, усиливает антигенпрезентирующую функцию МФ и повышает синтез ими ИЛ-1 α

Цитокины, регулирующие ГИО и КИО

- ИЛ-2** активирует все клоны цитотоксических клеток: *Tk* и *НК*, увеличивает продукцию ими *перфоринов* и *Ифγ*, активирует *МЦ* и *МФ*, пролиферацию *T-лф*
- ИЛ-5** *ФР В-лф* и *Э*, способствует дифференцировке *В-лф* в *ПК*, особенно в продуценты *IgA*
- ИЛ-7** основной *лимфопоэтин*
- ИЛ-9** стимулирует выделение *ИЛ-2, 4, 6, 11, 9, Ифγ*, стимулирует цитотоксичность *Tk* и *НК*, индуцирует апоптоз
- ИЛ-14** способствует образованию *В-клеток памяти*, пролиферации активированных *В-клеток*, подавляет продукцию *АТ*
- ИЛ-15** является синергистом *ИЛ-2*

Особенности функционирования ИС

Специфичность. Устойчивость к отдельным заболеваниям носит специфический характер. В основе способность ИС реагировать на чужеродные элементы, имеющие вполне определенную структуру

Память. Если АГ являлся причиной иммунной реакции, то элементы системы в отношении этого АГ навсегда остаются. Последующие контакты с АГ сопровождаются усиленной или "адаптированной" реакцией (позитивная память). Иногда повторный контакт с АГ заканчивается ослабленной реакцией (проявление толерантности или негативная память). **Специфичность** и **память** позволяют решить, является ли реакция организма на чужеродный агент иммунной или нет

Кооперативность. Клеточные реакции иммунитета и образование АТ являются следствием тесного взаимодействия различных клеток, а также клеток и цитокинов

Подвижность. ИКК, модуляторы их активности и АТ циркулируют в организме. Эффективность системы обеспечивается диссеминацией её элементов в органах и тканях

Регуляция. Регуляции подлежат интенсивность ИО, его продолжительность, соотношение ГИО и КИО. Индивидуальные различия детерминированы генетически (*Ir-Gen* ассоциирован с HLA). Ген *Ir* определяет характер взаимодействия клеточных элементов ИС

Иммунный ответ

ПЕРВЫЙ ЭТАП ИО комплексный процесс, переработки и представления **АГ** в иммуногенной форме на поверхности фагоцитирующих клеток, распознавания сформированного **иммуногена** **T**- и **B**-клетками посредством их **АГ**распознающих рецепторов

ВТОРОЙ ЭТАП ИО *стимуляция* и *клональная экспансия* тех **B**- и **T**-клонов, которые отвечают данному **АГ**. *Экспансия* - клеточная **пролиферация** и **перемещение** клеток из одного скопления лимфоидной ткани в другое. **T**-клеточная *пролиферация* происходит под управлением **ИЛ-2**

ТРЕТИЙ ЭТАП ИО **поддержание** и **регуляция ИО** осуществляется **Th1** и **Th2**, образующимися в периферических лимфоидных органах и выходящими из тимуса в виде **Th0**

При взаимодействии с **АГ** в **первый раз**, до и обнаружения **АТ**, в крови проходит несколько дней (**IgM**). Это **первичный** ответ

При **повторном** взаимодействии с **АГ**, произойдет более быстрое появление **АТ** и в больших количествах (**IgG**). Это **вторичный** ответ

С генетической точки зрения **иммунологическая реакция** это **детерминированный** процесс, в котором одновременно принимают участие различные **клетки** со сложной системой клеточных **рецепторов**, **медиаторов** и **Ig**. Каждый из участников данной реакции **контролируется** собственным **генами**, то есть, иммунная реакция, это **результатирующая** функция множества генов, ответственных за сохранение **АГ постоянства** организма

Основой **неспецифической** компоненты **ИО** служит **воспалительная** реакция, привлекающая к месту внедрения чужеродных агентов **клетки ИС (Н, МФ, Лф)**. Клетки выделяют **медиаторы воспаления**, способствуя **блокировке**, **фагоцитозу** и **разрушению микроорганизмов**. В ходе этой неспецифической реакции активируется система **комплемента**

Неспецифические факторы иммунитета и обусловленная ими **воспалительная реакция** избирательно вовлекают в **ИО** клоны **Лф**, несущих рецепторы, распознающие **АГ**

Однако для развития **ИО** требуется цепь подготовительных процессов, в основе которых лежат **межклеточные взаимодействия**

Одновременно с **распознаванием** этого **АГ**содержащего комплекса происходит **контактное взаимодействие** **АПК** и **Th** с помощью ряда взаимно **комплементарных молекул** их поверхности, которое обеспечивает взаимную **адгезию** названных клеток и дополнительную **стимуляцию** **Th**. Кроме того, **АПК** выделяют ряд **цитокинов**, служащих еще одним источником **стимулирующих** сигналов. **Распознавание АГ** является лишь **указанием**, какому клону **T-клеток** предстоит вступить в реакцию. Клетки малочисленного клона размножаются и превращаются в активно работающие **Th**. Для этого требуются **дополнительные** стимулы. Результатом этой **комплексной стимуляции** является **активация T-лф**, а затем их **пролиферация** и **дифференцировка** в **эффektorные клетки**



βδϵϋê äÿ lymphocytes[1].lnk



βδϵϋê äÿ iðíèèððààèÿ Â-èèàðíè.lnk

В зависимости от путей реализации **ИО** разделяют на **гуморальный** (**ГИО**) и **клеточный** (**КИО**)

Гуморальный иммунный ответ

контролируется красным костным мозгом, развивается на растворимые АГ - белки, ЛПС, экзотоксины, на внеклеточных паразитов

Простой ответ возникает на Т-независимые АГ. Некоторые АГ способны сами активировать Т-лф. Тогда синтез IgM не сопровождается образованием клеток памяти

При ответе на Т-зависимые АГ, происходит кооперация Т- и В-лф. Выделяют следующие стадии:

распознавание АГ
презентация АГ-МФ с белками МНС II и МНС I на мембране

передача информации на Th
бласттрансформация В-лф

дифференцировка бластов в ПК и В-клетки памяти

синтез АТ и элиминация АГ

продуктивный период

индуктивный период



Вдѣлѣ аѣу 10ѢО.Ink

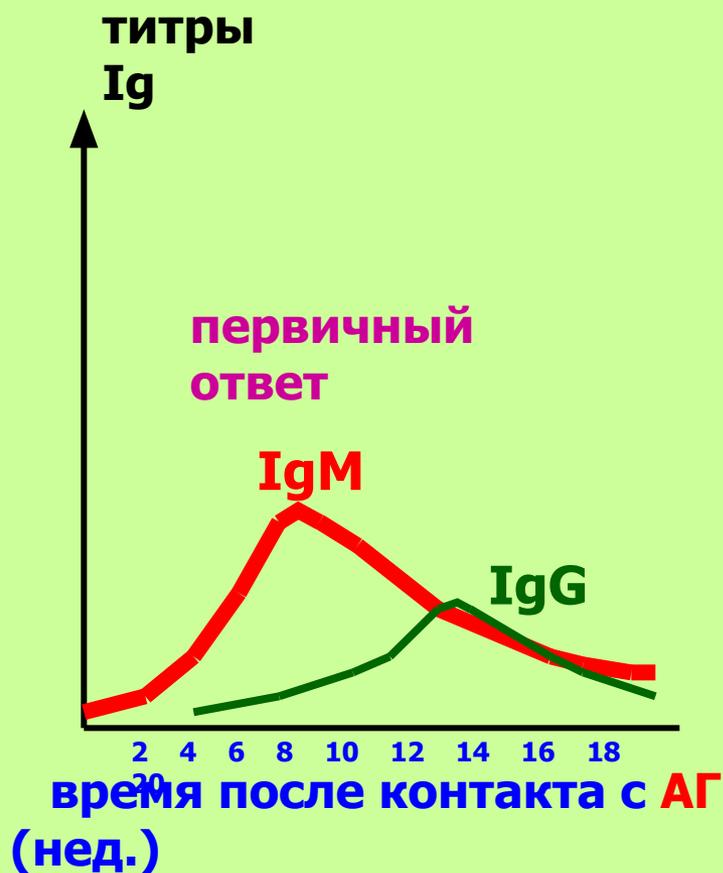
Ig вырабатываются и секретируются ПК, которые находятся в лимфоузлах и не циркулируют. ПК происходят из В-лф

Первичный ответ как процесс накопления **АТ** характеризуется тремя этапами:

латентная фаза - интервал времени между проникновением **АГ** в организм и появлением первых **АТ** в сыворотке (**20 ч - 5-7 дней**)

фаза роста - быстрое увеличение количества **АТ** в сыворотке до максимально возможных величин (**4-5 - 9-14 дней**)

фаза снижения - затухания ответа вплоть до практически полного исчезновения **АТ**



При **вторичном ответе** (повторная иммунизация) **АТ** накапливаются в сыворотке крови значительно быстрее и в большем количестве за счет образовавшихся **клеток памяти** от первичной иммунизации



5 классов Ig

IgA, IgG, IgM, IgD, IgE

Молекула **Ig** состоит из **тяжелых** цепей одного типа, соединенных с **легкими** цепями. **Ig** различаются по типу **тяжелых** цепей. **Легкие** цепи могут быть лишь двух типов — **κ** и **λ**

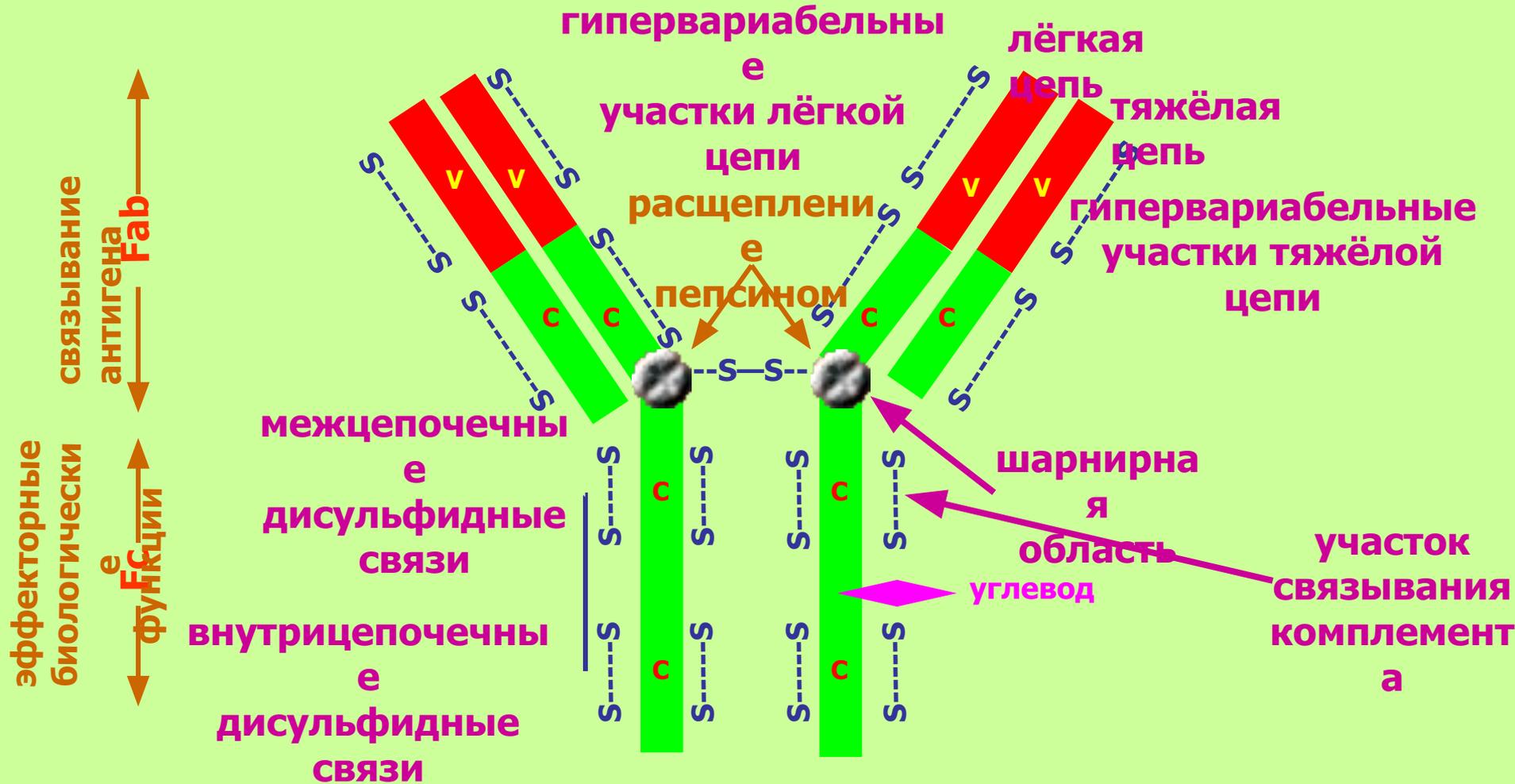
Кроме легких и тяжелых цепей молекулы **IgM** включают **J-цепь**, а молекулы **IgA** — **секреторный компонент**

Для распознавания всего многообразия **АГ** окружающей среды **ИС** должна вырабатывать не менее **10^8** **АГ** разной специфичности

Fab-фрагмент. На **N-концах** **тяжелых** и **легких** цепей расположены **вариабильные** области, которые в сочетании и образуют **АГ** связывающую структуру — **паратоп**. Связывается с **АГ** посредством **физических сил**

Fc-фрагмент определяет способность **Ig** связывать **комплемент** и присоединяться к разным типам клеток — **МФ**, **Тр**, **ТК**

Строение молекулы **АТ** (по Р.В.Петрову)



V – переменные области

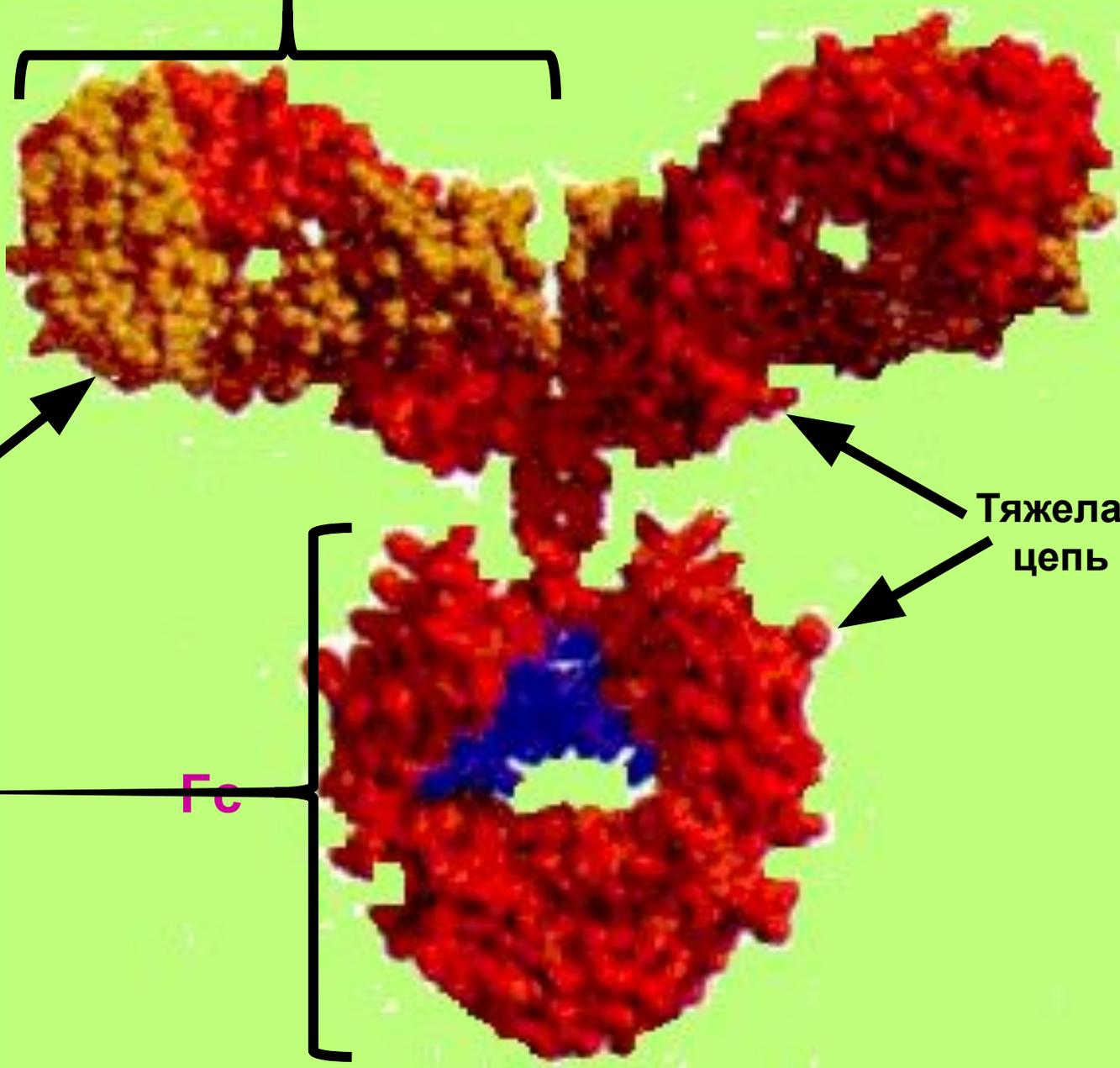
C – константные области

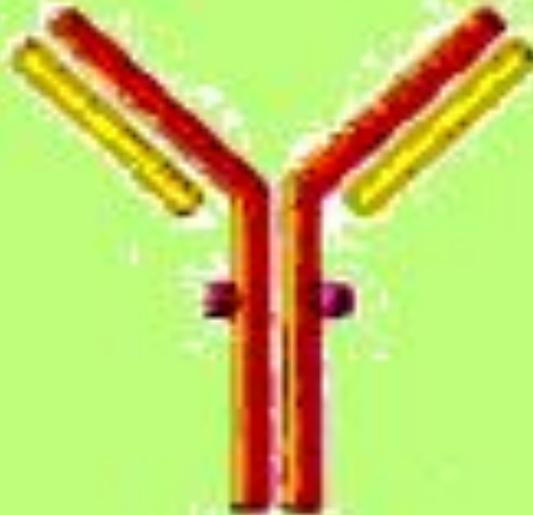
Fab

Легкая
цепь

Тяжелая
цепь

Fc





IgG

Наиболее важные и самыми распространенными *Ig* сыворотки мономерного класса (**80%**). Это класс **AT**, обладающий **противовирусной** и **противобактериальной** активностью (**агглютинация**) и потенциальный **опсонин**, единственный - **нейтрализатор токсинов**. **IgG** является долгоживущим (период полураспада **21** день)

slgG при воспалении высокоэффективно **усиливает фагоцитоз** и **комплементзависимый лизис**, а также участвует в **нейтрализации адгезивных молекул** патогена.

IgG имеют подклассы **G1, G2, G3, G4**. Они - **мономеры**



IgA

Секреторные **slgA** находятся на **слизистых** кишечника, **верхних дыхательных** и **мочевыводящих путей**, содержатся в **слезах**, **слюне**, **молоке** и обеспечивают **местный иммунитет** тканей. У **IgA** короткий полупериод жизни (**6** дней)

IgA **нейтрализуют** **токсины** и вызывает **агглютинацию** микроорганизмов и **вирусов**, **ингибирует** способность **вирусов** и **бактерий** к **адгезии** на поверхности эпителиального пласта



IgE

это **реагины** или **гомоцитотропные АТ**. Связываются своим **Fc**-фрагментом с высокоаффинными **рецепторами ТК** и **Б**

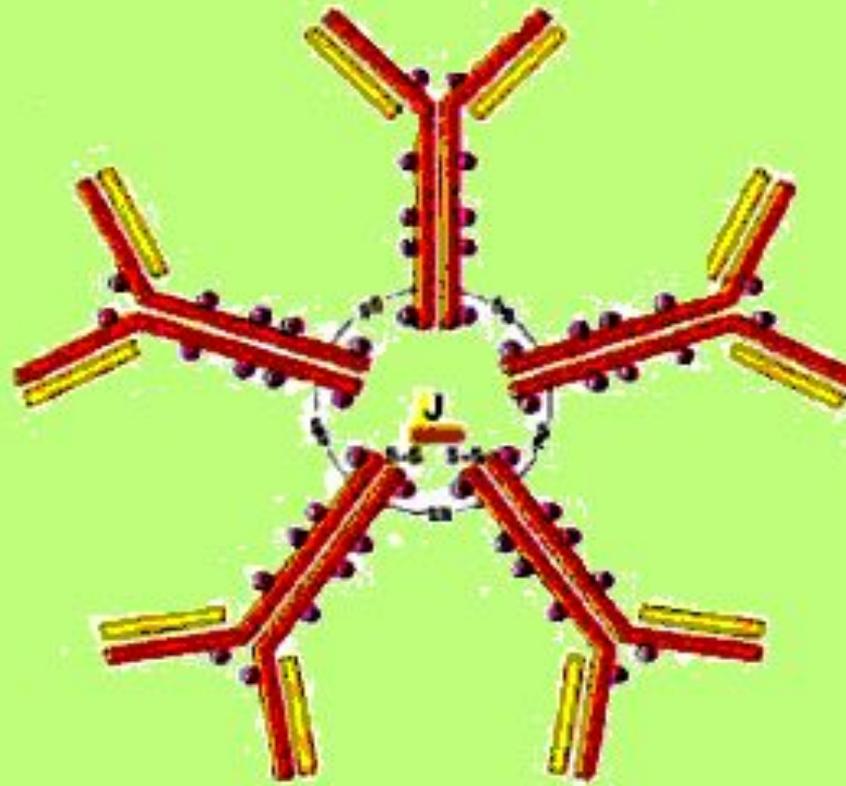
IgE принимают участие в **нейтрализации токсинов**, **опсонизации**, **агглютинации** и **бактериолизисе**, осуществляемом **комплементом**



IgD

IgD локализуются в мембране ***B-лф***, ***ПК*** и выполняют функции **иммуноглобулиновых антигенраспознающих рецепторов**. В процессе дифференцировки ***B-лф*** эти рецепторы появляются первыми. Предполагают, что ***IgD*** участвуют в **аутоиммунных процессах**

У ***IgD*** короткий период полураспада (***2,8*** дня)



IgM

IgM – первичные **АТ** - выделяются на ранних стадиях развития плода и первичном **ИО**.

Это класс **АТ**, обладает **противовирусной** и **противобактериальной** активностью (**агглютинация**), потенциальный **опсонин**, и **нейтрализатор токсинов**. **Усиливают комплементзависимый лизис**

У **IgM** короткий период полураспада (**5** дней)

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ Ig

определяются **Fab** и **Fc**-фрагментами. С **Fab**-фрагментом связано понятие **авидности AT**. С этим свойством связано такое качество, как **аффинность** - прочность комплекса **АГ+АТ**, зависит от “**валентности**” **АТ** и расположения активных центров. **Аффинность AT** определяет те минимальные концентрации **АГ** и **АТ**, при которых наступает эффективное взаимодействие. **Аффинность** отражает **авидность** связывания одного **паратопа** с одним **эпитопом**

Молекула **АТ** выполняет **два** типа функций:

- **связывание АГ** на основе **специфического** распознавания **эпитопа АГ** паратопом **АТ**
- **эффекторные функции**, определяются **константной** областью и особенностями **Fc**-фрагментов

Свободные АТ выполняют следующие функции:

- **агглютинация** бактерий и вирусов
- **опсонизация** бактерий, к которым **Fab** регион **АТ** имеет специфичность
- **нейтрализация** токсинов, выделяемых бактериями

- **иммобилизация** бактерий осуществляется **АТ** против бактериальных ворсинок, нарушающими их подвижность
- **активация** комплемента особенно **Fc**-регионом **IgM** и **IgG**, что приводит к гибели бактерий
- **защита** слизистых оболочек обеспечивается **IgA** за счет **подавления приклеивание** патогенов к поверхности слизистой оболочки. Эту роль выполняет **Fab**-фрагмент
- **способствование** дегрануляции **ТК** при связывании со специфическим **IgE**
- **АТзависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность**. **АТ** связываются с микроорганизмами с помощью своих **Fab**-фрагментов. **НК**, **Тк** и **МФ**, через **Fc**-рецепторы убивают эти микроорганизмы за счет высвобождения **перфоринов**

Клеточный иммунный ответ

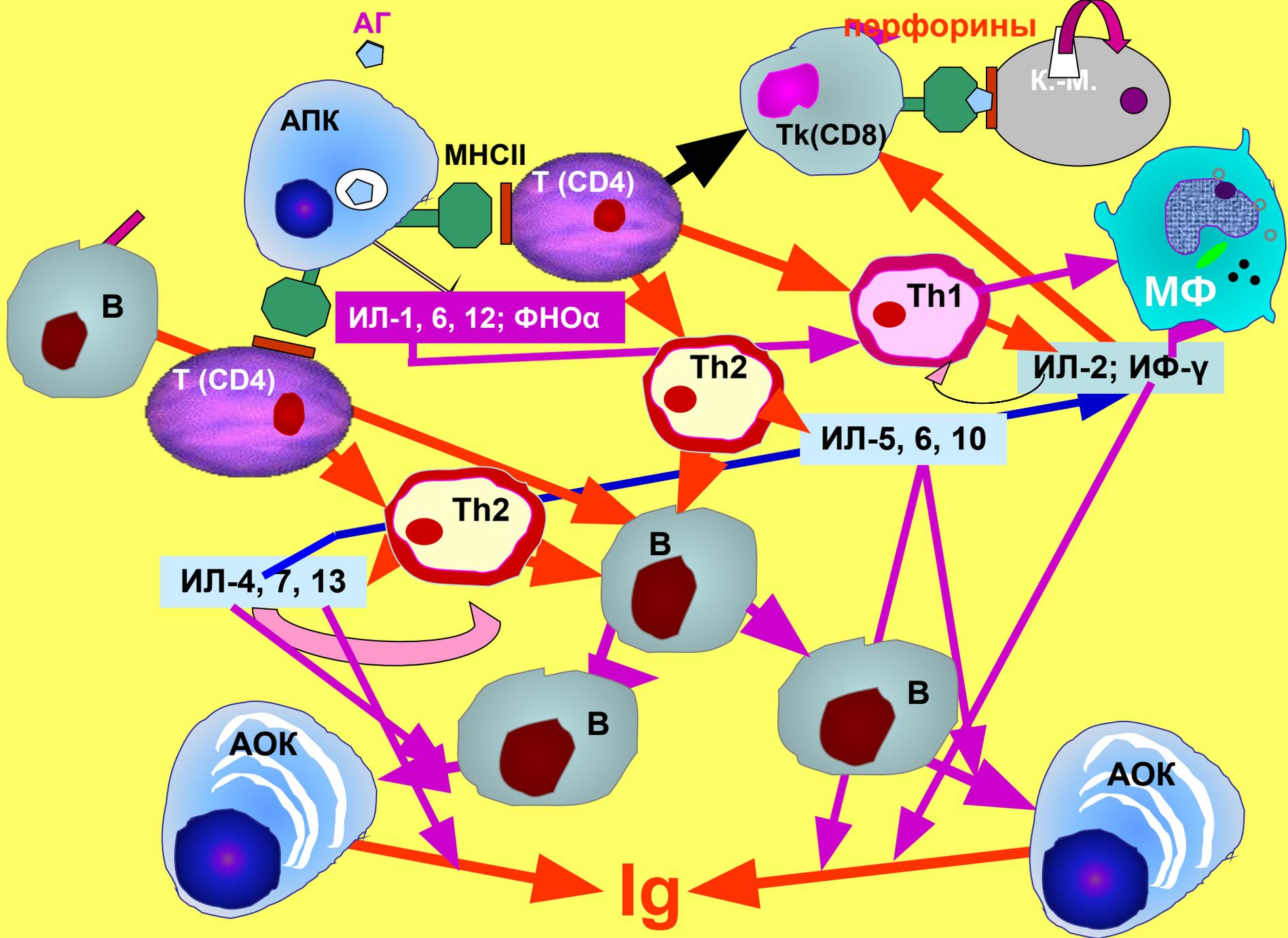
развивается на **чужеродные клетки**, на клетки, **пораженные вирусом**, на **внутриклеточные организмы**

Эффекторы - **сенсibilизированные T-лф** и выделяемые ими медиаторы (**лимфокины**). Сенсibilизированный **T-лф** является **АГ** специфичным, т. к. стимулирован **АГ**



βäëùê äëÿ lymphocytes[1].lnk

В основе **КИО** лежит образование **селекция АГ T-лф**, несущего на своей поверхности **ТКР** нужной специфичности, и **стимуляция** его **деления** и **дифференцировки** с образованием клона однотипных **Tк**, взаимодействующих с **АГ**, входящим в состав чужеродной клетки, и способных **убивать** эти клетки (**перфорины** и **цитолизины**)



Селекция тимоцитов

Экспрессия ТКР на индивидуальном **timoците** означает, что клетка вступает в этап **позитивной селекции**

Позитивная селекция - дифференцировка **timoцитов** на субпопуляции **CD4+CD8-** и **CD4-CD8+**-клеток, основой является распознавание **АГ** - в составе молекулы **МНС I** (**CD8**) или **II** класса (**CD4**). **Экспрессия** ко-рецептора **CD4** в сочетании с **ТКР** (с **МНС I** класса), приводит к **апоптозу** клетки, так же как экспрессия **CD8** в сочетании с **ТКР** (с **МНС II** класса). **Причина** развития апоптоза - “**неполнота**” сигнала при распознавании молекул **МНС**, она недостаточна для защиты от апоптоза

Негативная селекция - выбраковка **аутореактивных тимоцитов** (распознающих аутологичные пептиды в составе аутологичных **МНС**). Созревающие **timoциты** встречаются с **ДК** и **МФ**, представляющим фрагменты **аутоантигенов**. Незрелые **timoциты** при распознавании специфичных для их **РТК АГ** получают сигнал генетически запрограммированной смерти – **апоптоза**. **Негативная селекция аутореактивных Т-лф**, которые подвергаются **делеции**

Узнавание "**своего**" осуществляется не всем **АГ**распознающим центром **ТКР**. Оставшаяся часть центра будет взаимодействовать встече с **чужеродными АГ**. Это принцип двойного распознавания "**своего**" и "**чужого**". Если клетка несет рецептор, способный распознать эти молекулы, она получает "**поддерживающий**" сигнал, который приводит к **экспрессии** рецептора **ТКР**, активации и **пролиферации** клетки. Остальные клетки "**игнорируются**", что означает для них неизбежное развитие **аптоза**

СУПРЕССИЯ

Специальных клеток для подавления ИО, не существует. Продуцируя медиаторы с противоположным характером действия *Th1* подавляют функции *Th2* и сдерживают развитие ГИО, а *Th2* подавляют функции *Th1* и реакцию хронического воспаления. *Th1* являются супрессорами для *Th2* и наоборот. Однако одновременное включение функций *Th1* и *Th2* тормозит развитие любой формы ИО и приводит к проявлениям иммунологической недостаточности. На самом деле супрессорные эффекты распределены между *Th2*, вырабатывающими иммунодепрессивные цитокины, *T*- и *B*-положительными цитотоксическими Лф, оказывающими иммуносупрессивный эффект в отношении *T*-эффекторных или *B*-эффекторных клонов (*прямая супрессия*), и *B*-клетками - продуцентами *антиидеотипических АТ* (*опосредованная идеотипспецифическая супрессия*)

ПАМЯТЬ

Результатом **ИО** является формирование **клеток памяти**, которые появляются в результате **ИО** в периферических лимфоидных органах. **Клетки памяти** - это **долгоживущие Лф** (в отличие от других **ИКК** срок их жизни составляет многие **месяцы** и **годы**), которые появились после **первичного ИО**. При контакте с **АГ** они способны к усиленному, по сравнению с родоначальником, ответу на **АГ**. Это **T-** и **B-клетки**. **B-лф** при **вторичном ИО** начинают **АТ**образование сразу с **IgG**. При последующих ответах эффекторные клетки рекрутируются из числа клеток памяти путем **клональной экспансии**. Часть долгоживущих клонов остается как пул для последующих ответов.

Эффекторные механизмы иммунитета

Неспецифические эффекторные механизмы иммунитета

Воспаление

Кинины

Комплемент

Фагоцитоз

Н

МФ

ИЛ-1, ФНО, ИФγ и ИЛ-8

Специфические эффекторные механизмы иммунитета

ГИО

АТ

АЗКЦ

ИФ

КИО

Тк

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Лф должны распознавать **собственные АГ** тканевой совместимости, специфичные для каждого индивидуума. Одновременно они **не должны** распознавать **аутоантигены**, связанные с собственными **АГ** тканевой совместимости

Иммунологическая толерантность - альтернативная форма специфического **ИО**, **неотвечаемость** на собственные **АГ** (**аутоантигены**). Она предотвращает нежелательные реакции против собственных органов и тканей

Внутренняя дискриминация - центральное свойство **ИС**, играющее важную роль в предотвращении разрушения здоровых клеток хозяина **НК**-клетками. Предотвращается наличием **запрещающих рецепторов** - определенные молекулы **МНС I** класса, которые кодируются семейством генов. Белки **МНС I** класса, выключающие **НК**-клетки, **активизируют цитотоксические Т**-клетки, которые достигают толерантности различными путями

Иммунологическая толерантность характеризуется:

- отсутствием ответа на **собственный АГ**
- отсутствием элиминации **АГ** при повторном его введении
- отсутствием **АТ** на данный **АГ**

Селекция клонов **тимоцитов** - отбор клеток по **способности** распознавать **собственные АГ** является определяющим условием дальнейшего внутритимусного развития **Т-лф**

При **распознавании АГ I** класса, **Лф** развиваются в сторону **Тк (CD8)**.
При распознавании с **АГ II** класса, **тимоциты** трансформируются в **Th (CD4)**

Основные механизмы иммунологической толерантности:

- клональная **делеция**
- **супрессия В-** лимфоцита
- **подавление** функции **Th**
- **блокада АГ-связывающих рецепторов**

В результате **позитивной** и **негативной селекции** из **тимуса** в кровотоки и лимфоидные органы поступают только такие **T-лф**, которые несут **РТК**, способные **распознавать собственные молекулы** тканевой совместимости в комплексе с пептидными фрагментами чужеродных **АГ** и **не способные** распознавать их в комплексе с **аутоантигеном**

Делеция В-клеток происходит в костном мозге. Делетируются на ранней стадии **Центральная (тимическая) толерантность** к поверхности **аутоАГ** обеспечивается **делецией** тех **Т-клеток**. Процесс селекции дифференцирующихся **Т-клеток**. **АГ-специфичные** При этом

Периферическая (посттимическая) толерантность к собственным **АГ** обеспечивают три механизма:

- циркулирующие в крови **аутореактивные Т-клетки** "не замечают" собственные **АГ**, (локализованы в не связанных с циркуляцией тканях)

Высвобождаются **аутореактивные клетки делетируются** **аутореактивные клетки** становятся **анергичными**, к из тимуса. В этом случае значительная часть **аутоспецифических** клеток

не погибает, а **блокируется** вследствие индукции **анергии** и подавления их активности **супрессорными** влияниями

Если **ко-стимулирующие** молекулы разрушены, отсутствуют или блокированы, **T-лф** не отвечают на специфический **АГ** и превращаются в **анергичные** клетки

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУНОГО ОТВЕТА

Эффективный ИО - результат взаимодействия между **АГ** и целой сетью **ИКК**. Кроме того, он зависит от **генетических** факторов, определяющих функции этой **ИС**. Генетические факторы являются наиболее важными в обеспечении способности **ИС** реагировать на внедрение **АГ**

Факторы, влияющие на **ИО**:

тип **АГ**

его **доза**

пути его поступления

свойства **АПК**

генетические особенности организма

наличие предшествующего **контакта** **ИС** с данным или перекрестно-реагирующим **АГ**

специфические **АТ**

Характер **ИО** зависит от присутствия **цитокинов** в микроокружении **T-лф** в момент распознавания **АГ** и активации. Если в этот момент преобладает **ИЛ-4**, **T-лф** превращаются в активированные **Th** и начинают синтезировать **ИЛ-4** и **ИЛ-5, 6, 7, 10**. Они активируют деление **B-лф**, их **бласттрансформацию** в **ПК**, а также синтез специфических **Ig**

Если в окружении **T-лф** преобладает **ИФγ**, то **T-лф** начинают продуцировать большие количества **Ифγ**, **ФНО** и цитокины, участвующие в **КИО** (иммунном воспалении). Тогда **T-лф** выступают в качестве помощника **МФ**, так как **ИФγ** активирует **МФ**. **ИФγ** повышает антимикробную активность **МФ**

T-лф держат **ИО** под контролем, не допуская чрезмерной активации отдельных **ИКК**, благодаря **цитокинам**, способным не только **активировать**, но и **подавлять** функции клеток

ИО организма - процесс **высоко специфический**, его **интенсивность** в целостном организме корректируется

Опиоидные пептиды - связующее звено между *нервной* и *иммунной* системой. *ЭНД* и *ЭНК* стимулируют активность *T*-клеток и *НК*. *Лф* способны синтезировать нейротрансмиттеры, а клетки мозга воспринимают цитокины и могут производить *ИЛ-1*. Биологические эффекты *опиоидов* на *ИС* строго дозозависимы. *α-ЭНД*, *leu-* и *met-ЭНК* подавляют *АТ*продукцию.

Центральная модуляция функций *ИС* может осуществляться через *эндокринную* систему

ГИПОФИЗ

АКТГ оказывает влияние на функцию *T-*, *B-лф* и *МФ*

ТТГ усиливает *АТ*продукцию

СТГ стимулирует пролиферацию и дифференцировку *T*-эффекторов

VP стимулирует синтез *ИФγ*

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Тироксин

стимулируют фагоцитарную активность лейкоцитов, активирует *цитотоксические* функции Лф периферической крови человека

НАДПОЧЕЧНИКИ

Глюкокортикоиды

вызывают *торможение* ГИО и КИО и *активацию* отдельных клеточных пулов, участвующих в иммунологических реакциях

ДЕТСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Развивается **блок ИС** матери плода:

развивается **толерантность** к **отцовским АГ**

трансплацентарный перенос **АГ** от матери к плоду начинается на **3-4** месяце

на **Лф** плода **низкая плотность** рецепторов **HLA**

в **тимусе** выделяются **иммунодепрессивные** гормоны, способствующие формированию **иммунной толерантности**

IgG начинают переходить через плаценту на **3-4** месяце. **Max** с **22-28** недели. На **26-27** неделе сравнимо со взрослыми

IgM появляются после **20** неделе. Через плаценту не проходят, поэтому снижена устойчивость к **грам(—)** бактериям

Реакция на **микробную конфронтацию** с **20** недели

С момента **рождения**:

ИКК в норме для взрослых

полностью развита реакция **Т-лф** на **АГ**. Однако выделение **ЦИТОКИНОВ** незначительно

Большое значение имеют механизмы **неспецифического иммунитета**. Недостаточность продукции **Н** до 2 лет. Нормы взрослых достигают к 3 годам

Имеется частичная недостаточность **НК**

IgG снижаются к **6-9** месяцам. После **9** месяцев начинается собственное производство. Нормы взрослого достигают к **6-7** годам

IgM активация синтеза после родов с тах ко **2-3** неделе. К **1-2** месяцу синтез снижается. Увеличивается синтез к **1** году, достигая взрослой нормы к **1-2** годам

IgA начинается синтез со **2-3** недели после рождения. Локальная продукция в **ЖКТ** достигает нормы взрослых к **4-6** месяцам, в бронхах к **9-12** годам

IgE, D появляются к **2** годам, достигая нормы взрослых к **10-15** годам