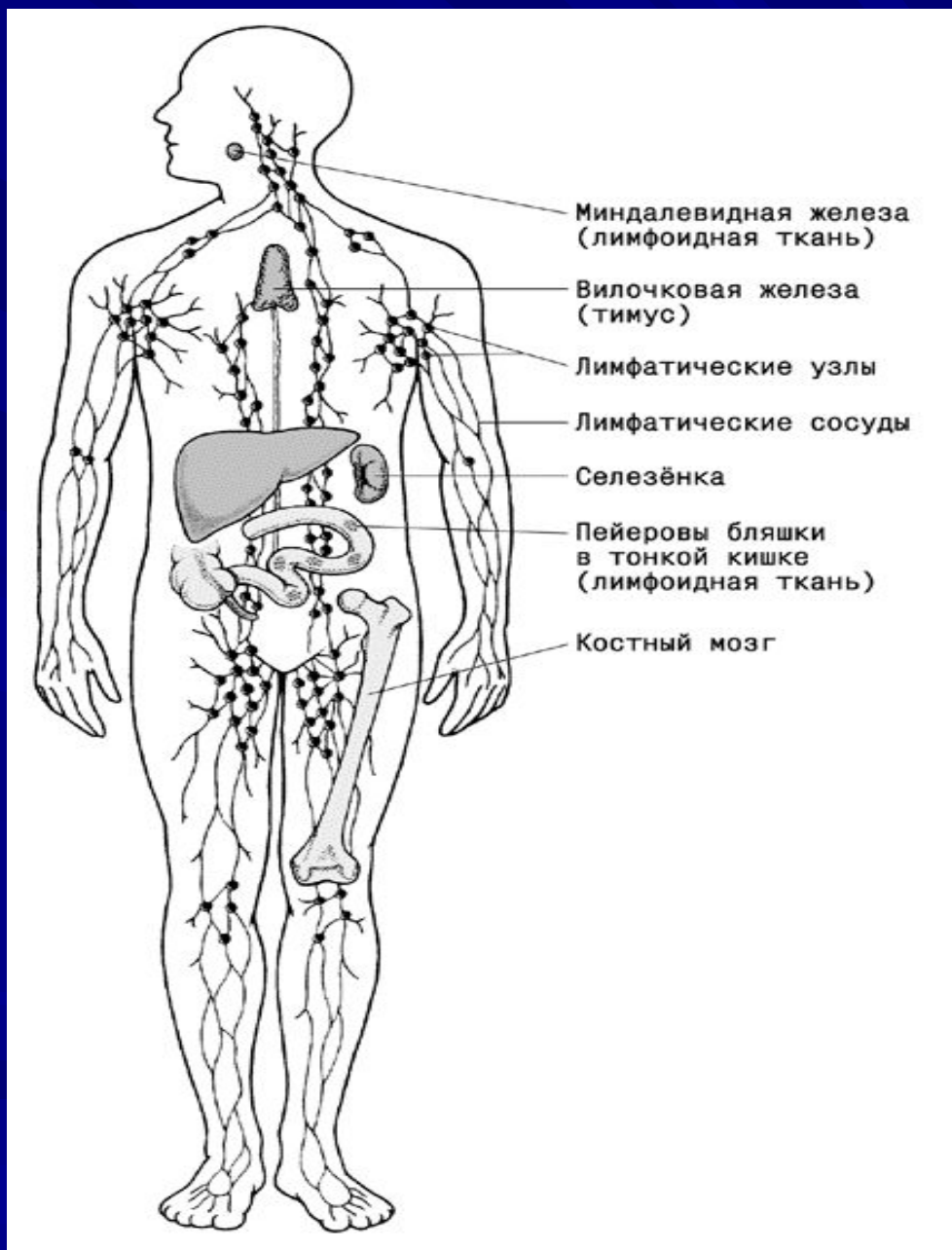


Принципы функционирования иммунной системы, клинико-лабораторная оценка её расстройств

Лекция
проф. Гончарук С.Ф.

Строение иммунной системы

Иммунная система - специализированная система клеток, тканей и органов, основными компонентами которой являются **центральные** (тимус и костный мозг) и **периферические** органы (селезенка, лимфатические узлы, групповые лимфатические фолликулы кишечника – пейеровы бляшки, миндалины), кровеносные и лимфатические сосуды



Основные задачи (функции):

- 1) защита организма от генетически чужеродных внешних агентов;
- 2) утилизация собственных клеток организма, поврежденных в результате воспалительно – деструктивных процессов в организме (травма, воспаление) или погибших в результате апоптоза;
- 3) уничтожение собственных клеток организма, подвергшихся генетическим мутациям (атипичных клеток)

Иммунитет

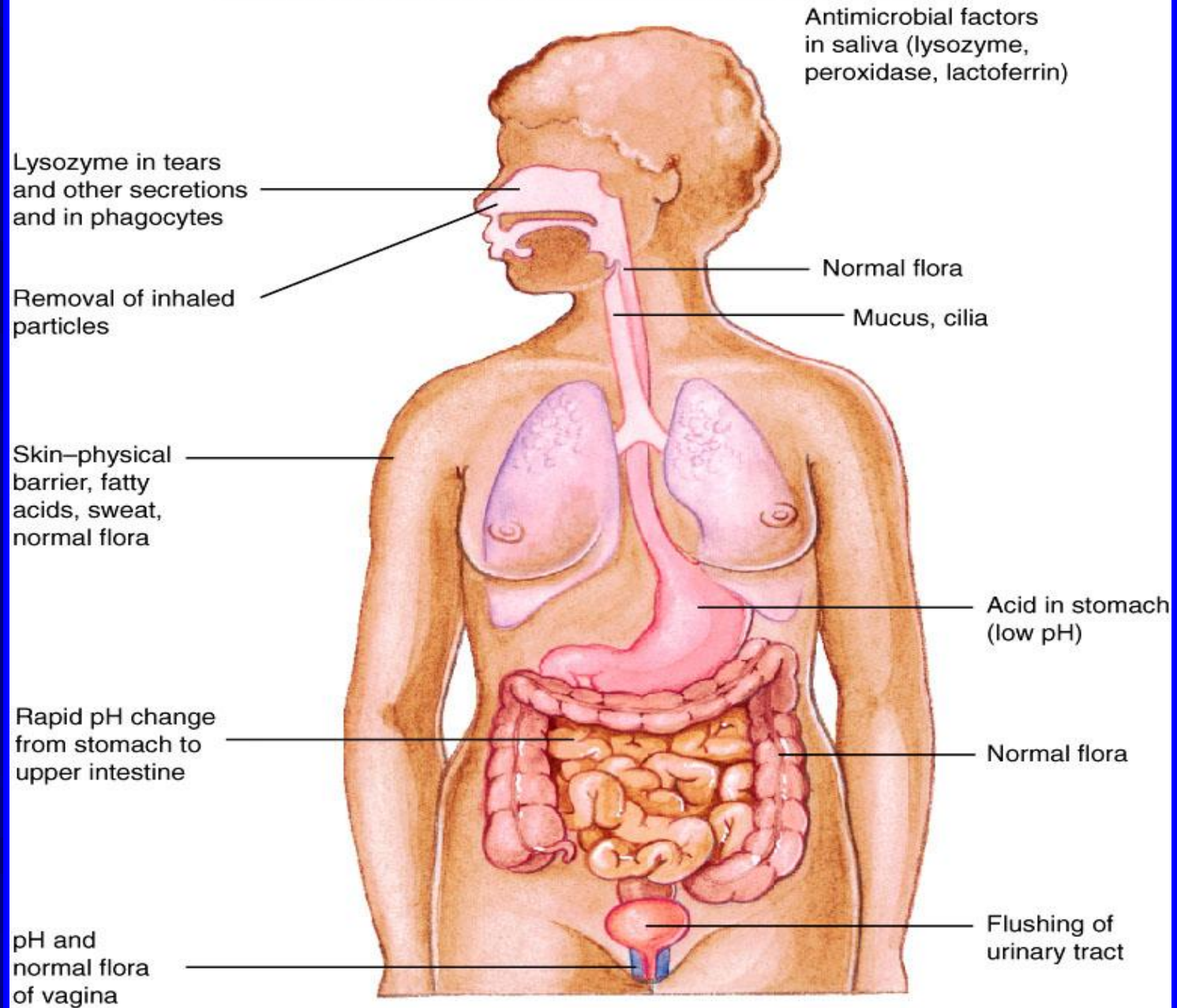
Врожденный
(неспецифический)

Физиологические
барьеры, секреты,
ферменты,
нормальная
микрофлора
фагоциты, НК – клетки,
лизоцим, комплемент,
фибронектин, белки
острой фазы

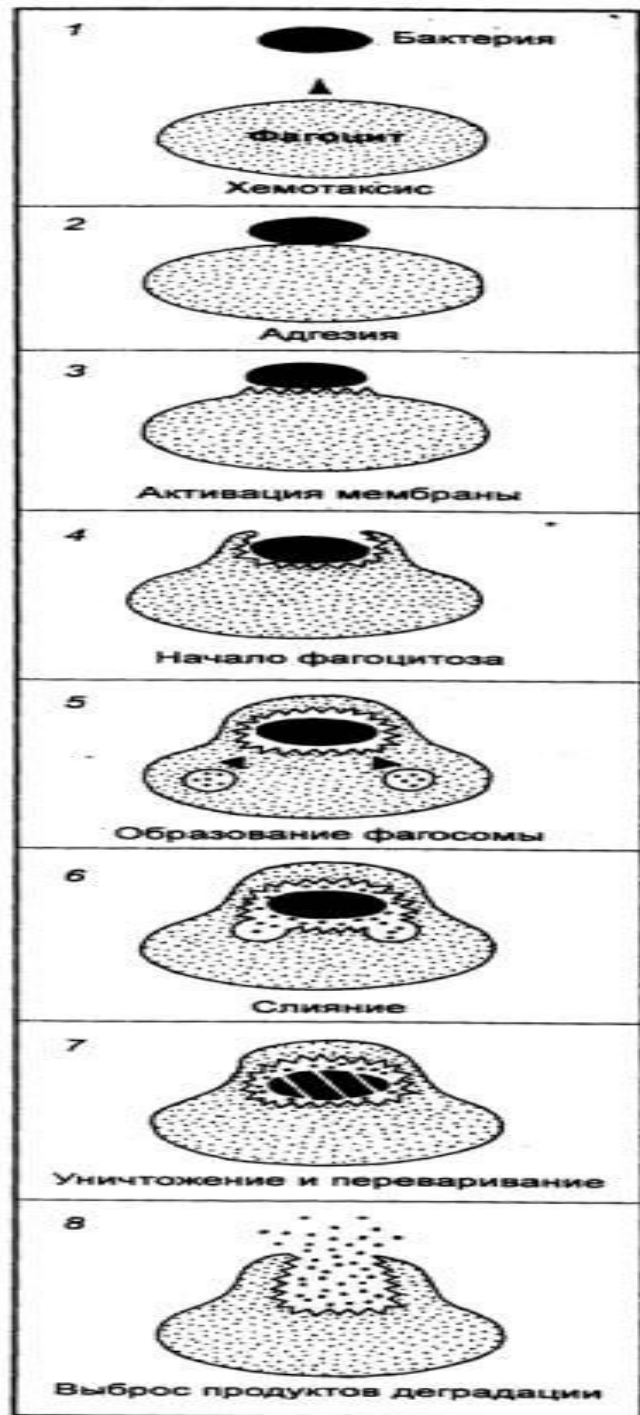
Адаптивный
(специфический)

Т- и В-лимфоциты,
антитела, цитокины

Различия:
образование
специфических
антител,
наличие
иммунологической
памяти,
участие Т-киллеров;
обучаемость



Главные реакции неспецифического иммунитета



Фагоцитоз

(моноциты,
нейтрофилы, НК-клетки)

Комплемент-
опосредованный лизис
(система комплемента)

Главные реакции адаптивного иммунитета

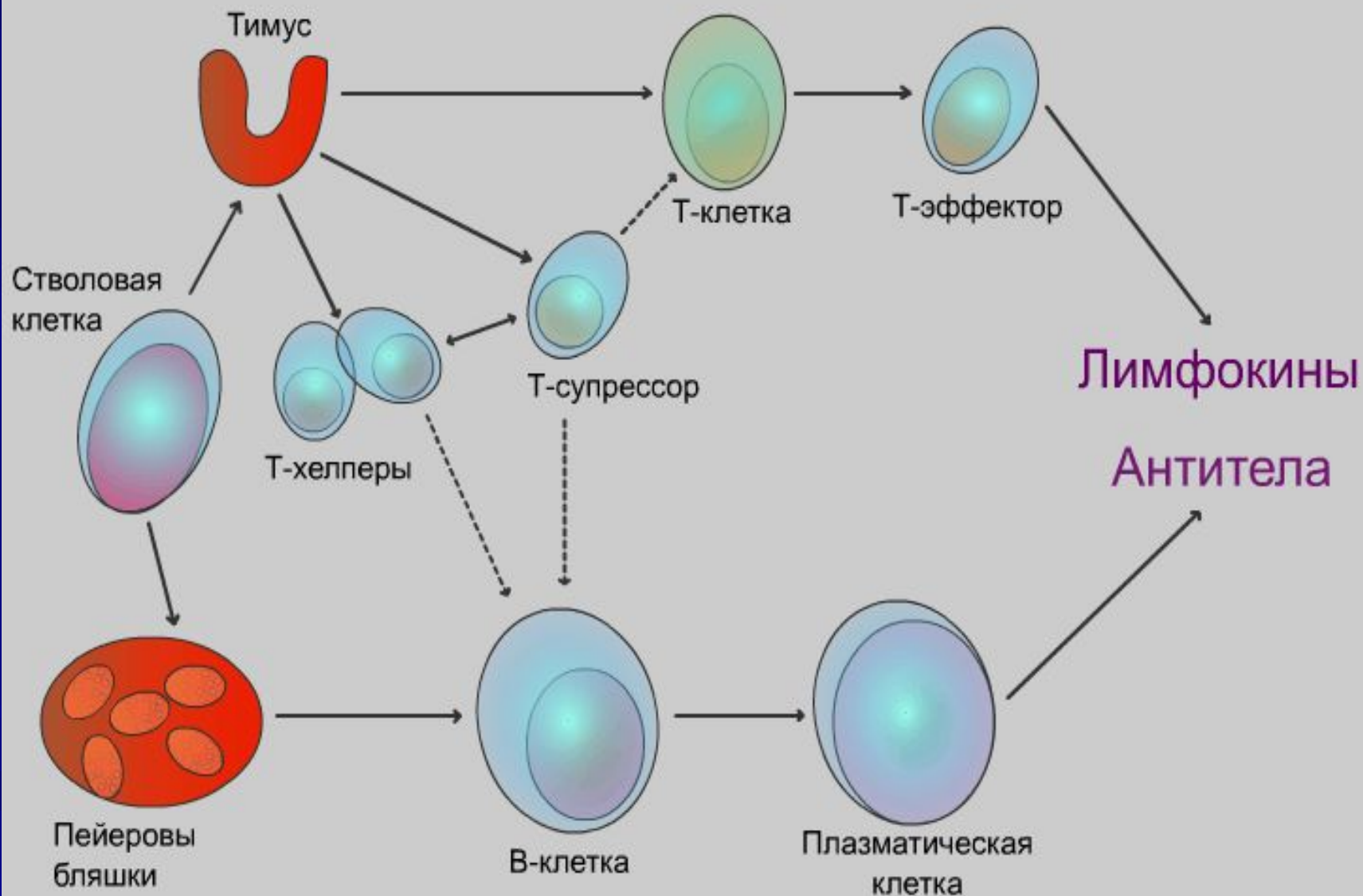
- **Нейтрализация** (связывание антител с антигеном в иммунный комплекс);
- **Фагоцитоз** иммунного комплекса;
- **Цитотоксические реакции** (с участием сенсibilизированных Т-лимфоцитов)
- **Апоптоз** (запрограммированный процесс гибели клетки)

Клеточное звено иммунитета

Базофилы
Эозинофилы
Нейтрофилы
Лимфоциты
Моноциты
Дендритные клетки
Тучные клетки
NK-клетки

Лимфоциты:
Т-лимфоциты
Т-хелперы
Т-супрессоры
Т-клетки памяти
Т-киллеры
В-лимфоциты

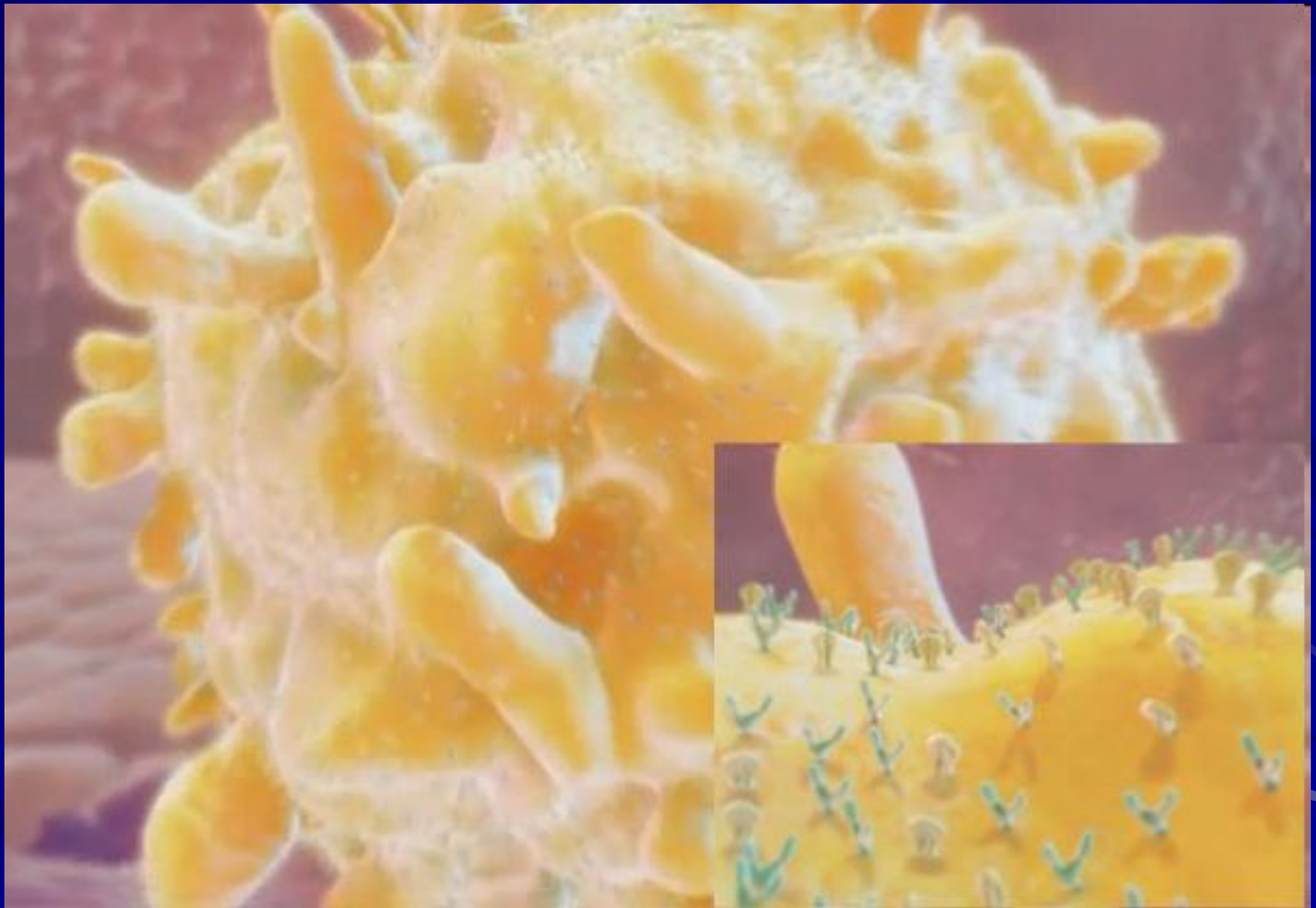
Схема трансформации иммунокомпетентных клеток



Регуляцию функционирования клеток иммунной системы обеспечивает рецепторный аппарат (молекулы, расположенные на поверхности клеток), который различен у клеток различных
ВИДОВ

Рецепторные молекулы:

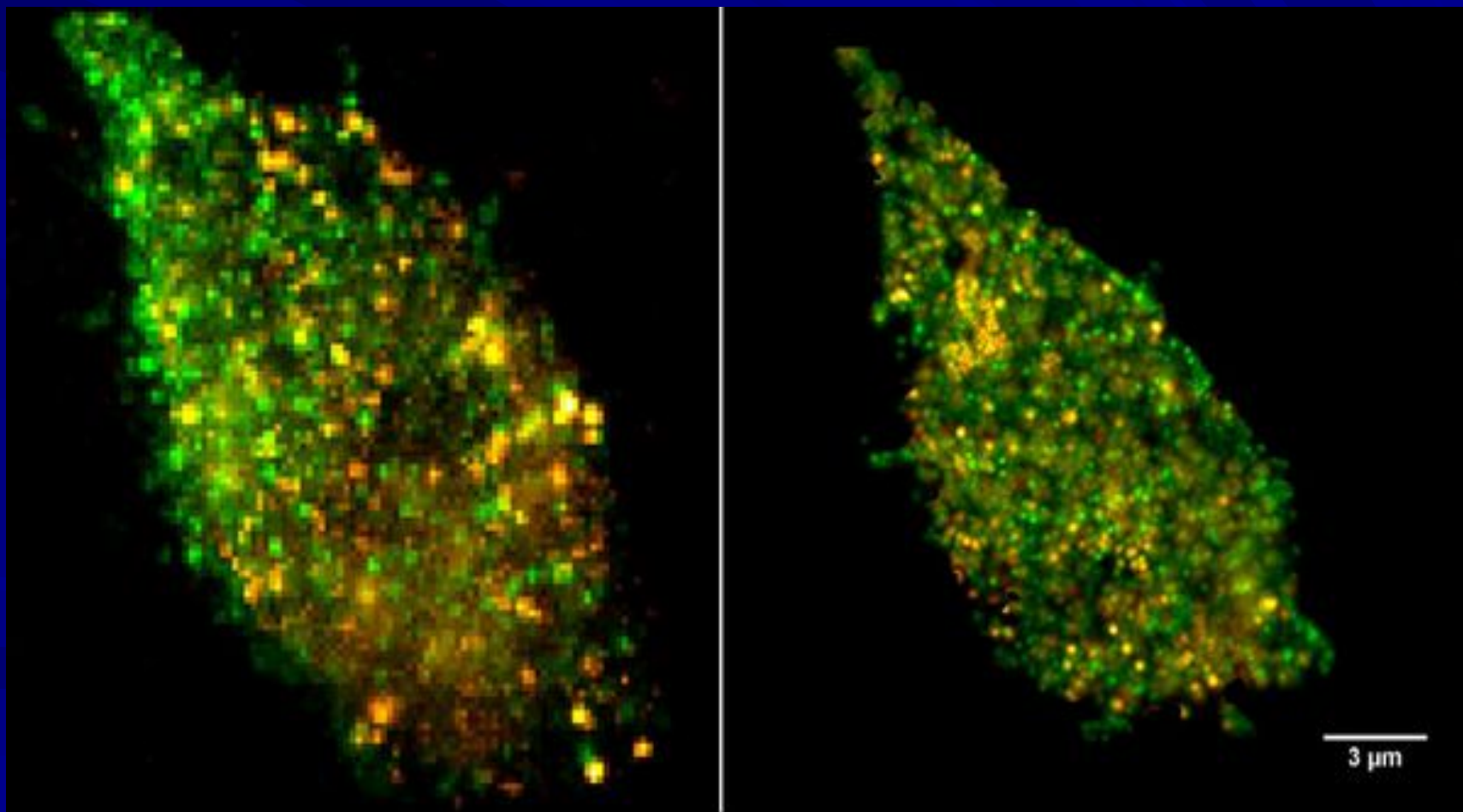
- собирают информацию снаружи и передают её внутрь
- регулируют поступление в клетку различных веществ
- служат для коммуникации с другими клетками
- взаимодействуют с цитокинами и хемокинами
- связываются с антигенами (толл-подобные рецепторы (TLR) распознают чужеродные антигены и подают сигнал тревоги)



Рецепторы Т – лимфоцита (dr-jamais.livejournal.com)

Перегруппировка TLR4 Т-лимфоцита при контакте с бактериальным липополисахаридом *Escherichia coli*

www.NanoNewsNet.ru



Клетки иммунной системы идентифицируют по поверхностным маркерам CD-молекулам (CD от англ. Cluster of differentiation – кластер дифференцировки) с помощью моноклональных антител к данным маркерам. Каждая клетка экспрессирует на своей поверхности определенные CD – молекулы, по которым можно идентифицировать данную клетку. Процесс идентификации клеток иммунной системы называется

иммунофенотипированием

Клеточная экспрессия наиболее часто диагностируемых CD молекул

CD3	Т-клетки
CD4	Т-хелперы
CD8	Т-цитотоксические (супрессоры и киллеры)
CD14, CD64	моноциты
CD15	гранулоциты
CD16/CD56	NK-клетки
CD19, CD22	В-клетки
CD25	Регуляторные клетки - активированные Т -, В – клетки и макрофаги

**Главный комплекс
гистосовместимости (МНС, HLA) - это
группа генов и кодируемых ими антигенов
клеточной поверхности, которые играют
важнейшую роль в распознавании
чужеродного антигена и развитии
иммунного ответа**

**Антигены HLA представляют собой
гликопротеиды, находящиеся на
поверхности клеток и кодируемые
группой тесно сцепленных генов 6-й
хромосомы. Наследуются кондоминатно.**

Три класса антигенов HLA

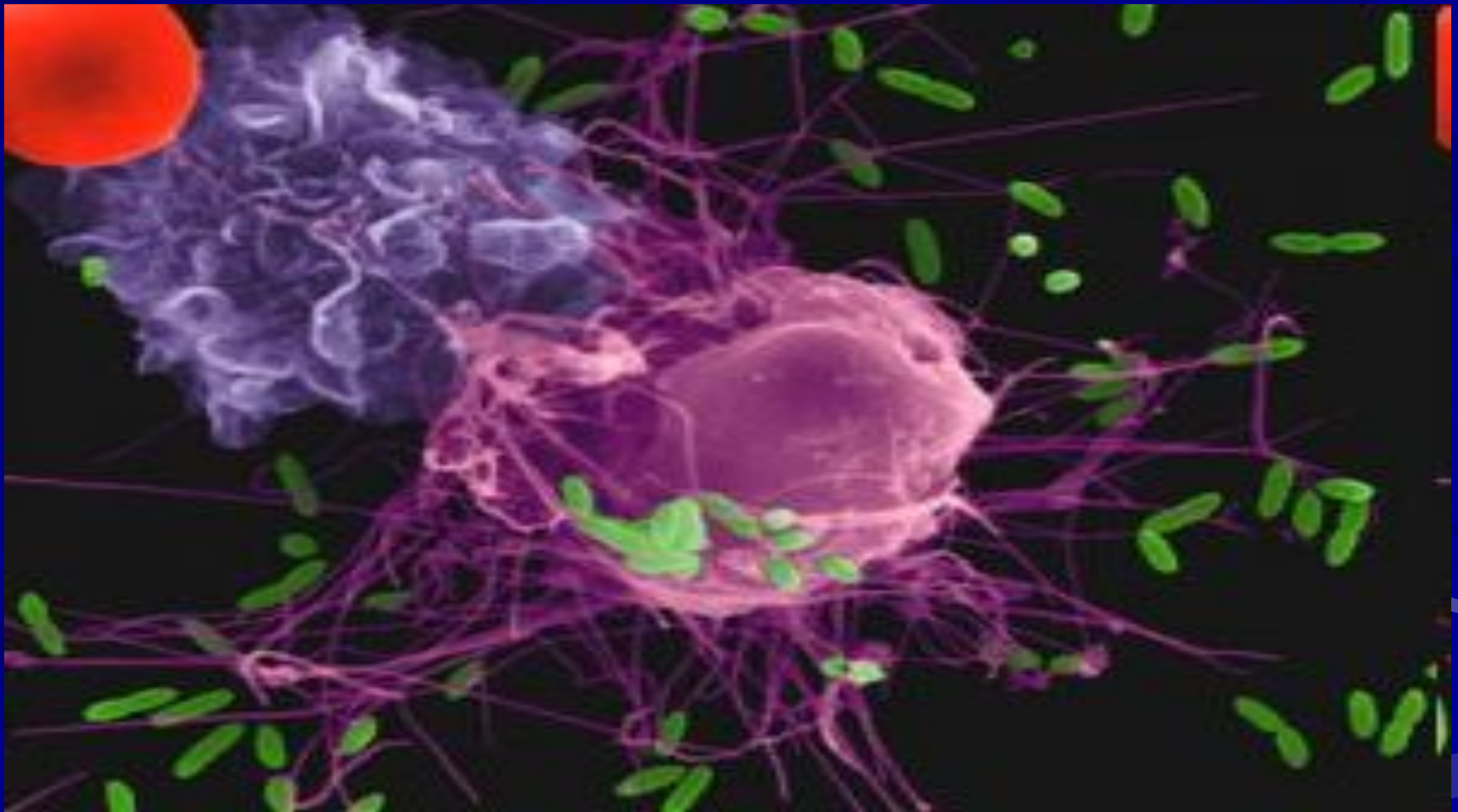
- **Класс I** (антигены A, B и C) необходимы для распознавания атипичных клеток Т-киллерами в процессе противоопухолевой защиты
- **Класс II** (антигены DR, DP и DQ) необходимы для распознавания Т-хелперами чужеродного антигена в процессе антигенпрезентации
- **Класс III** контролирует синтез ряда компонентов комплемента и фактора некроза опухолей - белков, которые принимают участие в иммунных процессах

Базофилы крови и их аналоги в тканях - **тучные клетки**, содержат большое количество биологически активных веществ (гистамин, гепарин, медленно реагирующая субстанция аллергии, тетрапептиды и др.), которые вызывают воспалительные реакции различного генеза.

Эозинофилы:

- 1) контролируют содержание гистамина и других биологически активных веществ в крови, нейтрализуя избыточное их количество
- 2) участвуют в процессе защиты организма при паразитарных инфекциях - уничтожение многоклеточных паразитов путем внеклеточного цитолиза

Фагоцитоз – захват, поглощение и разрушение чужеродных антигенов и белковых макромолекул организма



Фагоциты

Нейтрофилы: составляют большинство среди лейкоцитов крови; мигрируют в ткани и биологические секреты организма

Моноциты/макрофаги: функции – *фагоцитоз и антигенпрезентация*

Моноциты циркулируют в крови, затем мигрируют в ткани или альвеолы (трансформируясь в **тканевые макрофаги** или в **альвеолярные макрофаги**)

Антигенпрезентирующие клетки

Для инициации
специфического
иммунного ответа
необходимо
распознавание антигена
Т-лимфоцитом, при этом
антиген должен быть
обработан и
подготовлен для
распознавания. Этот
процесс осуществляют
антигенпрезентирующие
клетки

макрофаги

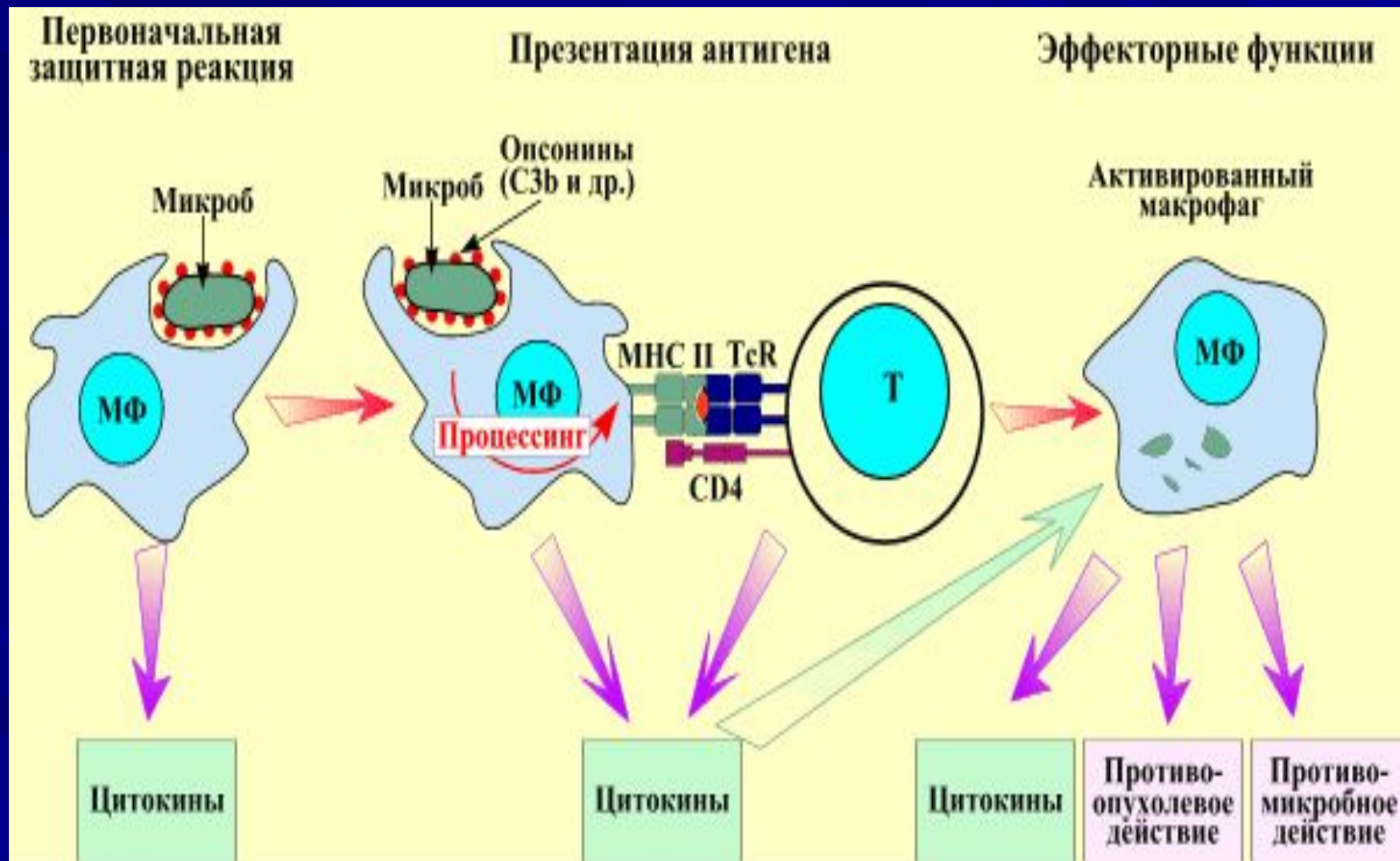
дендритные
клетки

фолликулярные
дендритные
клетки

клетки
Лангерганса

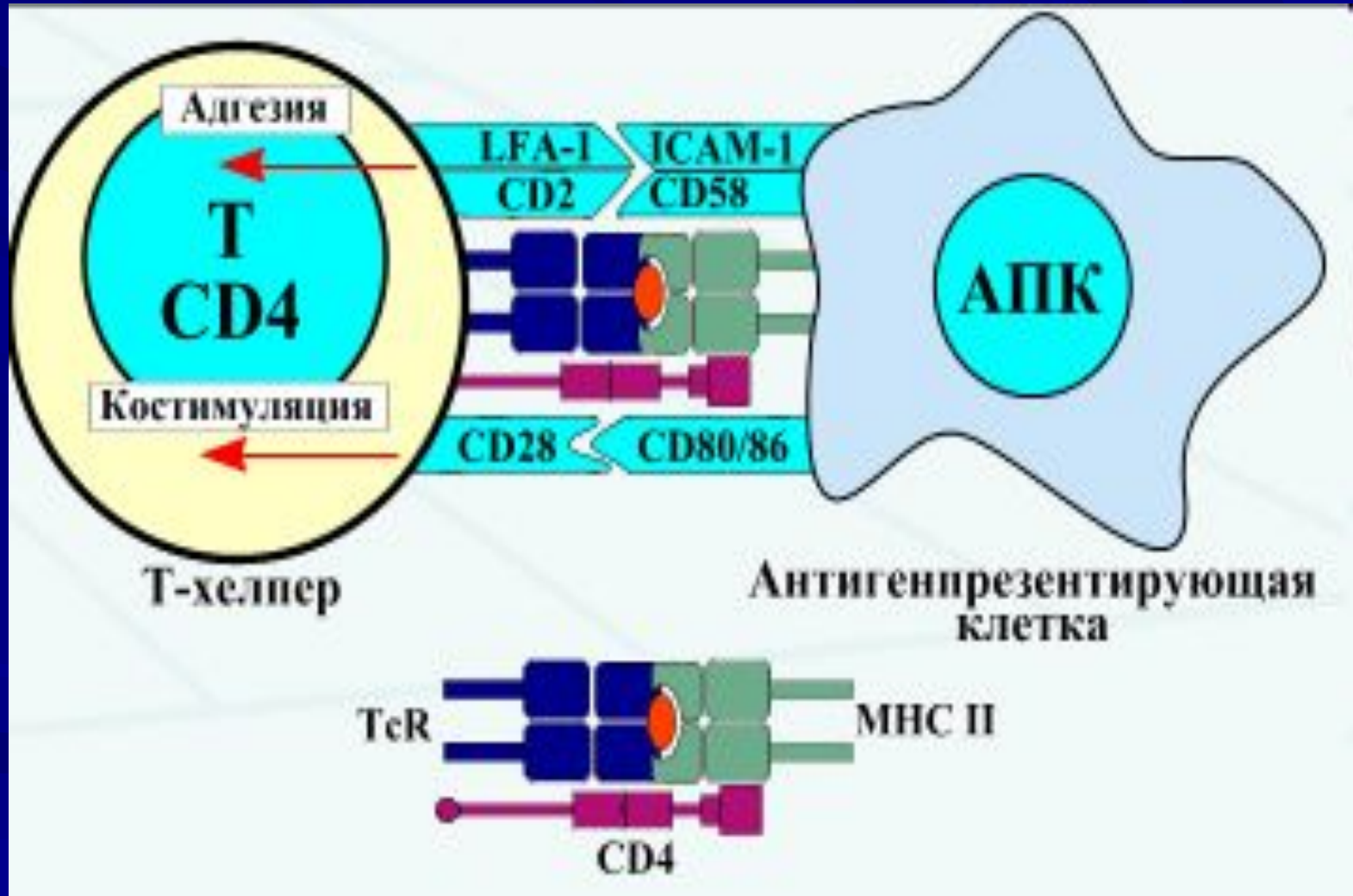
Роль макрофагов в иммунном ответе

(<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/index.htm>)

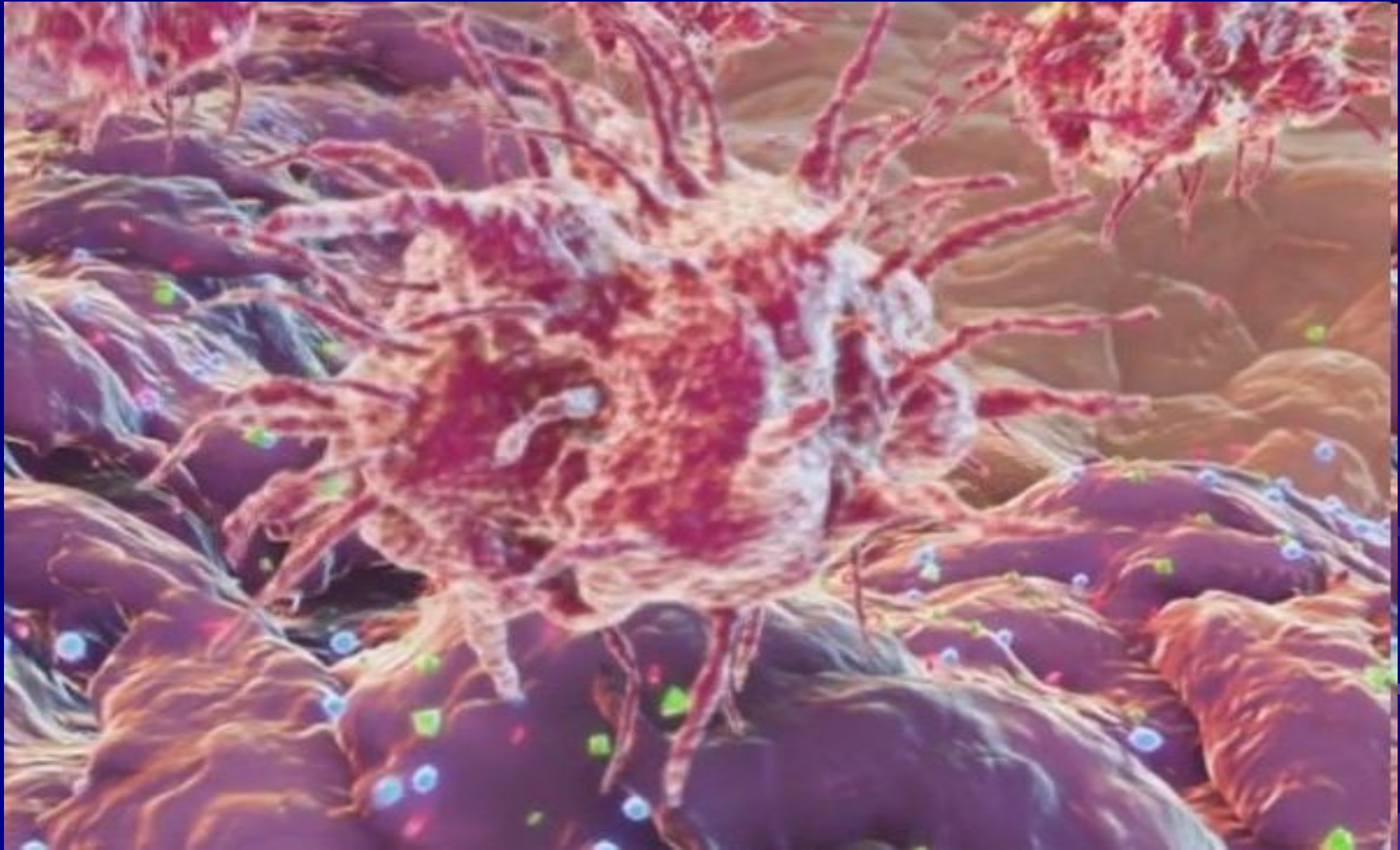


Антигенпрезентация

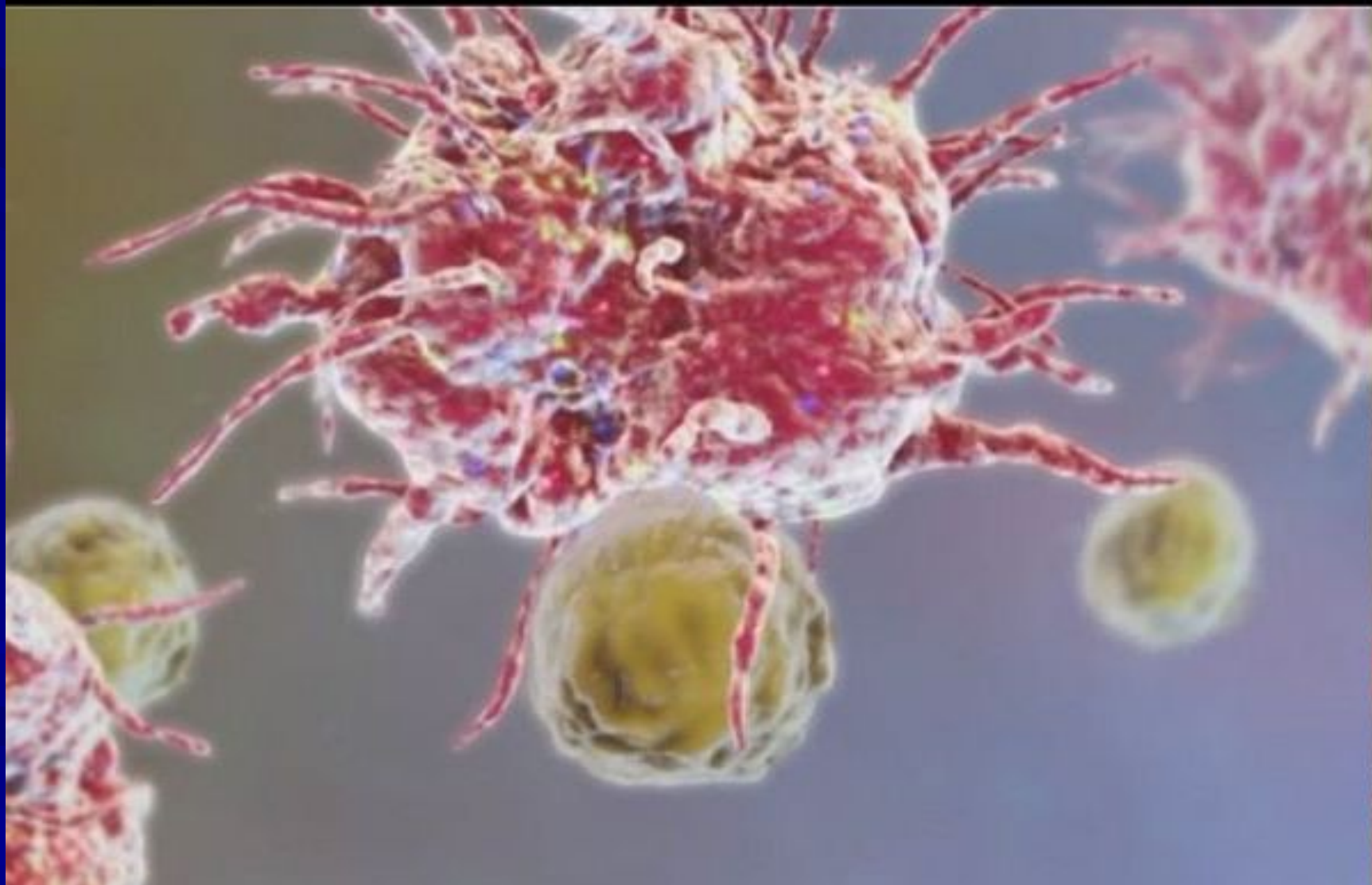
(nsau.edu.ru)



Дендритная клетка собирает антигены опухолевых клеток (dr-jamais.livejournal.com)

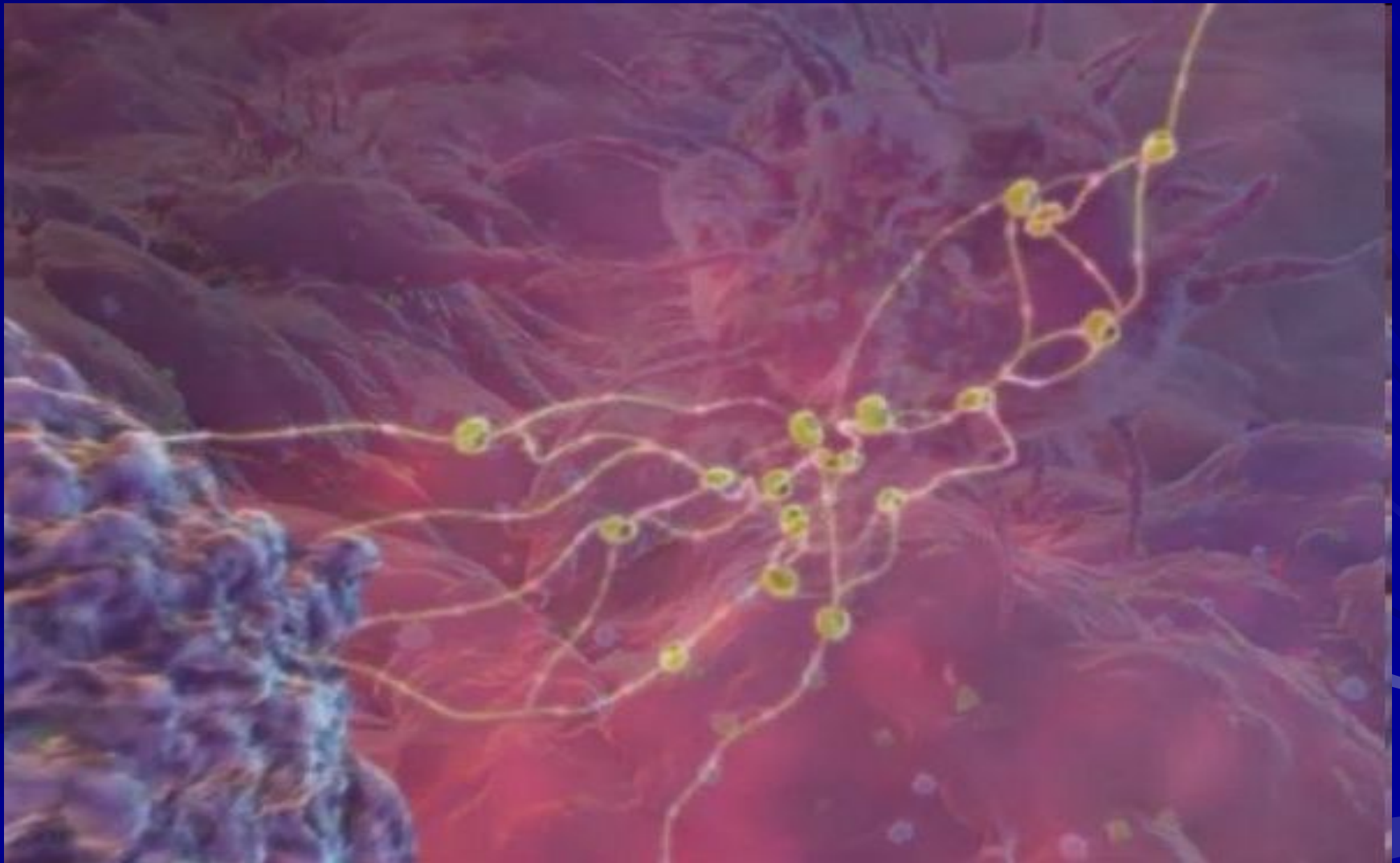


Антигены на поверхности дендритной клетки (dr-jamais.livejournal.com)



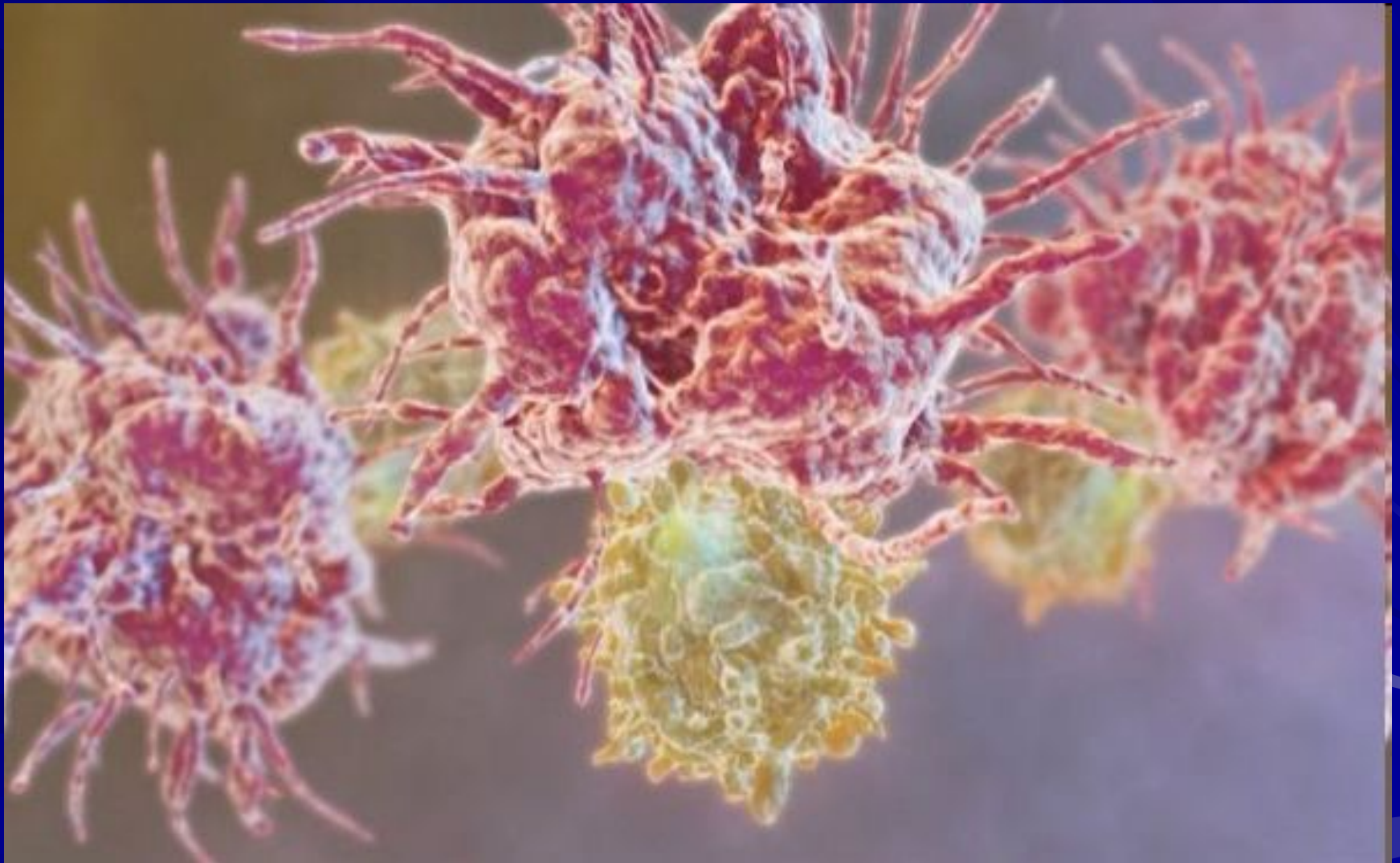
Миграция дендритных клеток в ближайший лимфатический узел

(dr-jamais.livejournal.com)



Активация лимфоцитов дендритными клетками

(dr-jamais.livejournal.com)



Лимфоциты – специализированные клетки, способные реагировать с ограниченной группой структурно сходных антигенов, за счет наличия соответствующих мембранных рецепторов, специфических для детерминант различных антигенов. Каждый клон лимфоцитов отличается от другого клона структурой антигенсвязывающего центра рецепторов, способных реагировать только на определенный набор антигенов

по функциональным свойствам различают лимфоциты: Т- и В- лимфоциты и нулевые (раннее поколение не имеющее дифференцировки на Т или В-лимфоциты)

Т-лимфоциты

- выполняют в организме две функции: регуляторную и эффекторную (Т-киллеры)
- **Основные классы:** Т – клетки иммунологической памяти, Т-хелперы, цитотоксические - Т-супрессоры, Т-киллеры
- **Т-хелперы** инициируют специфический иммунный ответ и поддерживают его на необходимом уровне
- **Т-супрессоры** угнетают иммунный ответ
- Соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры (**индекс иммунорегуляции** – норма: 1,5 – 3) определяет интенсивность развития специфического иммунного ответа

Типы Т-хелперов

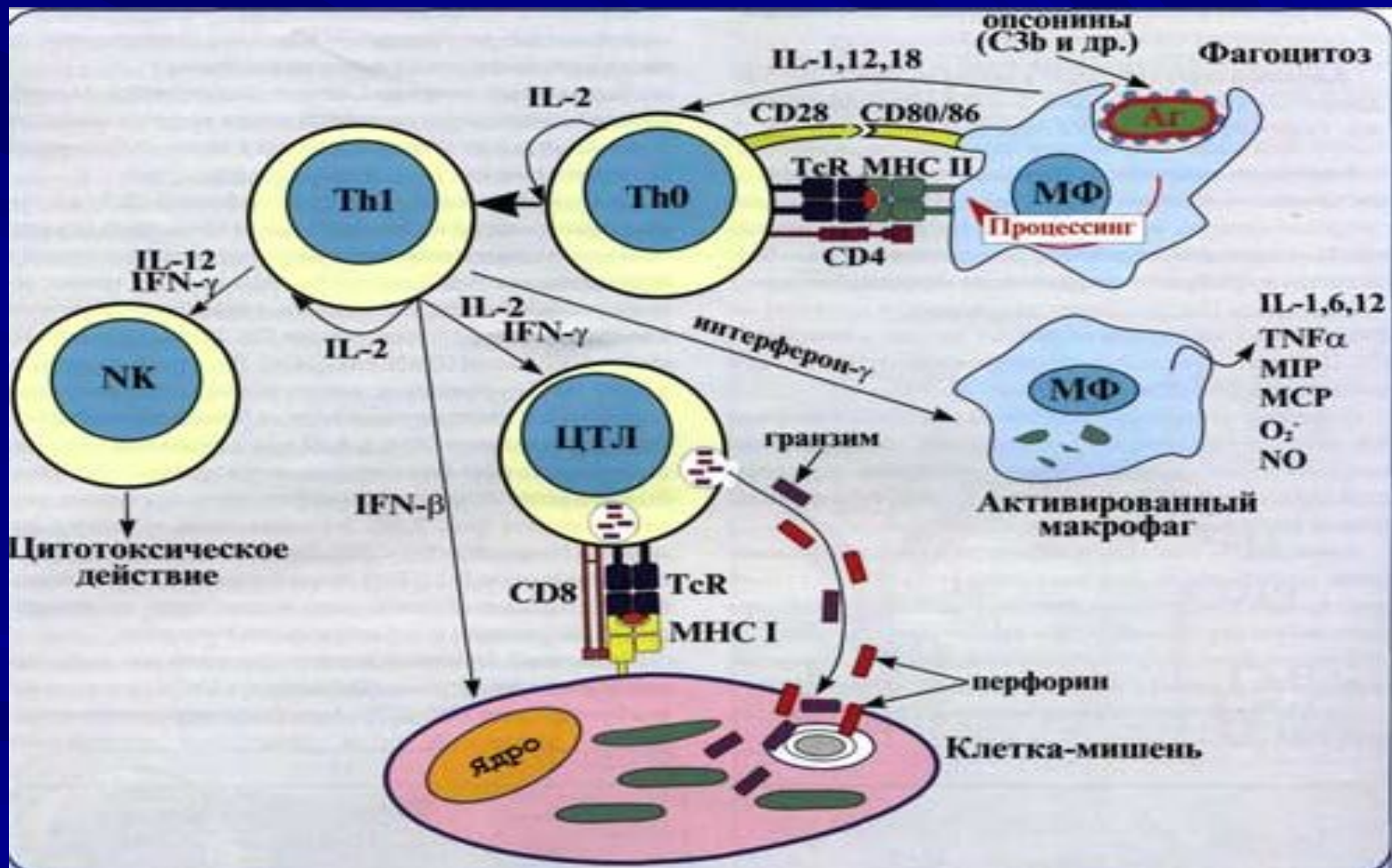
- **Т-хелперы 1 типа** активируют Т-киллеры и НК-клетки (клеточный иммунный ответ)
- **Т-хелперы 2 типа** стимулируют дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и выработку специфических антител (гуморальный иммунный ответ)
- **Т-хелперы 17 типа** – участвуют в защите от внеклеточных патогенов, которые не могут эффективно эллиминироваться Т-хелперами 1 и 2-го типов, участвуют в аутоиммунных процессах и регуляции противоопухолевого иммунного ответа

Киллерные клетки

Т-киллеры, НК-клетки, ТНК-клетки - разрушают чужеродные клетки либо собственные клетки организма, зараженные вирусом или атипичные, являясь главным фактором защиты против внутриклеточных патогенов (в т. ч. вирусов) и противоопухолевой защиты (клеточноопосредованная цитотоксичность)

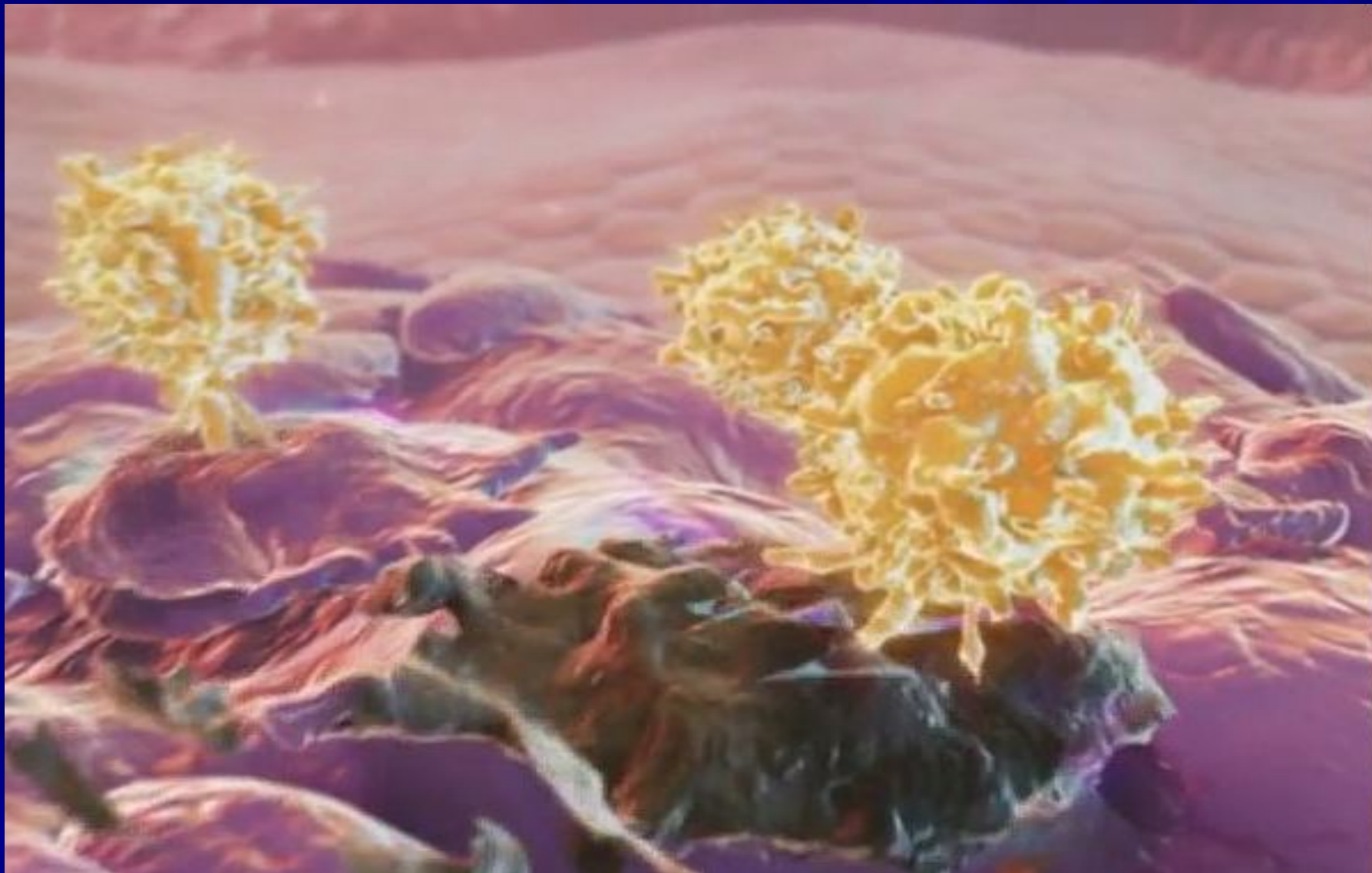
Клеточный иммунный ответ

(<http://collegemicrob.narod.ru/immunology/>)



Т-киллеры атакуют опухоль

(dr-jamais.livejournal.com)

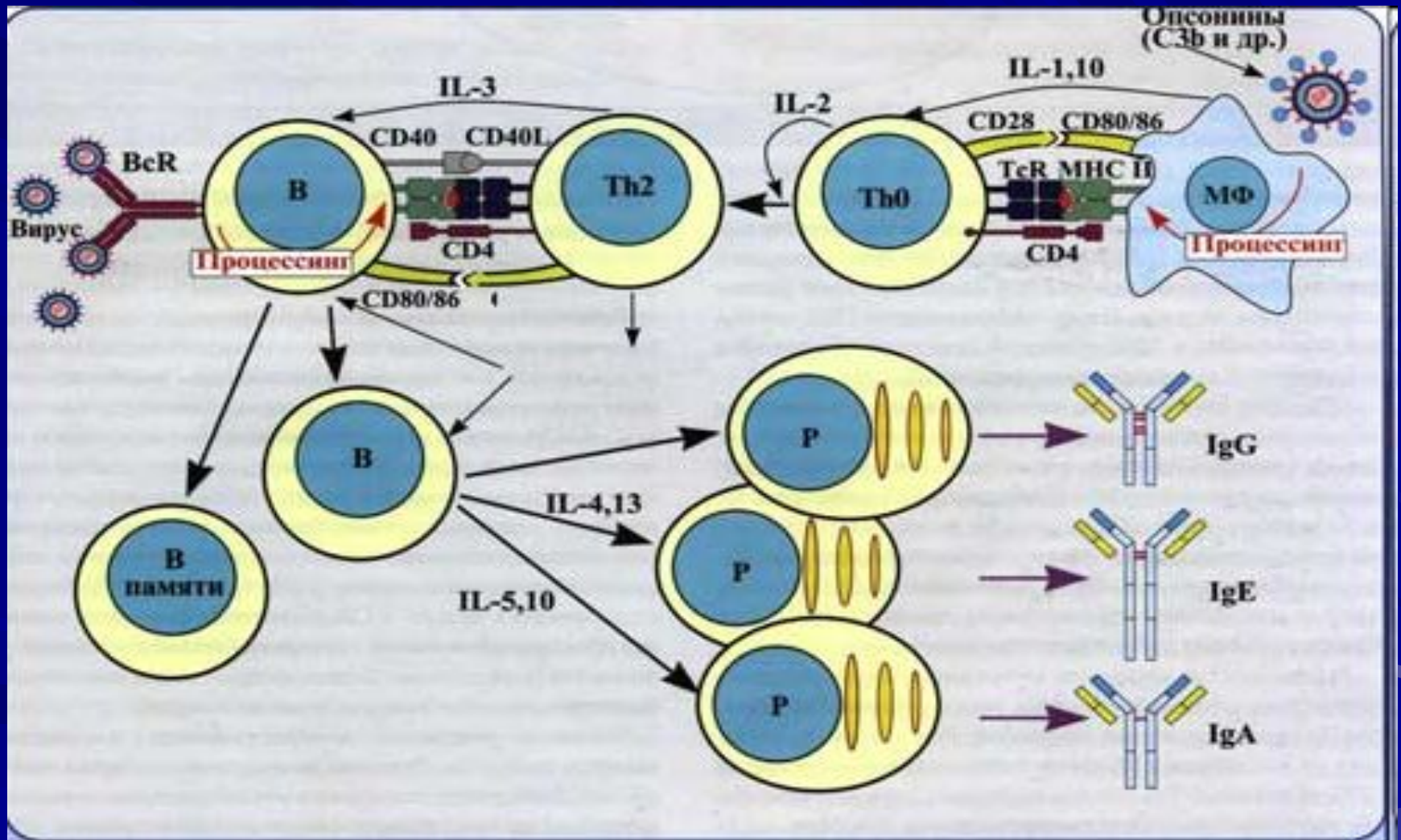


В-лимфоциты

- после трансформации в **плазматические клетки** выполняют функцию антителообразования. На мембранах зрелой В-клетки имеются рецепторы для антигена, при связывании с которым и после взаимодействия со специфической хелперной Т-клеткой 2 типа или синтезированными Т-хелпером цитокинами клетка активируется
- Ряд долгоживущих клонов В-лимфоцитов выполняет функции **клеток иммунологической памяти (В-клетки памяти)**

Гуморальный иммунный ответ

(<http://collegemicrob.narod.ru/immunology/>)



Гуморальный иммунитет

- Антитела (иммуноглобулины): IgM, IgG, IgA, IgE, IgD
- Цитокины: интерлейкины; интерфероны; колониестимулирующие факторы; факторы некроза опухоли; суперсемейство трансформирующего ростового фактора- β
- Хемокины: CCL, CXCL, CL, CX4CL и др.
- Белковые системы крови: комплемент, пропердин
- Белки и ферменты: лизоцим, трансферрин, С-реактивный протеин и др.

Схема строения иммуноглобулинов

<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/>

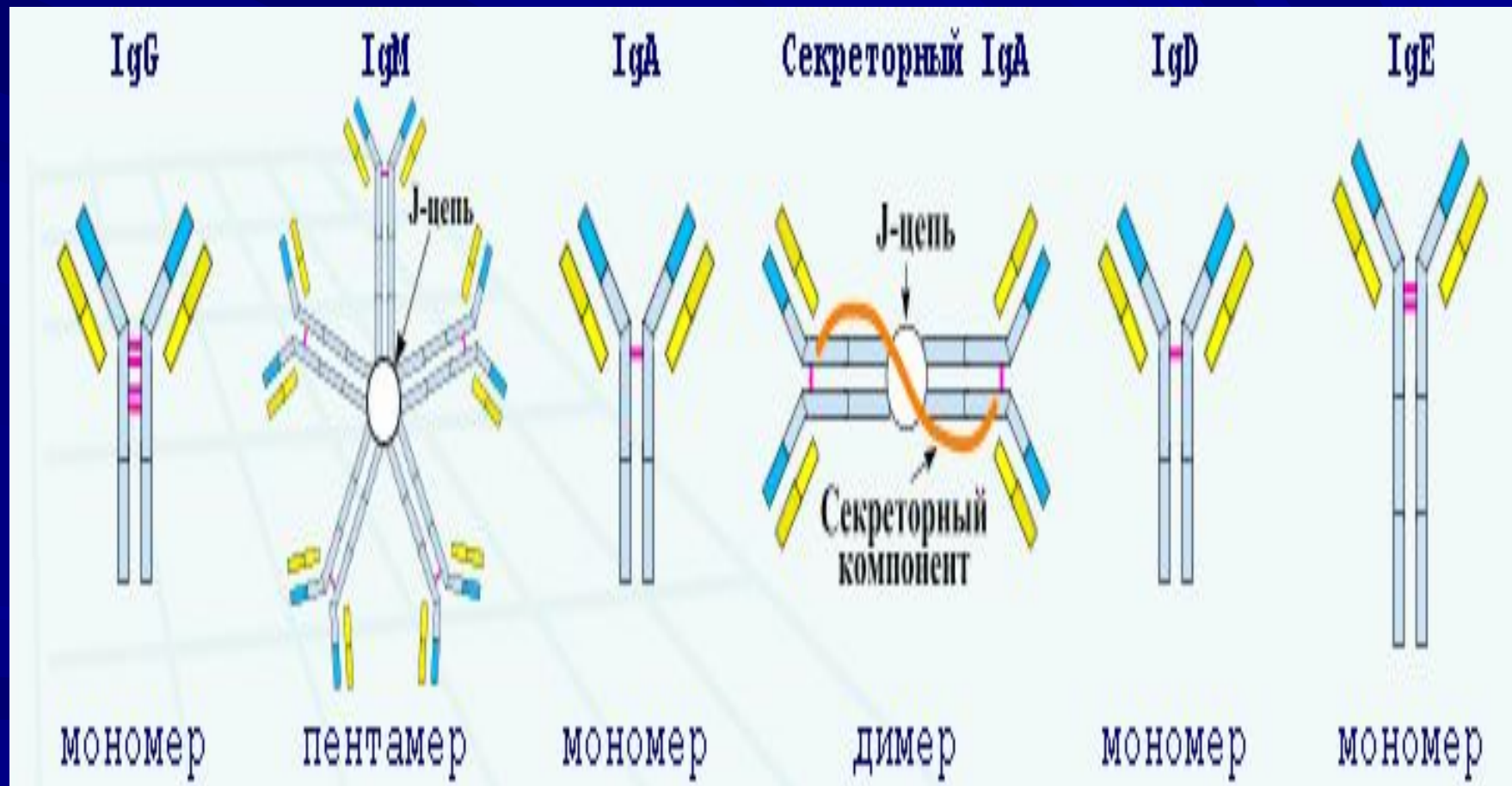
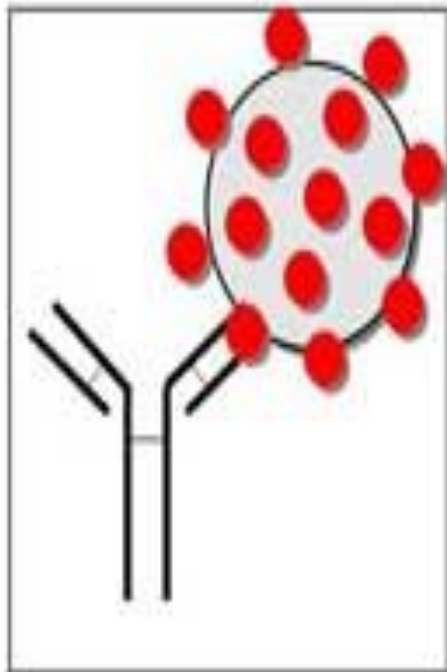
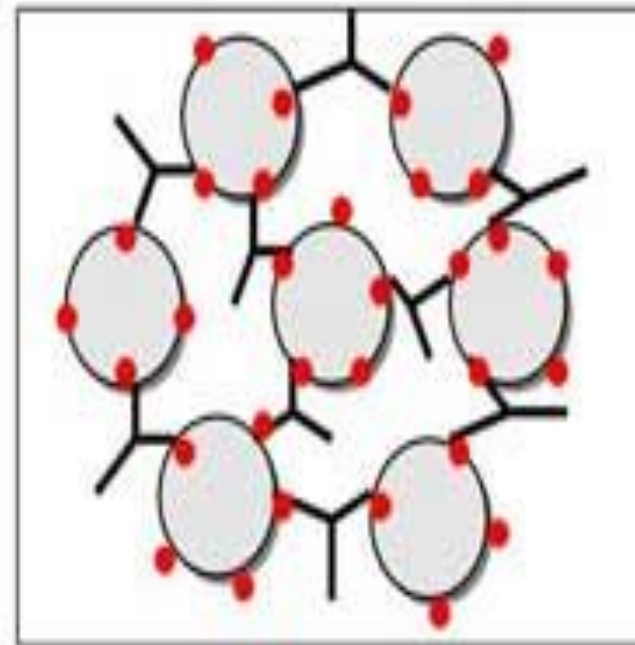


Схема взаимодействия антигена с антителами

Специфическая фаза



Неспецифическая фаза



● - антиген;

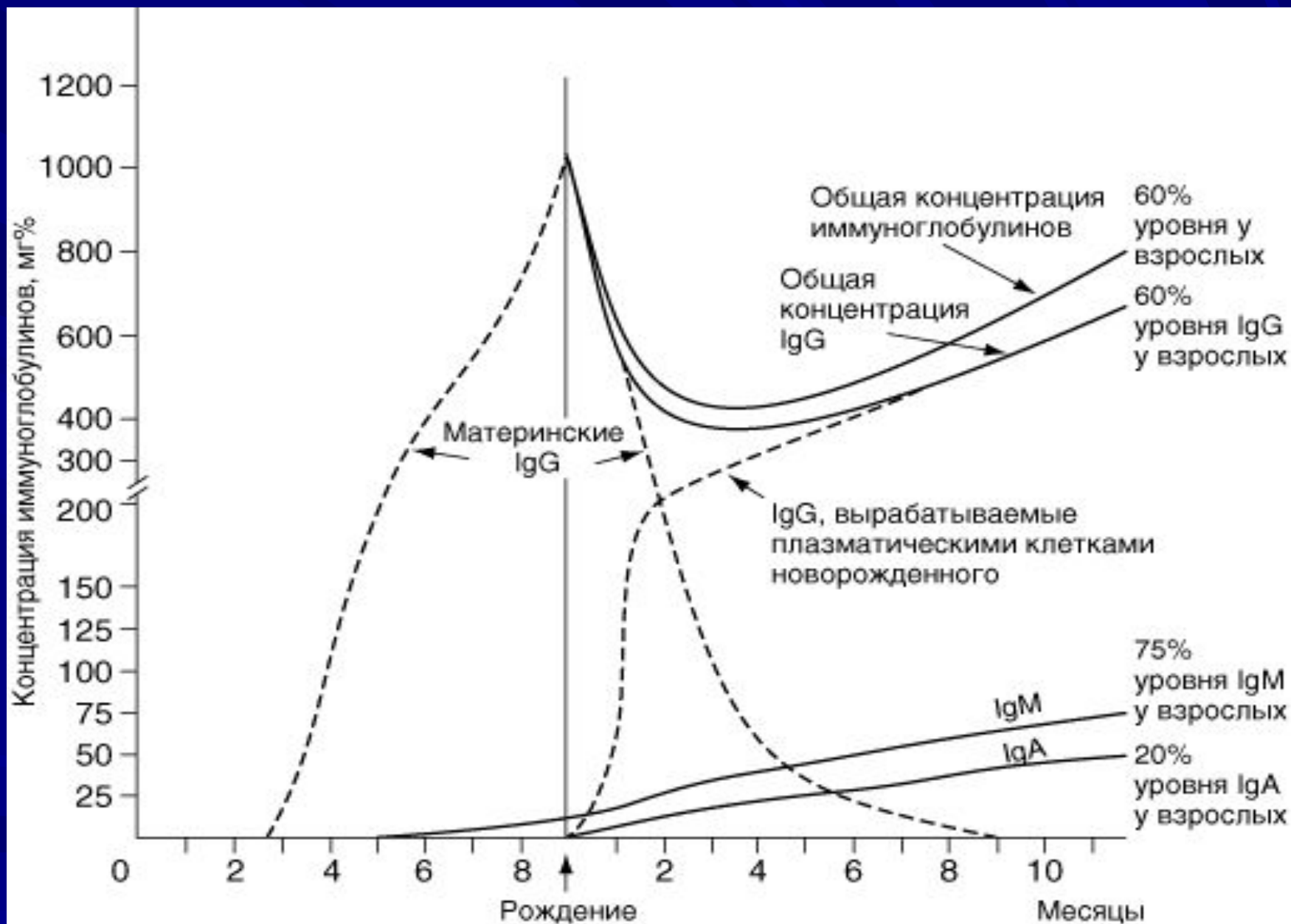
Y - антитела.

Иммуноглобулин А

Иммуноглобулин А составляет 10-15% от всех Ig сыворотки крови (**сывороточный**), **секреторный** IgA присутствует в секретах (дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, слюна, слеза, молозиво и материнское молоко). Секреторный IgA представлен в виде димера, состоит из двух молекул IgA и секреторного компонента. IgA, выходя из кровотока (период полувыведения из крови около 5 суток), проникает через эпителиальный слой и соединяется с секреторным компонентом (образуется в эпителиальных клетках). Образовавшийся секреторный IgA остается либо на поверхности эпителиальной клетки или в слое слизи над эпителием и выполняет свою основную неспецифическую защитную функцию.

Иммуноглобулины G, M, E, D

- **IgG** составляют 75% всех Ig крови человека; проникает через плаценту от матери к плоду; наиболее долгоживущий; четыре подкласса IgG: G1, G2, G3, G4; обеспечивает противoinфекционную защиту
- **Ig M** - 5-10% от общего числа Ig в крови; обеспечивает противoinфекционную защиту
- **Ig E** - около 0,2% от всех иммуноглобулинов крови; фиксируется на поверхности тучных клеток и базофилов; главный маркер атопии
- **Ig D** – участвует в защитных иммунных реакциях в миндалинах и аутоиммунных процессах



Система комплемента (около 20 белков) - медиаторы фагоцитоза, регулируют воспалительные реакции и взаимодействуют с антителами

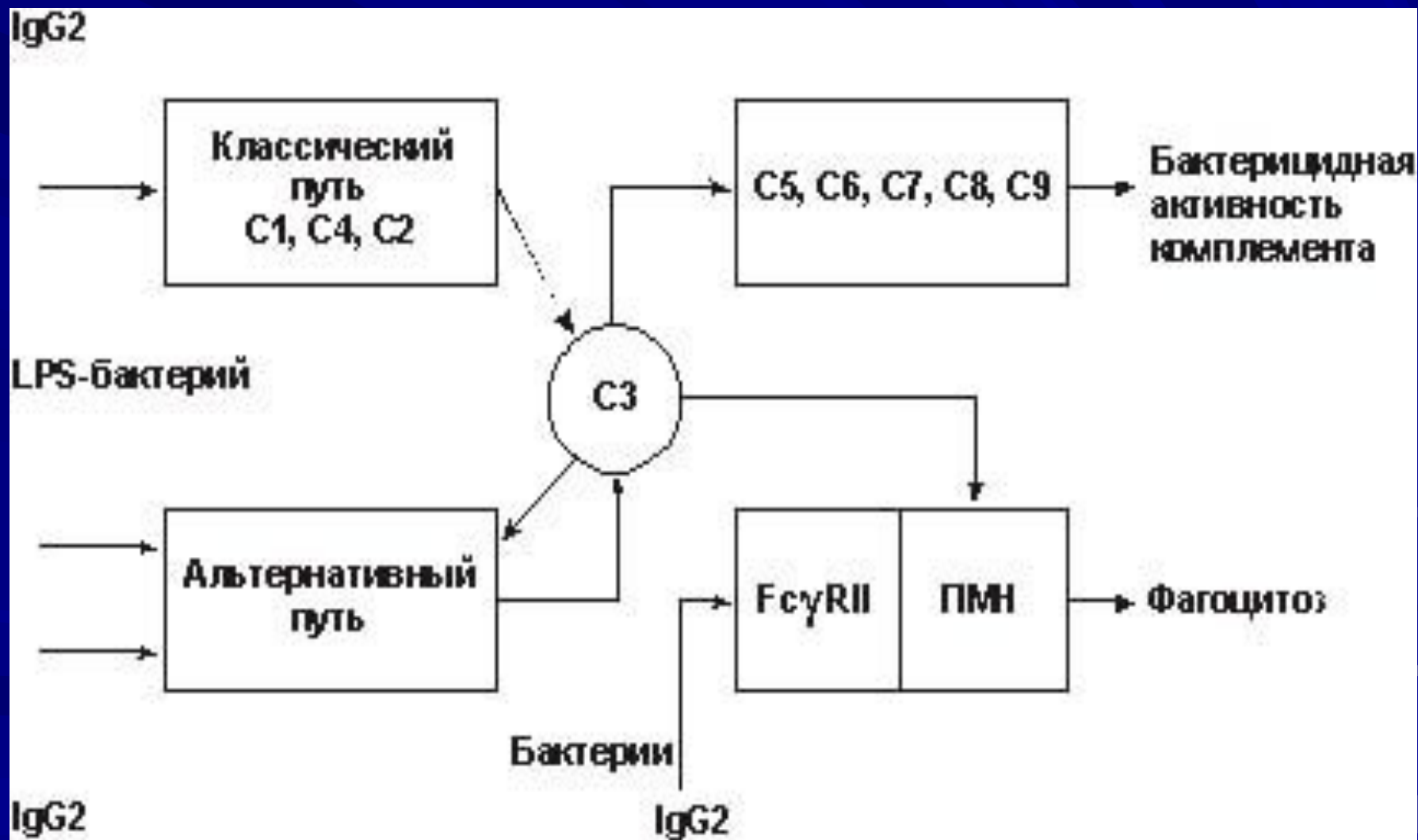
Ряд микроорганизмов активирует систему комплемента по **альтернативному или лектиновому** пути - механизм врожденного иммунитета (с поверхностью микробов связываются компоненты комплемента, с последующим фагоцитозом микроорганизмов)

Когда система комплемента принимает участие в реакциях специфического приобретенного иммунитета, она активируется по **классическому пути**.

Активация комплемента — это каскад реакций, в котором каждый предшествующий компонент действует на последующей стадии.

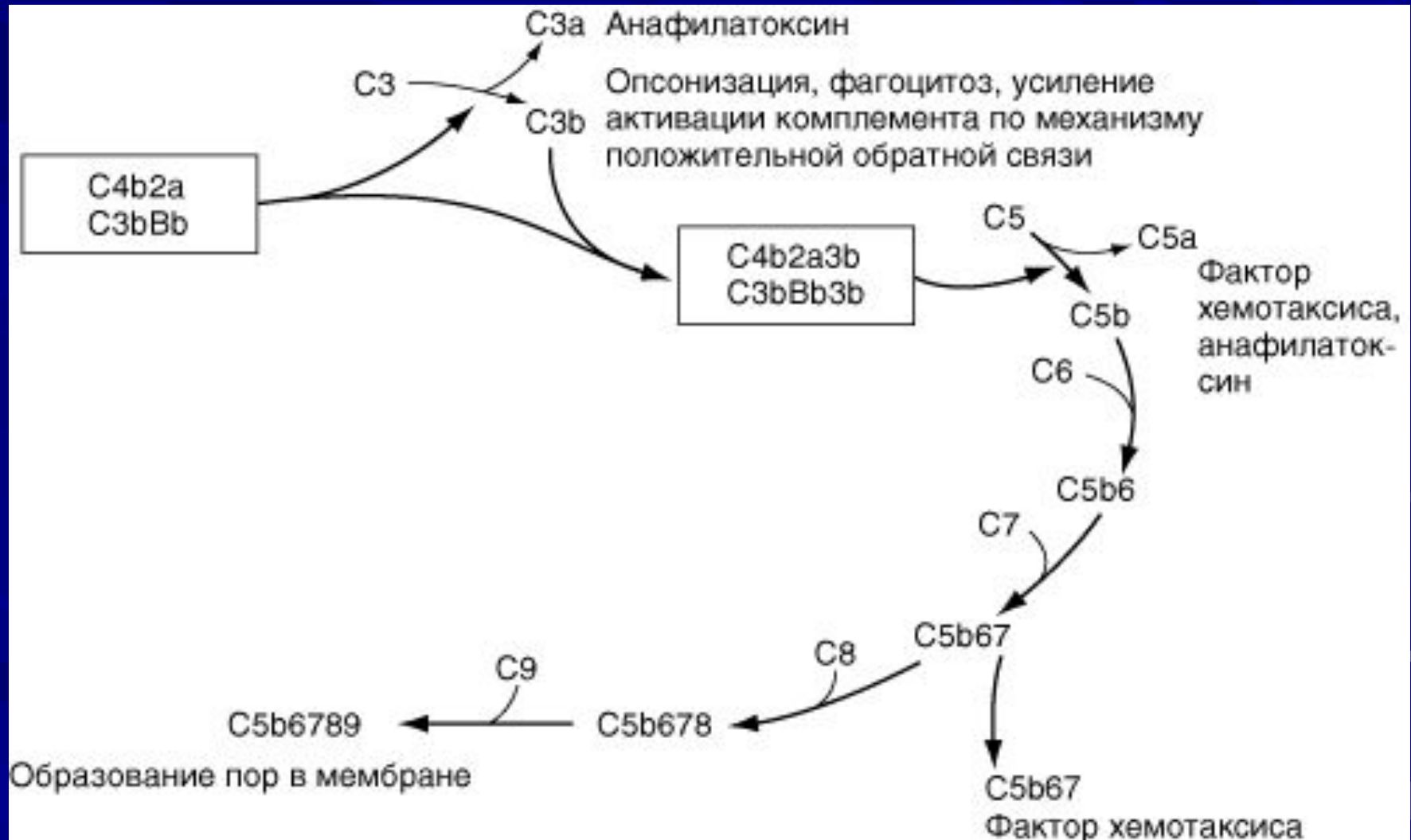
Инактивация инкапсулированных микроорганизмов с участием IgG2

(http://il.ks.ua/base_files/archive/IgG.htm)



Формирование мембраноатакующего комплекса комплемента

(<http://www.medicum.nnov.ru/doctor/library/immunology/Lolor/>)



Цитокины обеспечивают
межклеточное взаимодействие
иммунокомпетентных клеток в
процессе иммунного ответа
(регулируют процессы клеточной
пролиферации, дифференцировки и
функциональной активности клеток)

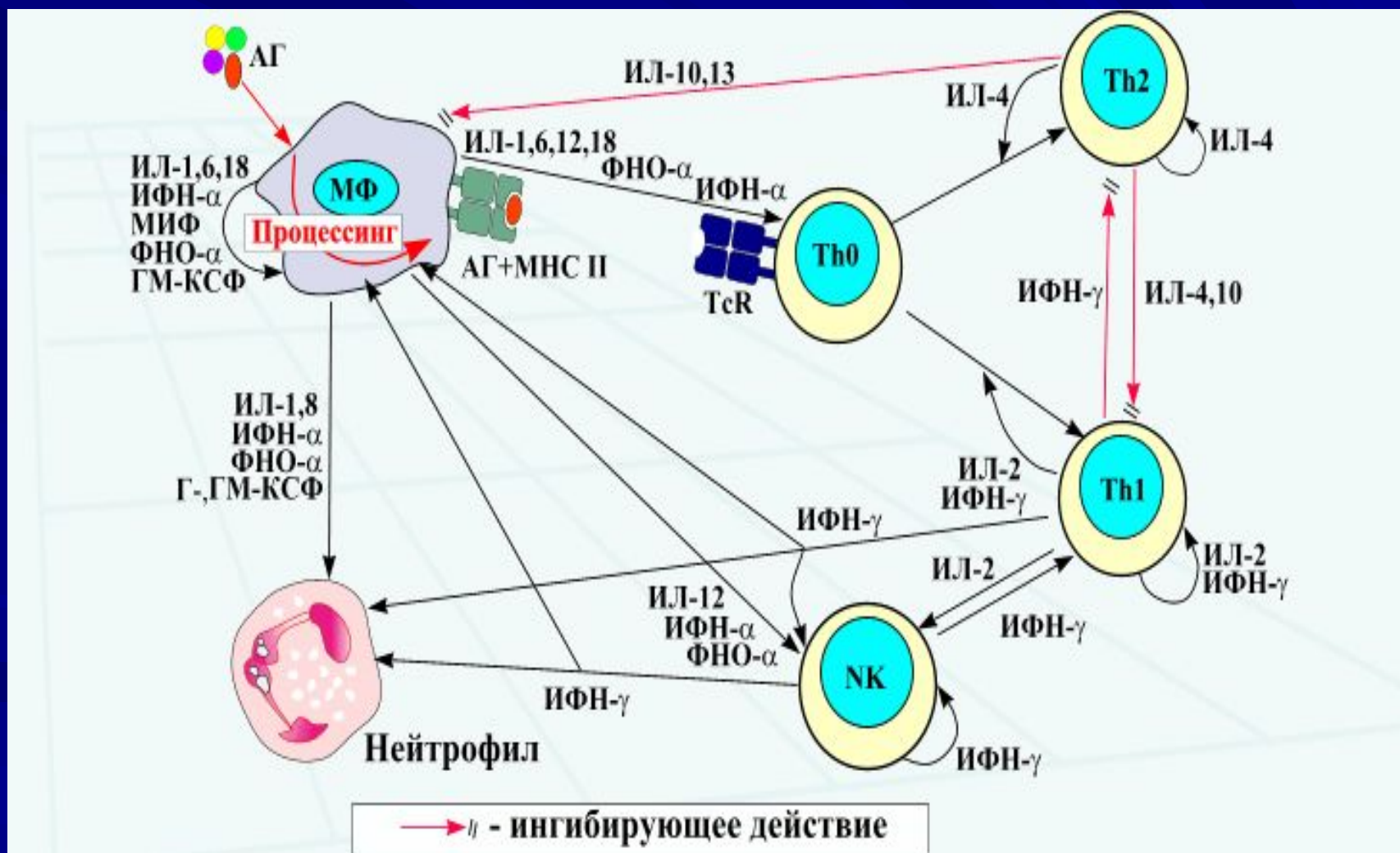
Цитокины разделяют на несколько групп:
интерлейкины (ИЛ); интерфероны (ИНФ);
факторы некроза опухоли (ФНО),
колониестимулирующие (гемопоэтические)

Цитокины

- стимулирующие иммунный ответ (ИЛ-1,2,4,5,6,12,15 КСФ, ФНО-альфа)
- угнетающие иммунный ответ (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста ТФР-бета, РАИЛ (рецепторный антагонист ИЛ-1))
- гемопоэтические цитокины (ИЛ-3,7, три колониестимулирующих фактора (КСФ) – гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ), моноцитарно-макрофагальный (М) и гранулоцитарный (Г).
- провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-1,6,8, ИНФ α/β).

Схема участия цитокинов в обеспечении межклеточного взаимодействия иммуннокомпетентных клеток

(<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/>)



Функции хемокинов

- Обеспечение процессов циркуляции и миграции клеток иммунной системы
- Участие в процессах активации клеток иммунной системы

Белки иммунной системы

- **Пентаксины** (короткие — С-реактивный белок и длинные — РТхЗ) — белки острой фазы, способные опсонизировать некоторые патогены и усиливать фагоцитоз. Пентаксины запускают классический путь активации комплемента. СрБ — реагирует с фосфорилхолином клеточной стенки бактерий и грибов, оказывая сильный опсонизирующий эффект
- **Коллектины** (маннонсвязывающий лектин - MBL, сурфактантные белки - Sp-A и Sp-D) и **фиколины** (типы L, M, H) — гуморальные факторы врожденного иммунитета, которые осуществляют опсонизацию бактерий и активацию комплемента.

Иммунная защита слизистой оболочки полости рта

Клетки эпителия

- лейкоциты (гранулоциты)
- клетки Лангерганса (отросчатые)
- клетки Меркеля – связаны с нервными волокнами и содержат гранулы с нейромедиаторами

Клетки базальной мембраны

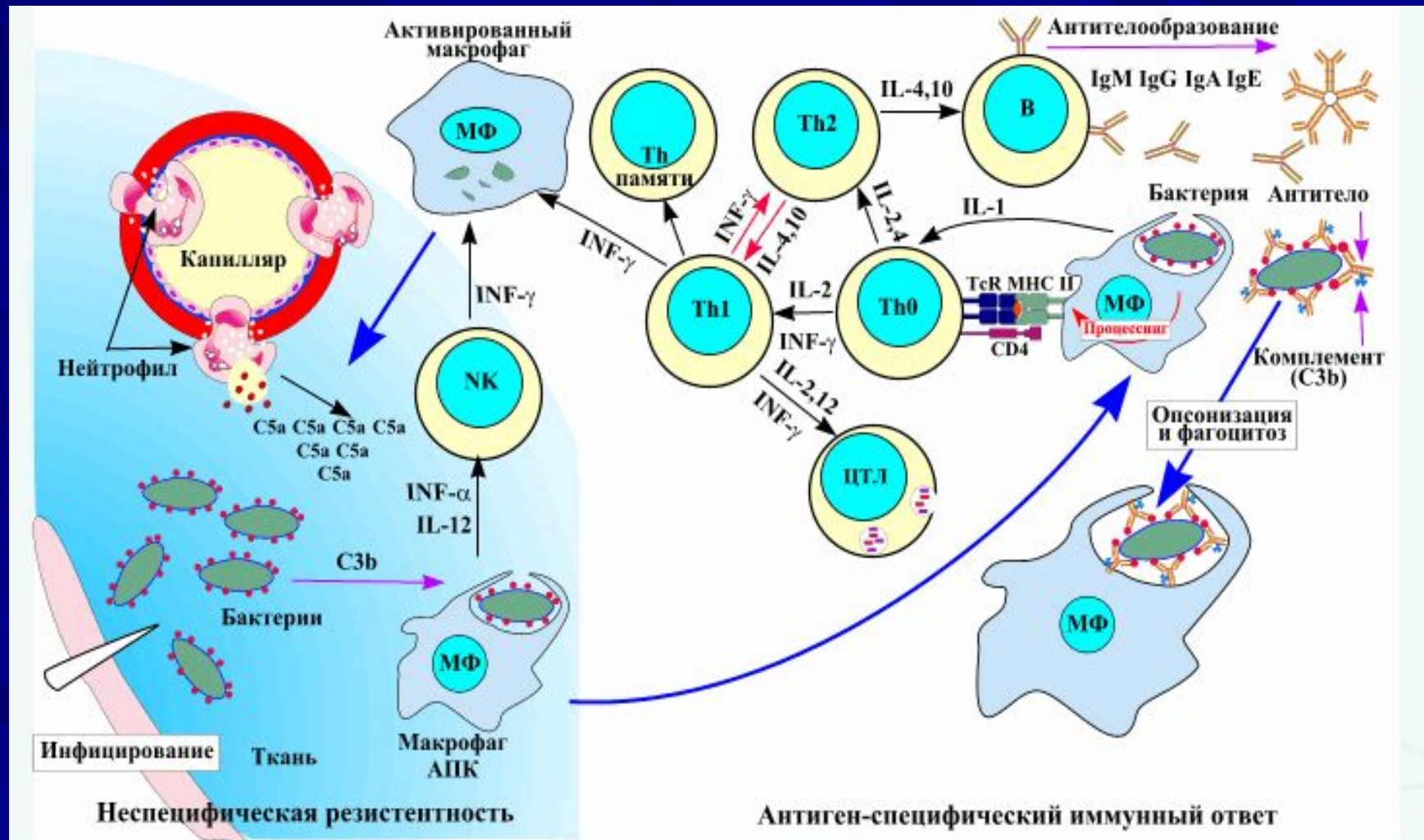
- Макрофаги
- Тучные клетки
- Плазматические клетки
- Лимфоциты

Гуморальные факторы ротовой жидкости

- Секреторный IgA
- секреторный компонент для связывания, транскитоza и выделения в слюну sIgA, sIgM
- лактоферрин, пероксидаза, α -амилаза, мальтаза, нуклеазы; глюкозаминогликаны
- калликреин, гормональные вещества и факторы роста
- низкомолекулярные протеины, обогащенные гистидином – гистатины, обладающие бактерицидной и фунгицидной активностью против *Streptococcus mutans* и *Candida albicans*
- антимикробные пептиды (дефензины и кателицидины)

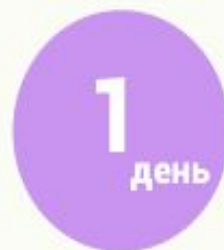
Схема антибактериального ИММУННОГО ОТВЕТА

(<http://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/>)





Календарь профилактических прививок



гепатит Б



туберкулез



гепатит Б



дифтерия
коклюш
столбняк
полиомиелит
гемофильная инфекция



дифтерия
коклюш
столбняк
полиомиелит
гемофильная инфекция



гепатит Б
дифтерия
коклюш
столбняк
полиомиелит



корь
краснуха
паротит
гемофильная инфекция



дифтерия
коклюш
столбняк
полиомиелит



дифтерия
коклюш
столбняк
корь
краснуха
паротит
полиомиелит



туберкулез



полиомиелит



дифтерия
столбняк



дифтерия
столбняк
(каждые 10 лет)



К рекомендуемым прививкам отнесена вакцинация для профилактики следующих заболеваний:

- ветряная оспа
- гепатит А
- гепатит В
- грипп
- коклюш
- краснуха

- эпидемический паротит
- корь
- пневмококковая инфекция
- менингококковая инфекция
- папилломавирусная инфекция
- ротавирусная инфекция

- заболевания, для иммунопрофилактики которых существует вакцина, зарегистрированная в Украине



по данным МОЗ, действителен с 1 января 2015 г.

Благодарю за внимание!