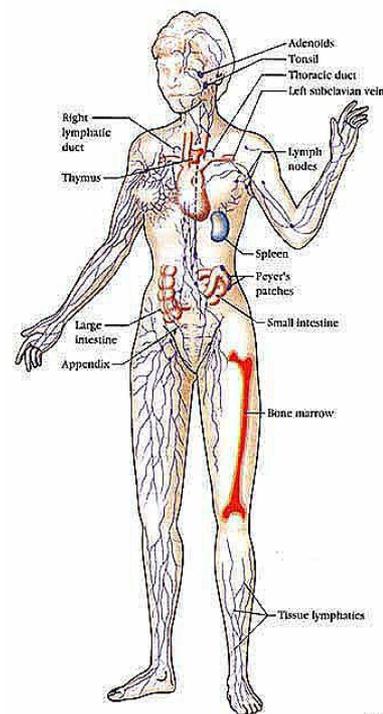
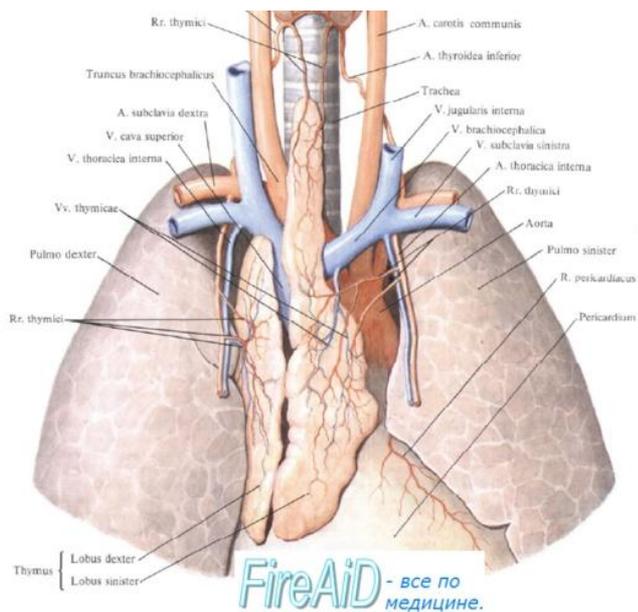


Понятие об иммунитете. Строение иммунной системы. Антигены

Лекция 1



Биологическая агрессия

Внешняя

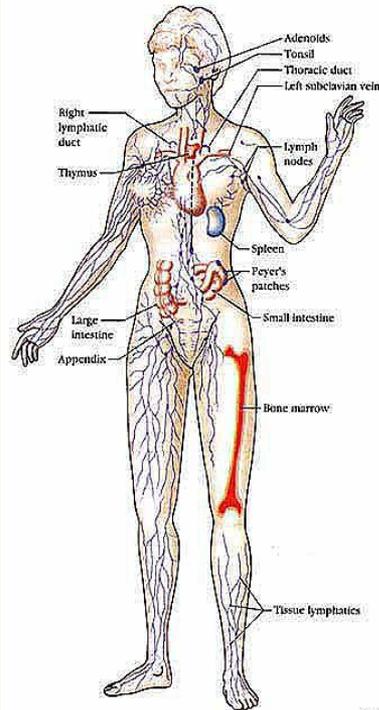
Внутренняя

Инфекция

Опухоль

Иммунная
система

Иммунная
система



Уровни организации иммунной системы

Уровень	Компоненты
1. Организменный	Нейроиммуноэндокринная система организма
2. Органный	Органы лимфоидной системы Кровь
3. Клеточный	Лимфоциты различных популяций и субпопуляций, антигенпрезентирующие клетки.
4. Молекулярный	Иммуноглобулины Антигенраспознающие рецепторы Т- и В-клеток Молекулы главного комплекса гистосовместимости Цитокины Адгезины

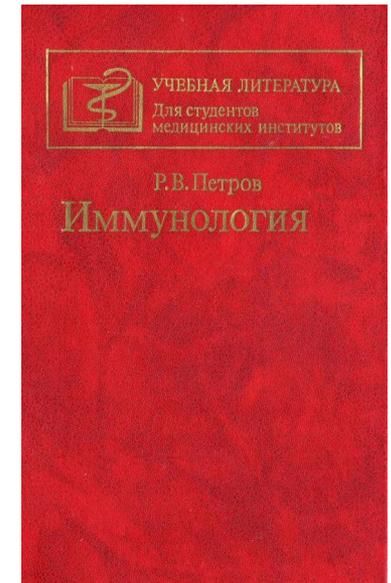
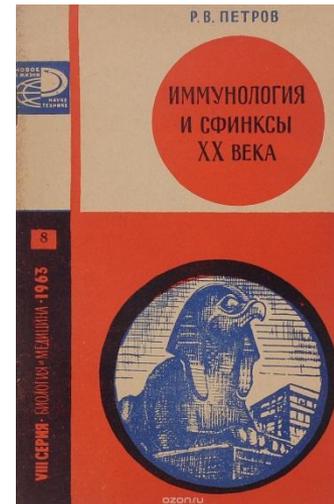
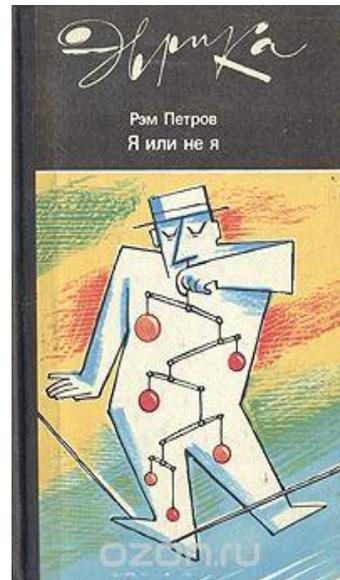
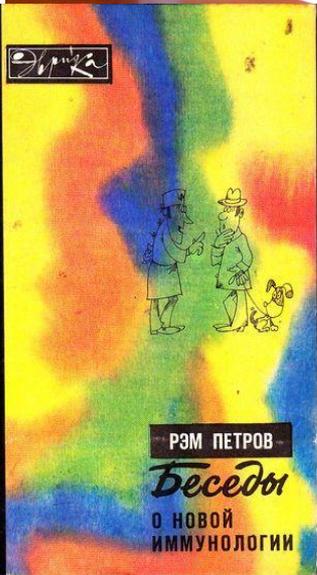
ИММУНИТЕТ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

- **immunitas** - так в древнем Риме называли гражданина, свободного от определенных государственных повинностей.
- Первоначально этот термин использовался для обозначения резистентности организма к инфекции, а иммунология составляла дисциплину, изучающую феномен иммунитета.
- Сегодня это определение существенно расширено и касается **множества реакций, направленных на элиминацию из организма любого генетически чужеродного материала (эндогенного и экзогенного происхождения) - антигенов.**



- **Иммунитет** - защита организма от генетически чужеродных агентов экзогенного и эндогенного происхождения, направленная на сохранение и поддержание генетического гомеостаза организма, его структурной, функциональной, биохимической целостности и антигенной индивидуальности





Основные свойства иммунной системы

Высокая специфичность (селективное связывание с причинным АГ)

Высокая чувствительность (распознавание отдельных молекул)

Индивидуальность (для каждого организма – свой генетически контролируемый тип иммунного реагирования)

Клональная организация иммунокомпетентных клеток

Иммунная память (усиленный ответ на повторный контакт с АГ)

Иммунная толерантность (специфическая неотвечаемость на АГ и аутоАГ)

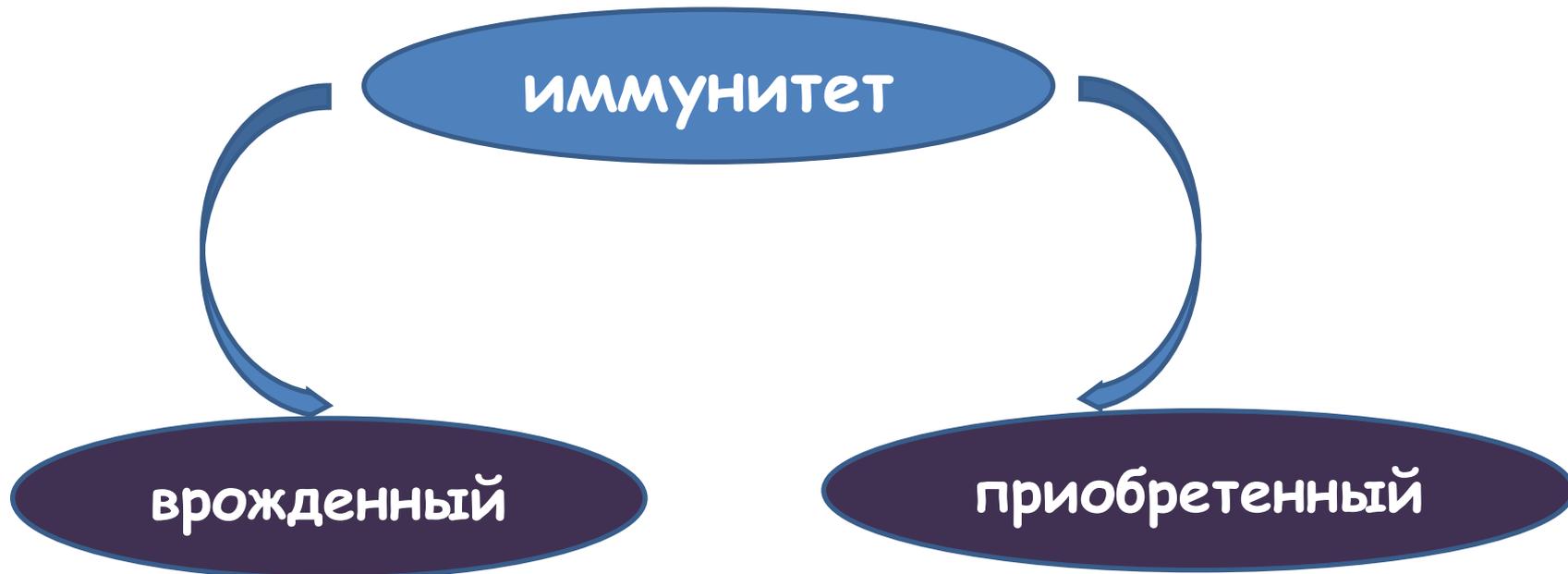
Высокая способность к регенерации (пополнение пула «наивных» лимфоцитов и контроль клеток памяти)

Способность клеток к рециркуляции (обеспечение единства и целостность иммунной системы)

«двойное распознавание» АГ Т-лимфоцитами (распознавание АГ в комплексе с собственными молекулами главного комплекса гистосовместимости)

Агрессивность и «неразборчивость» иммунной системы (аутоиммуноагрессия)

Регуляторное действие (нервная, эндокринная и др.)



Представляют собой две взаимодействующие части одной системы, обеспечивающей развитие иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции

Факторы естественного (врожденного) и приобретенного (адаптивного) иммунитета

Врожденный (естественный) иммунитет

Кожа и слизистые оболочки (барьерные защитные факторы):

сальные и потовые железы, мерцательный эпителий слизистых оболочек, пищеварительные ферменты

Гуморальные и клеточные факторы защиты:

лизозим, секреты кожи и слизистых, система комплемента, фибронектин, интерфероны, белки острой фазы, естественные антитела, фагоциты, естественные киллеры, нормальная микрофлора тела

Приобретенный специфический (адаптивный) иммунитет

Клеточные и гуморальные факторы защиты:

В-лимфоциты, Т-лимфоциты, Т-хелперы, цитотоксические лимфоциты, иммунный фагоцитоз, антитела

Формы иммунного реагирования:

- Антителогенез
- Иммунный фагоцитоз
- Киллерная функция лимфоцитов
- Аллергические реакции (ГНТ, ГЗТ)
- Иммунологическая память
- Иммунологическая толерантность

Дыхательные пути:

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

Глаза:

- 1) слезная жидкость
- 2) лизоцим

Кожа:

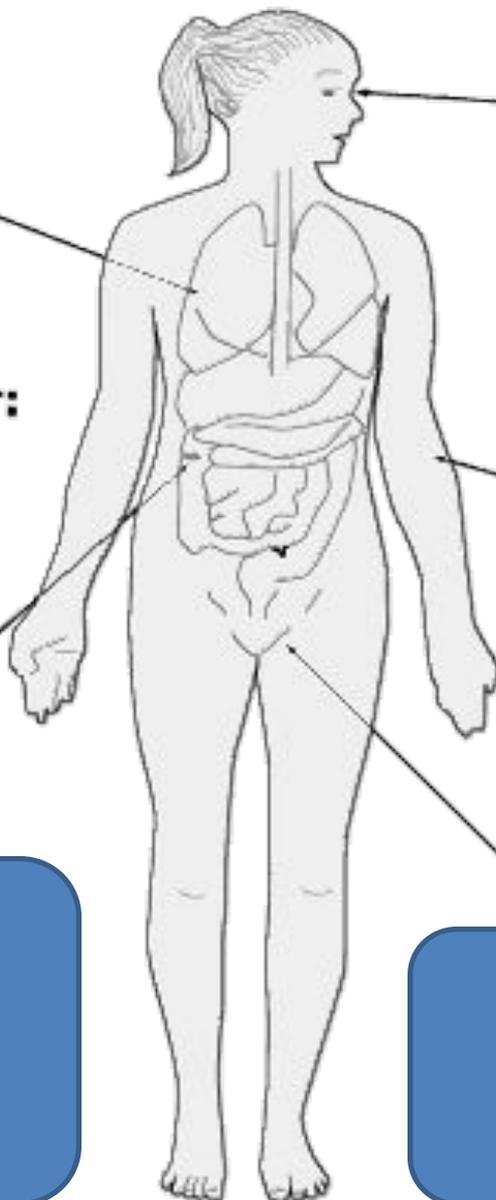
- 1) анатомические барьеры
- 2) секрет потовых и сальных желез
- 3) антимикробные секреты, лактат, жирные кислоты
- 4) кислая среда
- 5) нормальная микрофлора

Пищеварительный тракт:

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

Урогенитальный тракт:

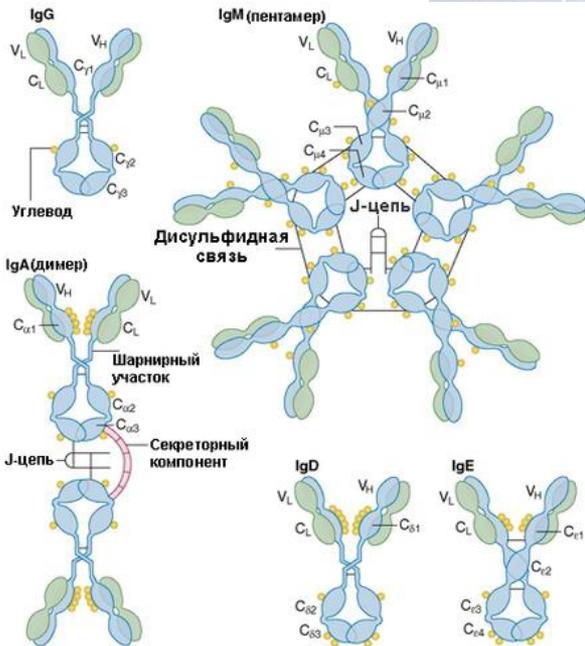
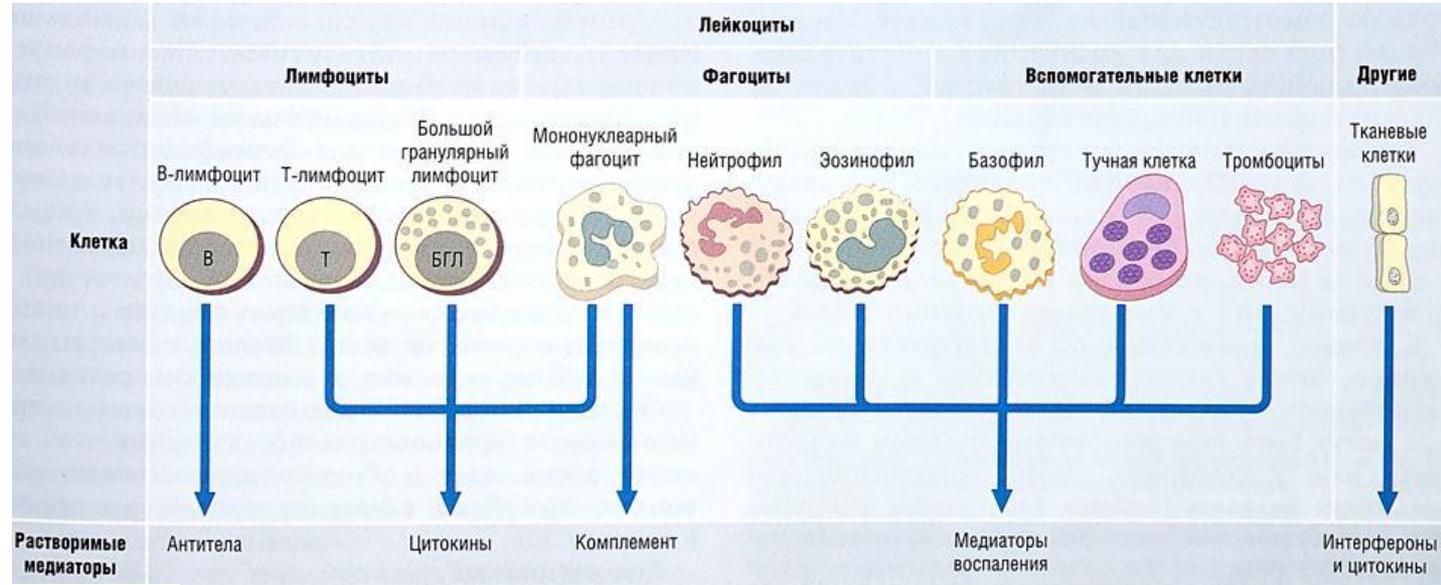
- 1) ток мочи
- 2) кислая среда
- 3) лизоцим
- 4) вагинальный лактат



Барьерные
защитные
факторы кожи и
слизистых

Мукозальный
иммунитет MALT

Иммунные клетки



Иммуноглобулины

Функции врожденного иммунитета

- **1. Механический барьер** в виде эпителиальной поверхности, защищающей человека от проникновения микроорганизмов. Бактерии, которые прошли через этот барьер, встречаются с двумя следующими линиями защиты.
- **2. Комплемент** Бактерии активируют альтернативным путем комплемент, который находится в плазме и может опсонизировать или разрушать бактерии.
- **3. Нейтрофилы. Макрофаги.** Бактерии поглощаются макрофагами, имеющими на поверхности рецепторы, общие для всех бактерий (например, к липополисахариду – СД14). После связывания бактерий с рецепторами макрофагов, происходит иницирование синтеза цитокинов макрофагами, а бактерии поглощаются макрофагами и перевариваются ими.
- **4. НК-клетки.** Вирусинфицированные клетки разрушаются НК-лимфоцитами (естественными киллерами).

Распознавание PAMP
микробов

Удаление клеток после некроза и
апоптоза

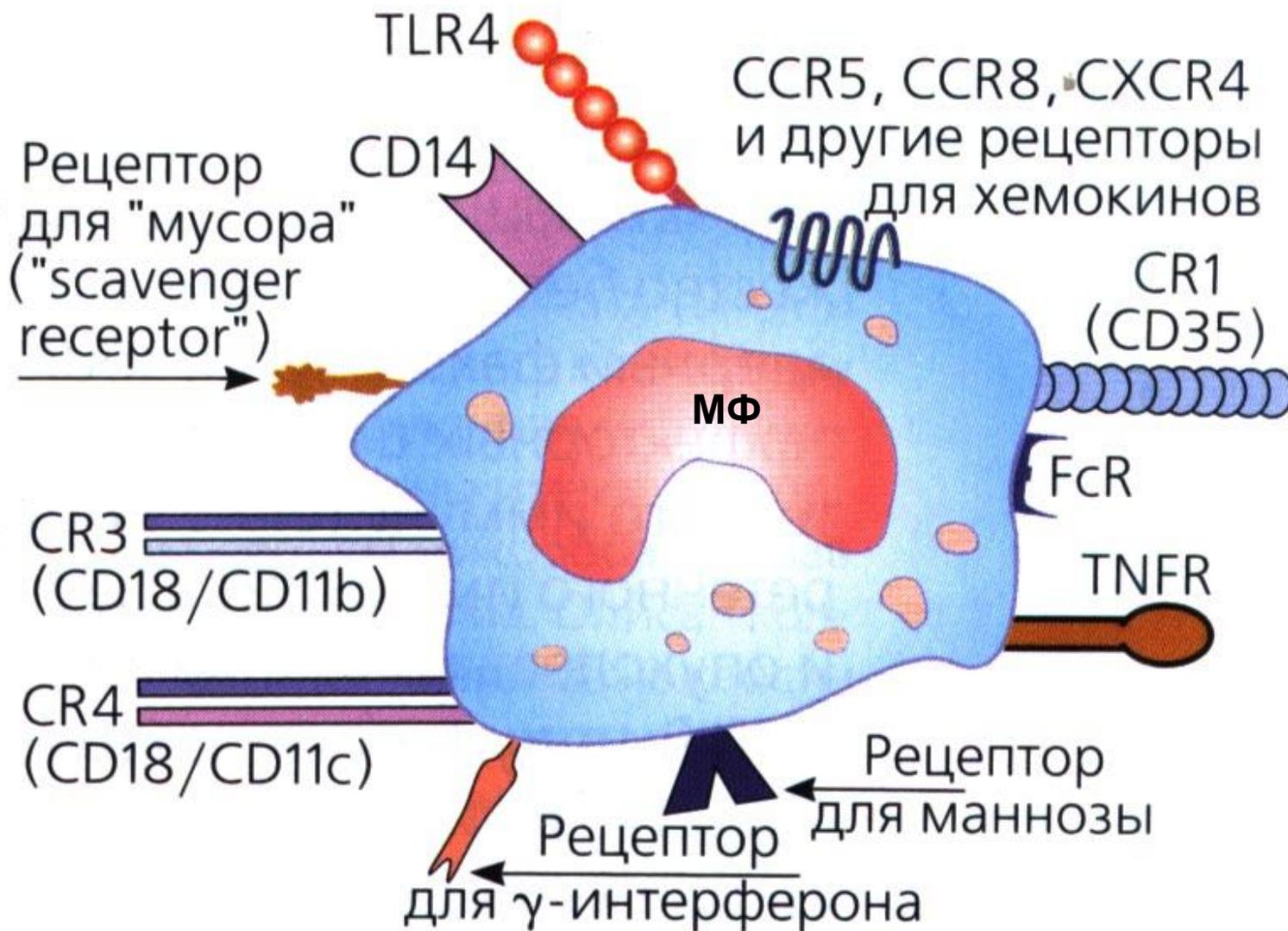
Хроническое воспаление

Механический барьер

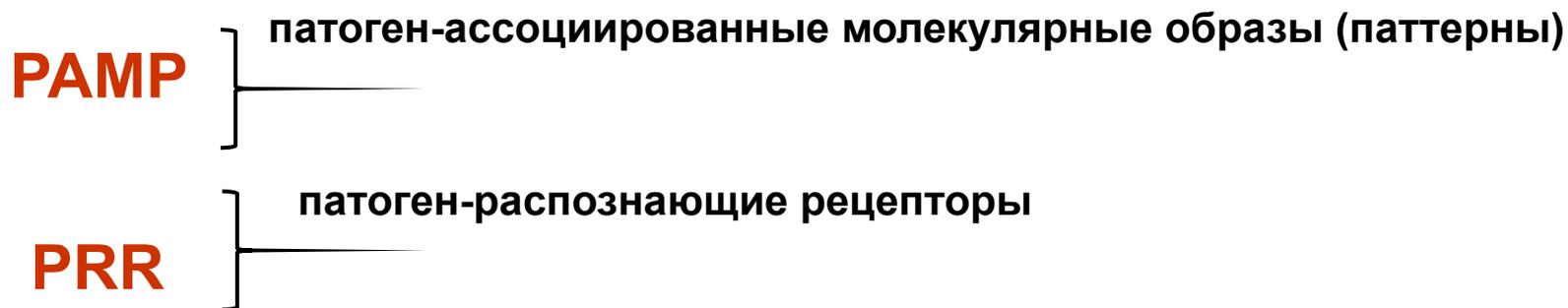
Функции врожденного иммунитета



Рецепторы врожденного иммунитета

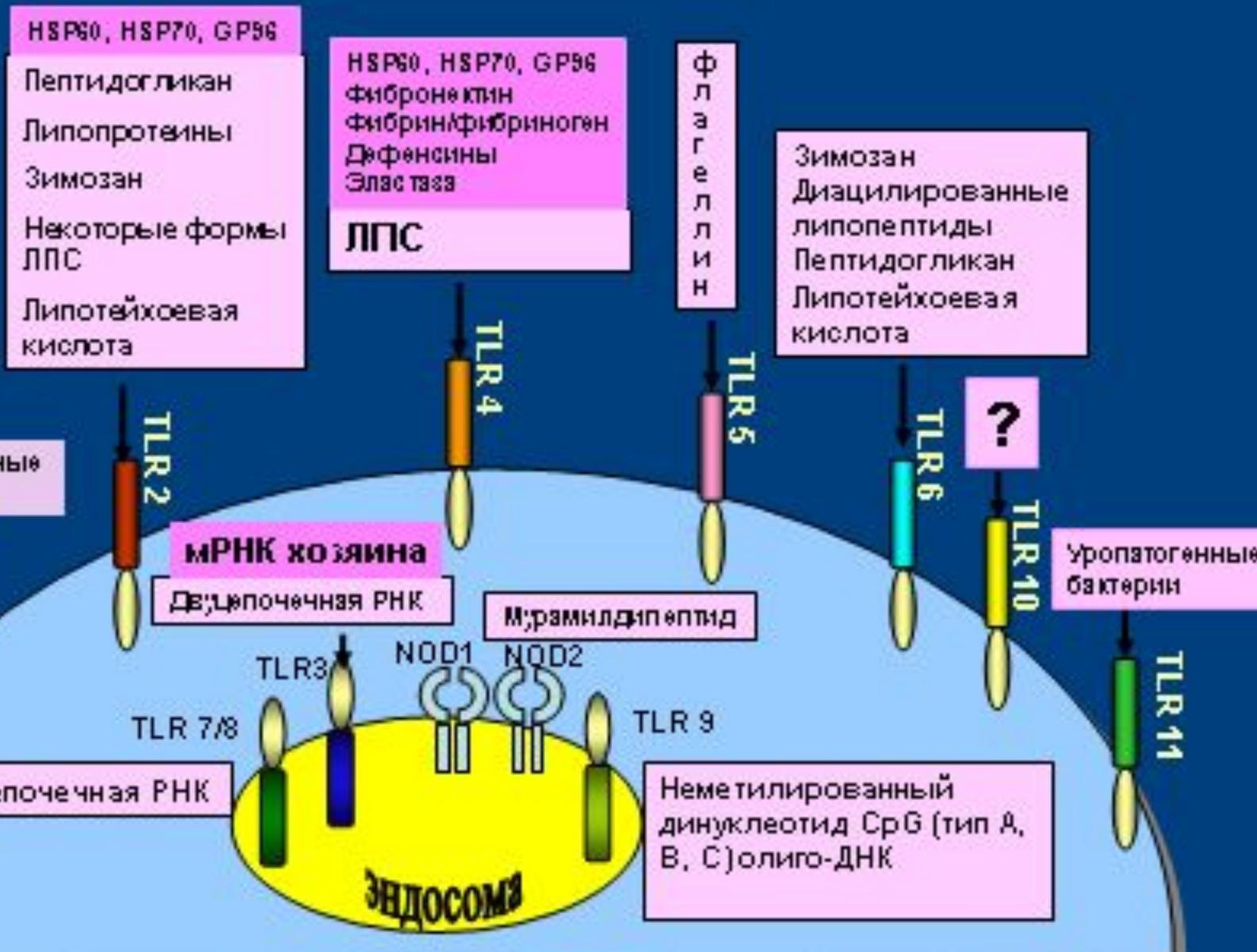


В отличие от адаптивной иммунной системы, тонко настраиваемой на каждый проникший в организм антиген, система врожденного иммунитета сфокусирована на нескольких высоко консервативных структурах, общих для многих видов микроорганизмов.



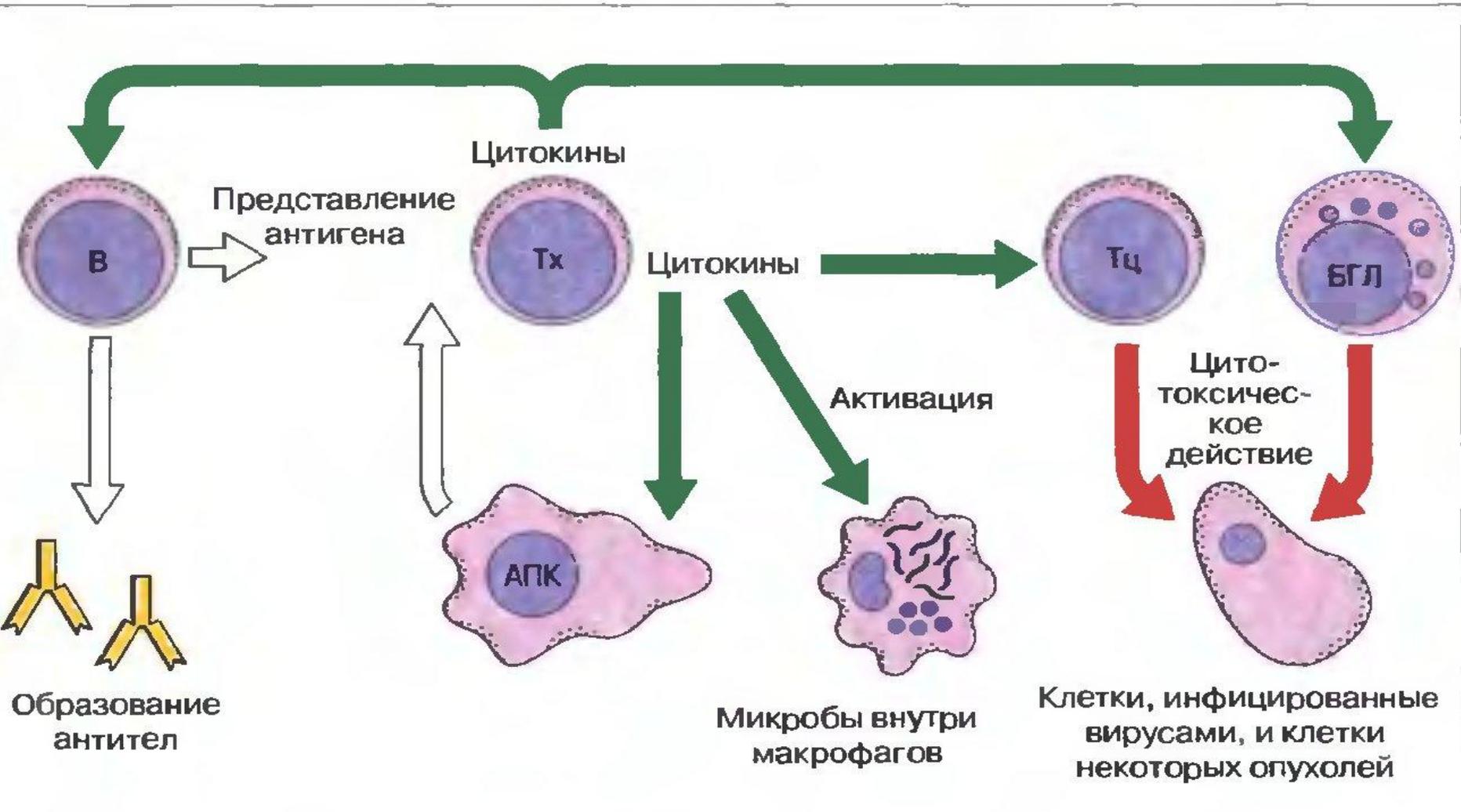
- Липополисахарид (грам (-) бактерии)
- Липотейхоевые кислоты (грам(+)-бактерии)
- Двуспиральная РНК (вирусы)
- Глюканы (грибы)

Лиганды TLR

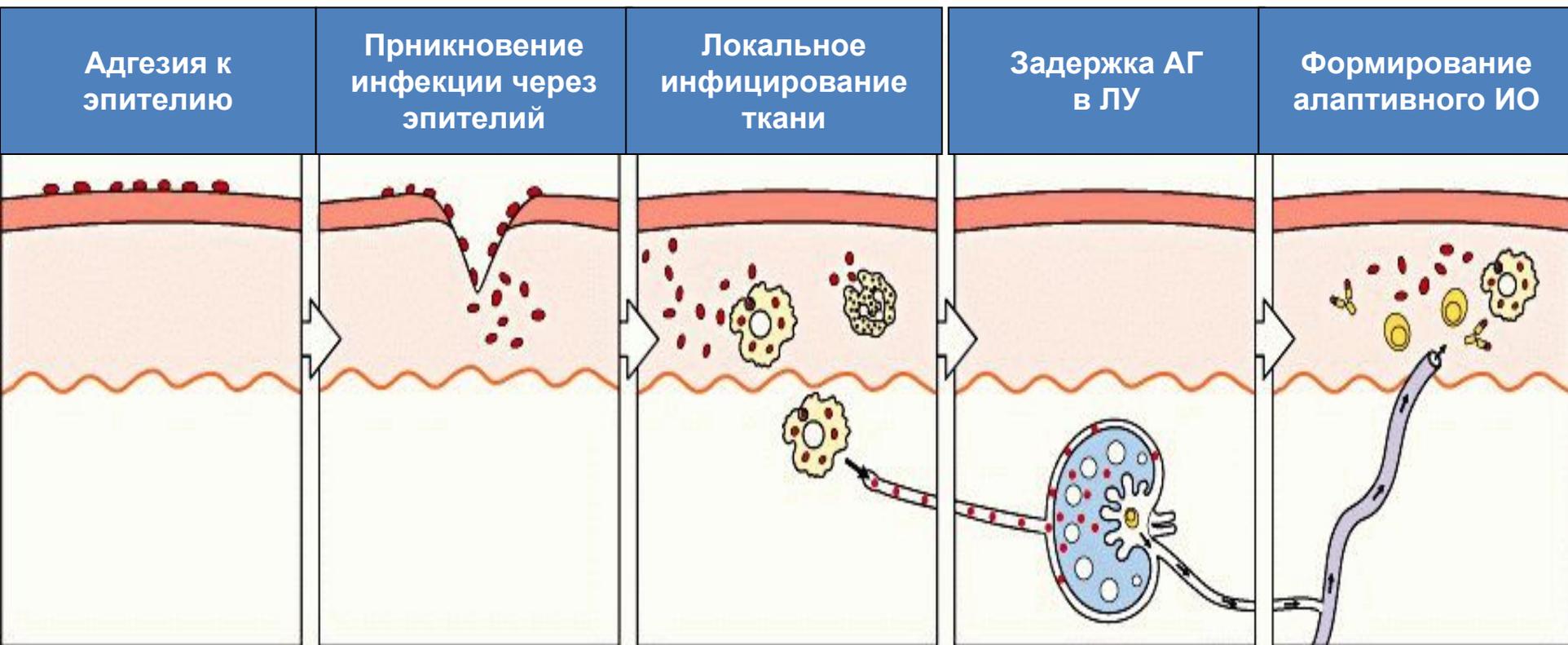


Адаптивный иммунитет (Т-, В-лимфоциты, ИГ)

Основные функции лимфоцитов



Развитие адаптивного иммунного ответа



<p>Нормальная флора Местные гуморальные факторы Фагоциты</p>	<p>Контакт с а/б пептидами, фагоцитами</p>	<p>Активация комплемента (альтернативный путь) Фагоциты, цитокины ЕК, МФ</p>	<p>Фагоциты Цитотоксические реакции (ЕК)</p>	<p>Специфические АТ Т-зависимая активация МФ Т-киллеры</p>

Функциональные отличия

Врожденный иммунитет

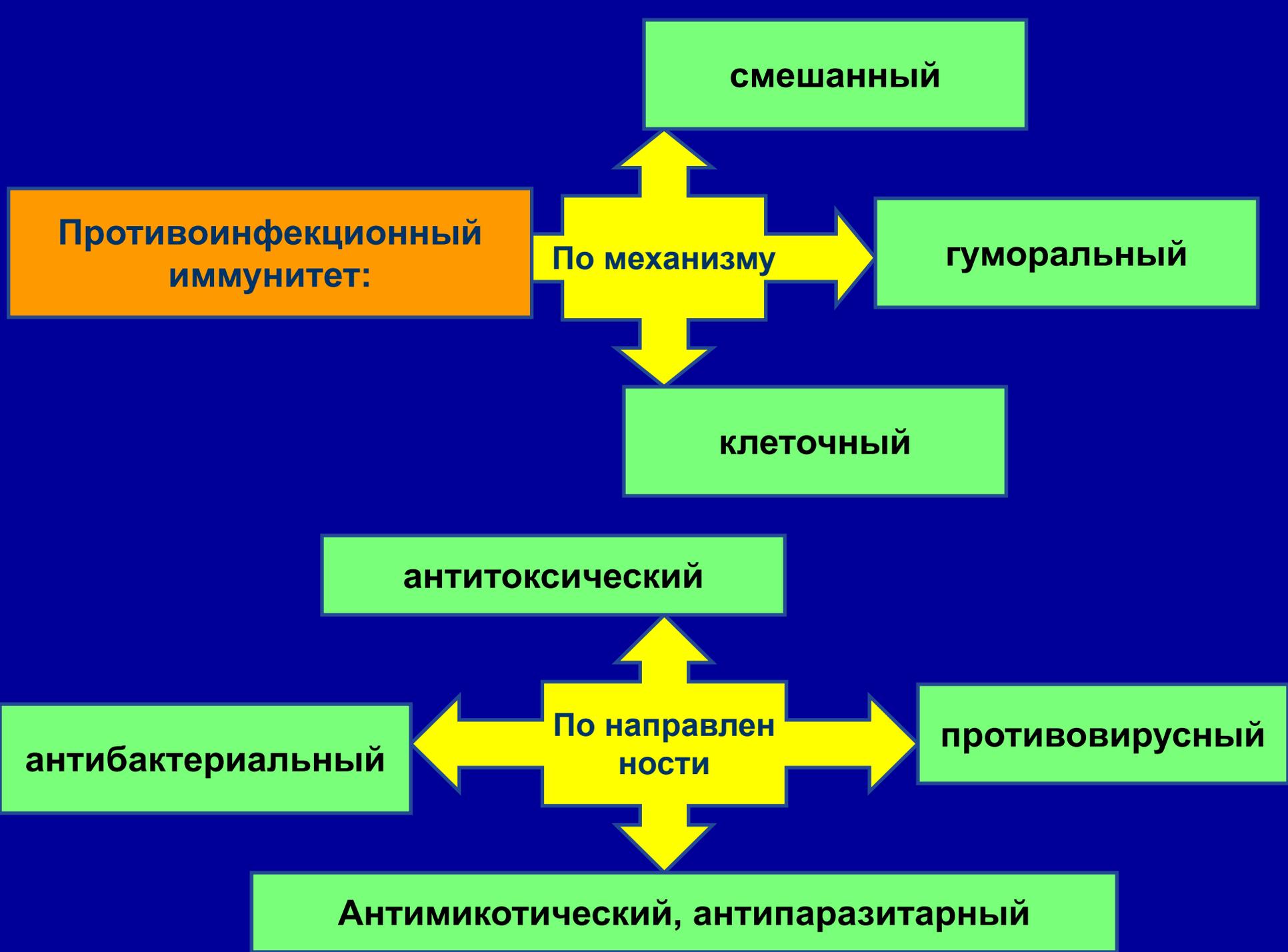
1. Обеспечивает распознавание и элиминацию патогенов в первые минуты или часы после их внедрения в организм
2. Первичный контакт с микроорганизмом не обязателен.
3. Не образует клонов, каждая клетка работает индивидуально (главное отличие от адаптивного иммунитета)
4. Не подвергается позитивной или негативной селекции
5. Повторное воздействие не влияет на характер иммунного ответа.
6. Реализация идет через естественные антитела, систему комплемента, НК-клетки, Фагоциты
7. Активация врожденного иммунитета не формирует продолжительной иммунологической памяти, но является обязательным условием развития адаптивного ИО

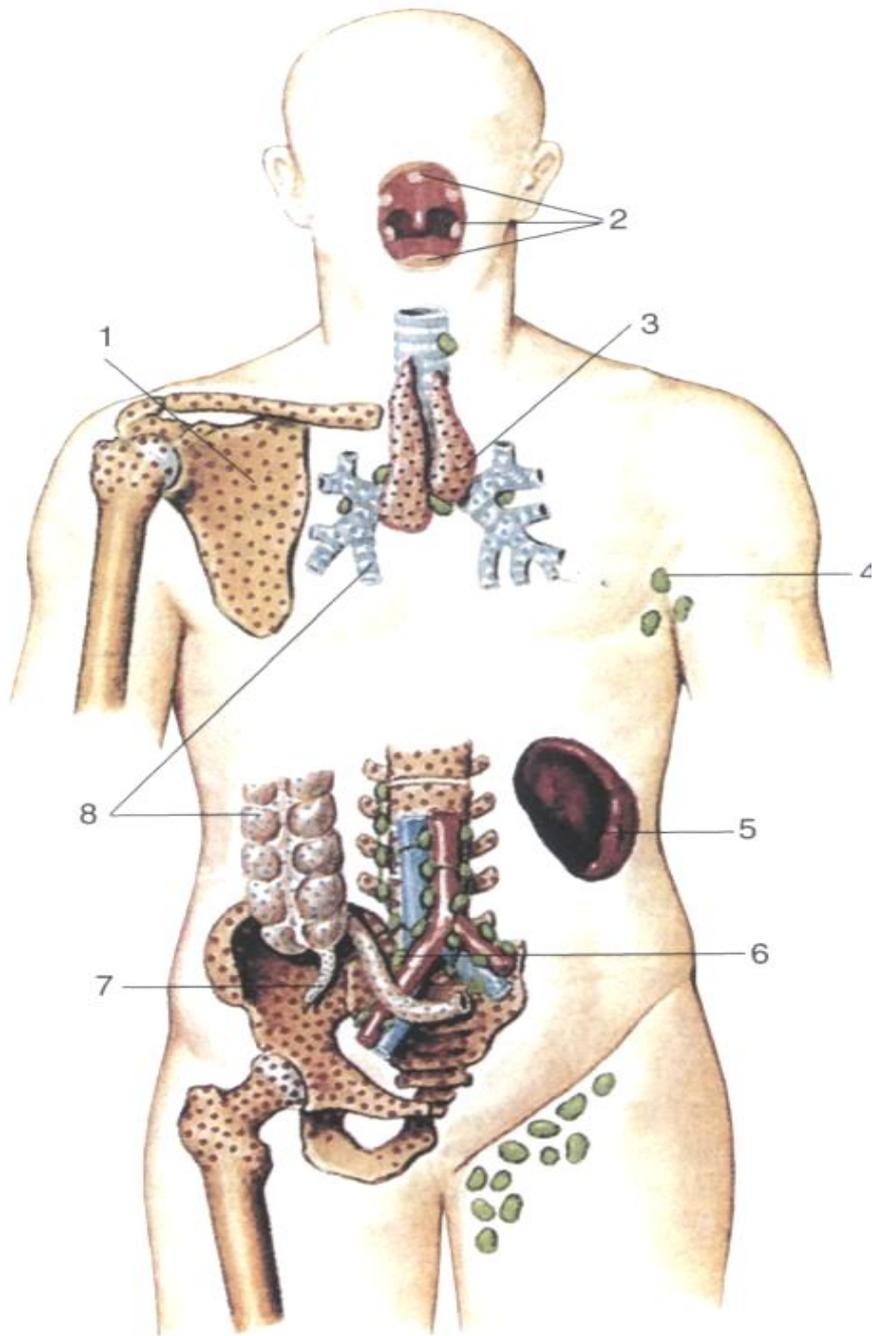
Приобретенный иммунитет

1. Контакт с микроорганизмом является обязательным.
2. Специфический
3. Иммунологическая память усиливает повторный иммунный ответ
4. Реализуется через специально синтезируемые антитела, Цитотоксические Т-лимфоциты, Клетки памяти, Плазматические клетки.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНИТЕТА





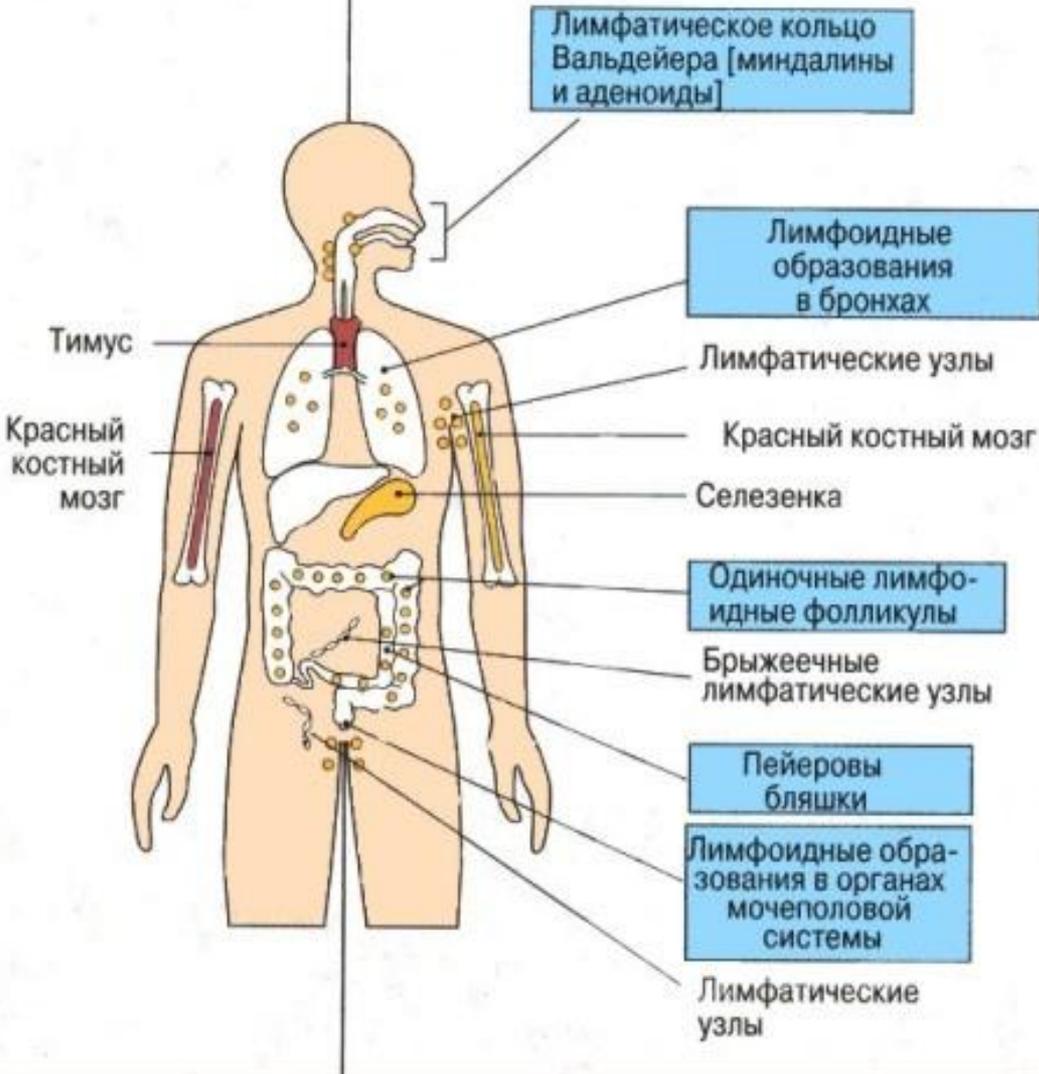


Строение и функциональная организация иммунной системы

Основные лимфоидные органы и образования

Центральные органы

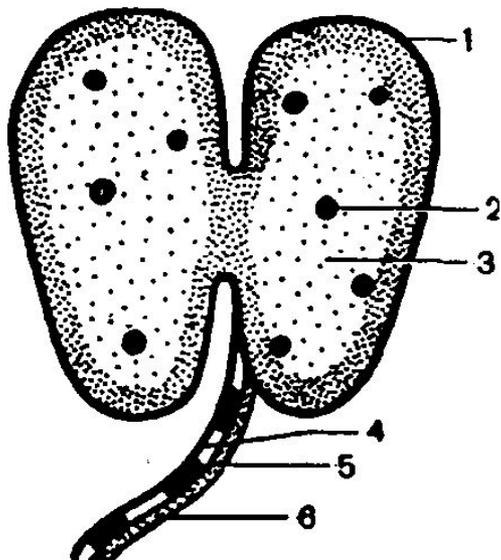
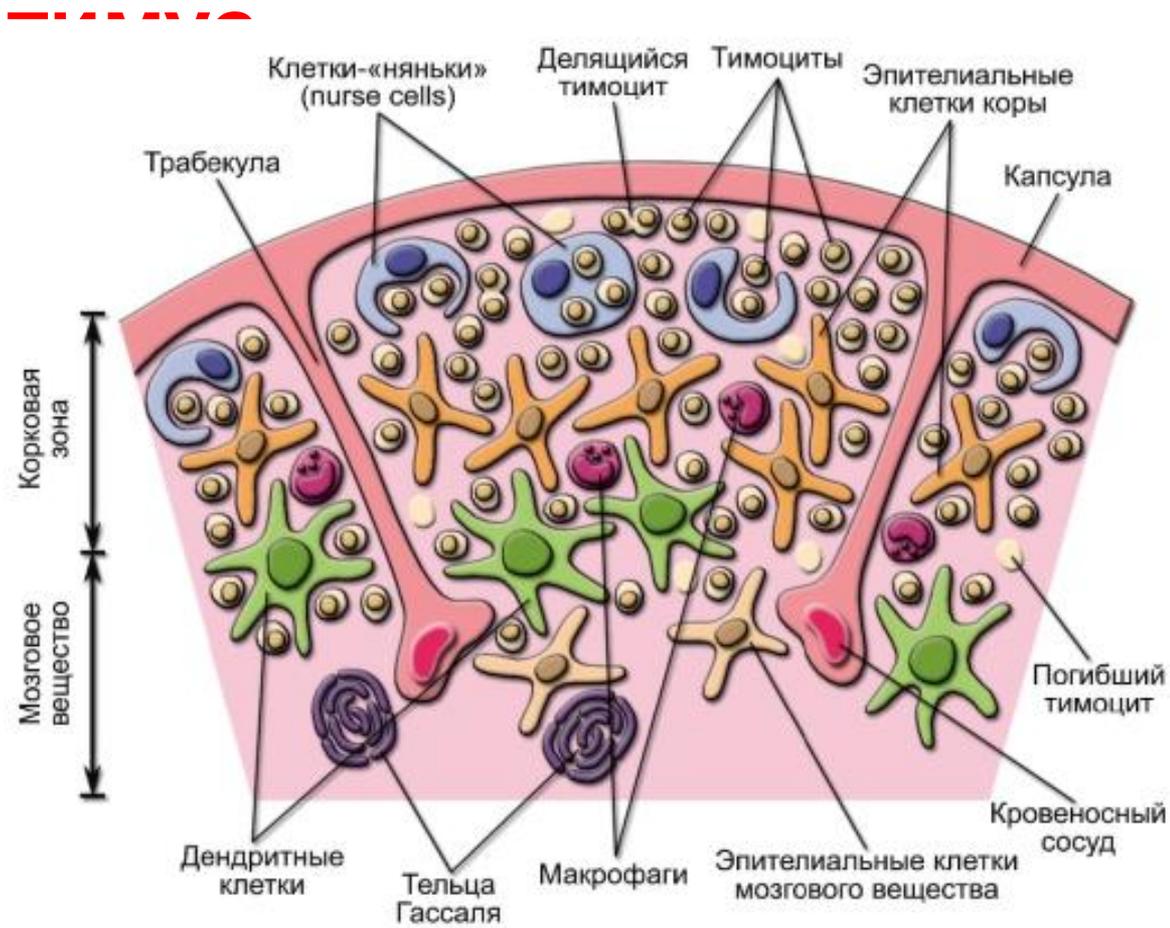
Периферические органы

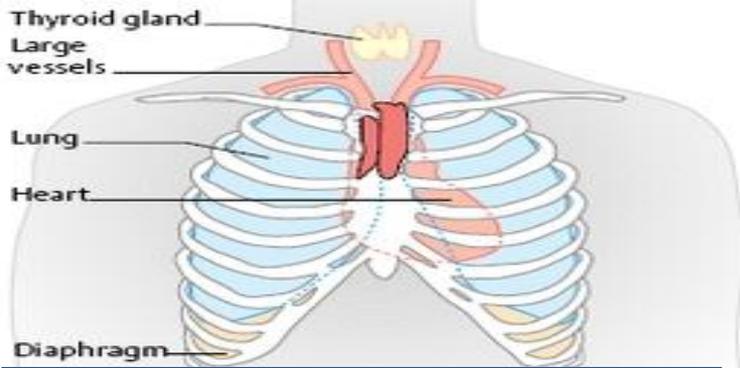


- **Кроветворный костный мозг**
- **Инкапсулированные лимфоидные органы:**
 - Тимус
 - Селезенка
 - Лимфатические узлы
- **Неинкапсулированные лимфоидные органы:**
 - **GALT** - миндалины, аппендикс, пейеровы бляшки, внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки кишки
 - **BALT** - слизистая оболочка дыхательной системы
 - Лимфоидная ткань других слизистых оболочек (**MALT**)
 - лимфоциты печени - лимфоидный барьер АГ крови воротной вены, несущей все внешние, всосавшиеся в кишечнике вещества
 - лимфоидная подсистема кожи (внутриэпителиальные лимфоциты кожи, а также регионарные лимфатические узлы)
 - Периферическая кровь

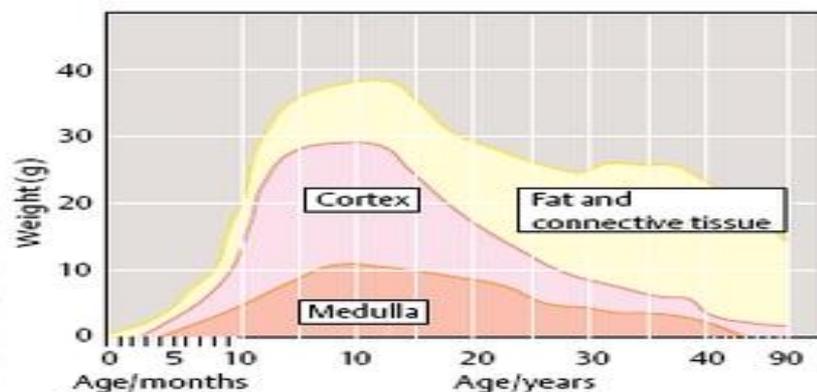
Вилочковая железа или

- Дольчатое строение (две доли, состоящей из долек, содержащих корковое и мозговое вещество).
- В коре тимуса преобладают малые Т-лимфоциты, ЭПК-няньки.
- Плотные образования из дегенерирующих в результате апоптозов ЭПК в мозговом веществе - тельца Гассала.
- Зрелые и отобранные Т-клетки покидают тимус по венам и заселяют периферические лимфоидные органы.



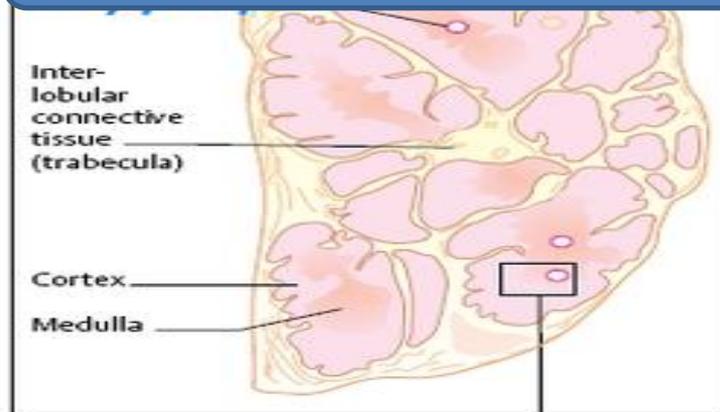


Расположение

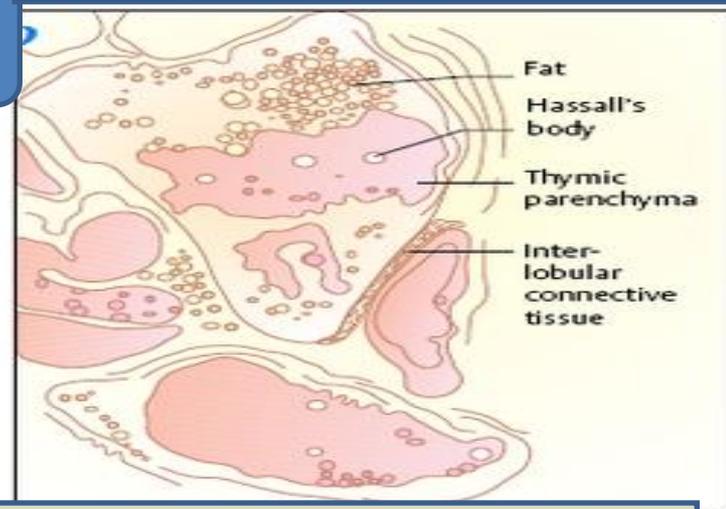


Возрастные изменения

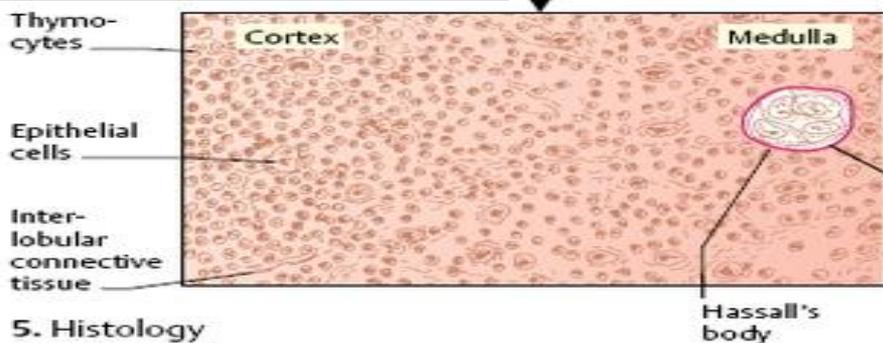
Развитие тимуса



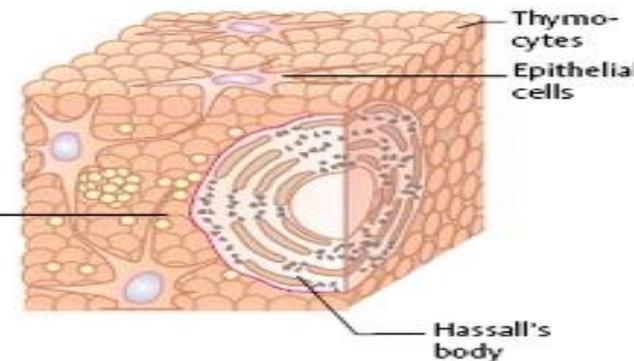
Тимус новорожденного



Тимус взрослого



5. Histology



- Миграция молодых тимоцитов из наружной коры
- Дифференцировка тимоцитов

Наружный кортикальный слой

- Пролиферация стволовых клеток
- Образование новых лимфоцитов
- Клетки-няньки

Зоны в тимусе

Внутренний кортикальный слой

Собственно мозговой слой

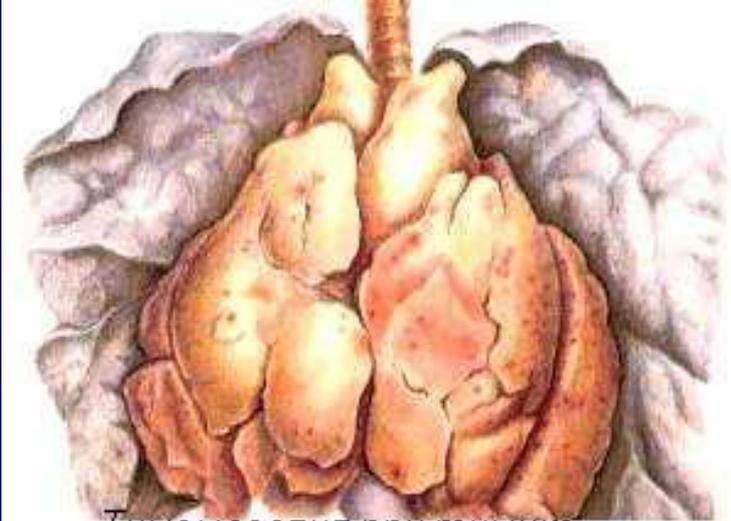
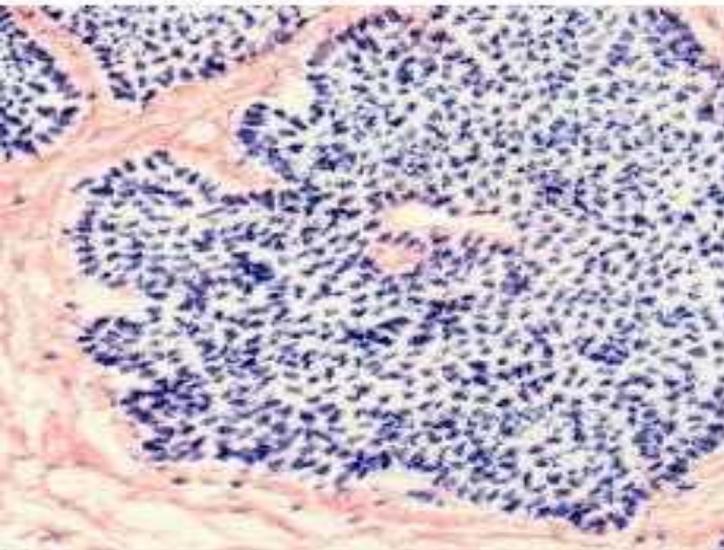
Периваскулярная соединительная ткань, окружающая сосуды мозгового слоя

- Приобретение иммунокомпетентности Т-клетками
- Отбор зрелых Т-клеток

NB! На границе коркового и мозгового вещества тимуса происходит разделение Т-лимфоцитов на CD4(+)-CD8(+)- лимфоциты



Аплазия тимуса при синдроме Ди Джорджи

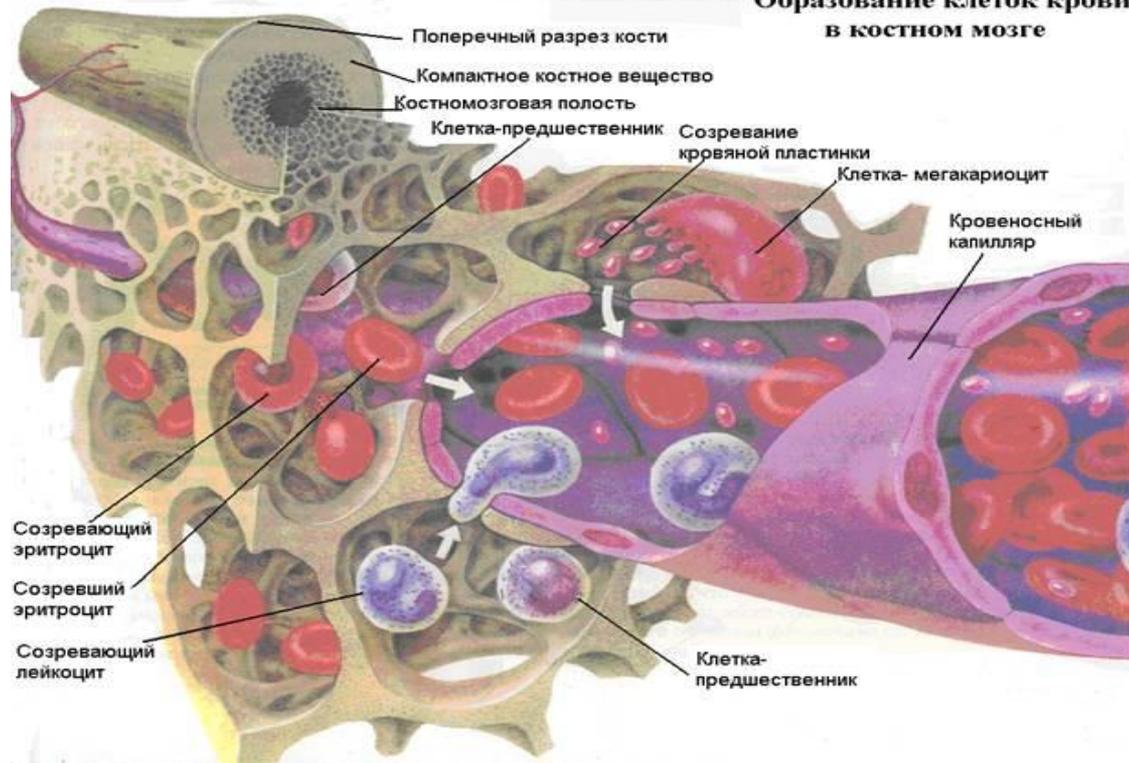


Тимомегалия при тимико-лимфатическом статусе

- **Дефекты в развитии и созревании тимуса** - нарушение созревания Т-клеток (ИДС) - синдром Ди Джорджи
- **Поражения тимуса** способствуют аутоиммунной патологии.
- С возрастом тимус подвергается **ИНВОЛЮЦИИ**, что связывают с ослаблением иммунного надзора и аутоотолерантности у пожилых.
- Стресс ускоряет **апоптозы ТИМОЦИТОВ** и инволюцию тимуса.

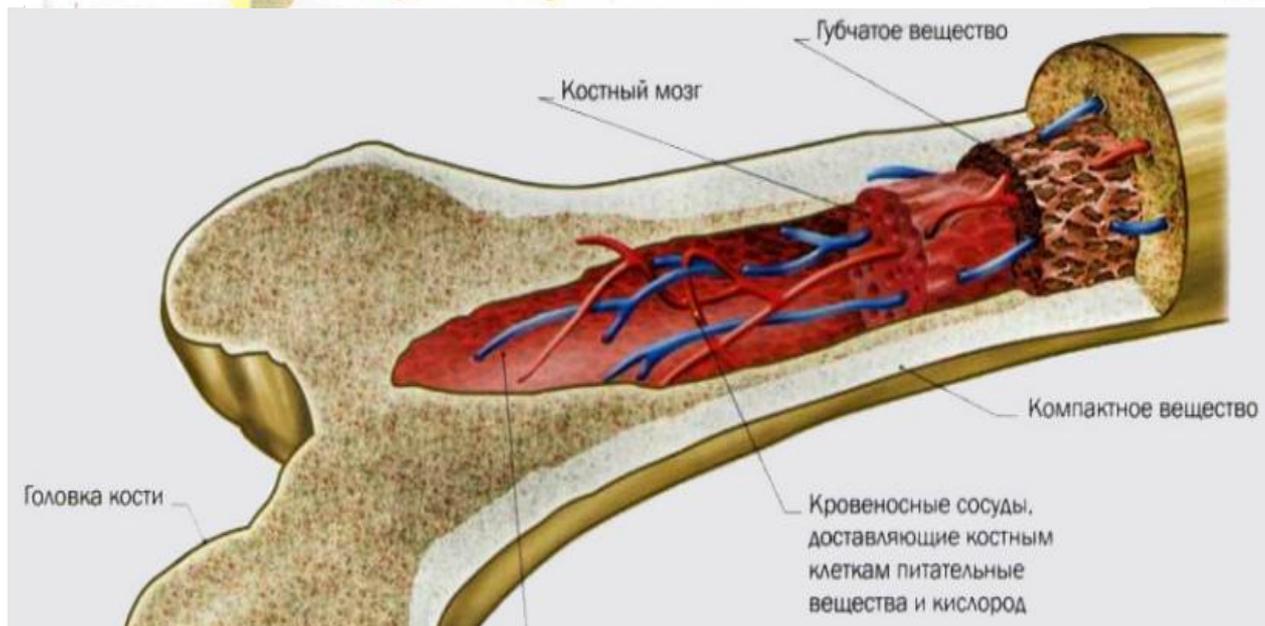
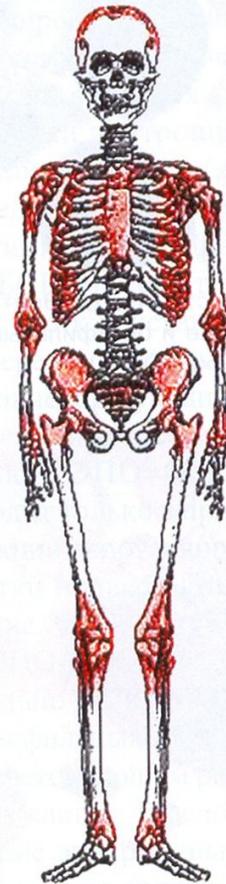


Образование клеток крови в костном мозге



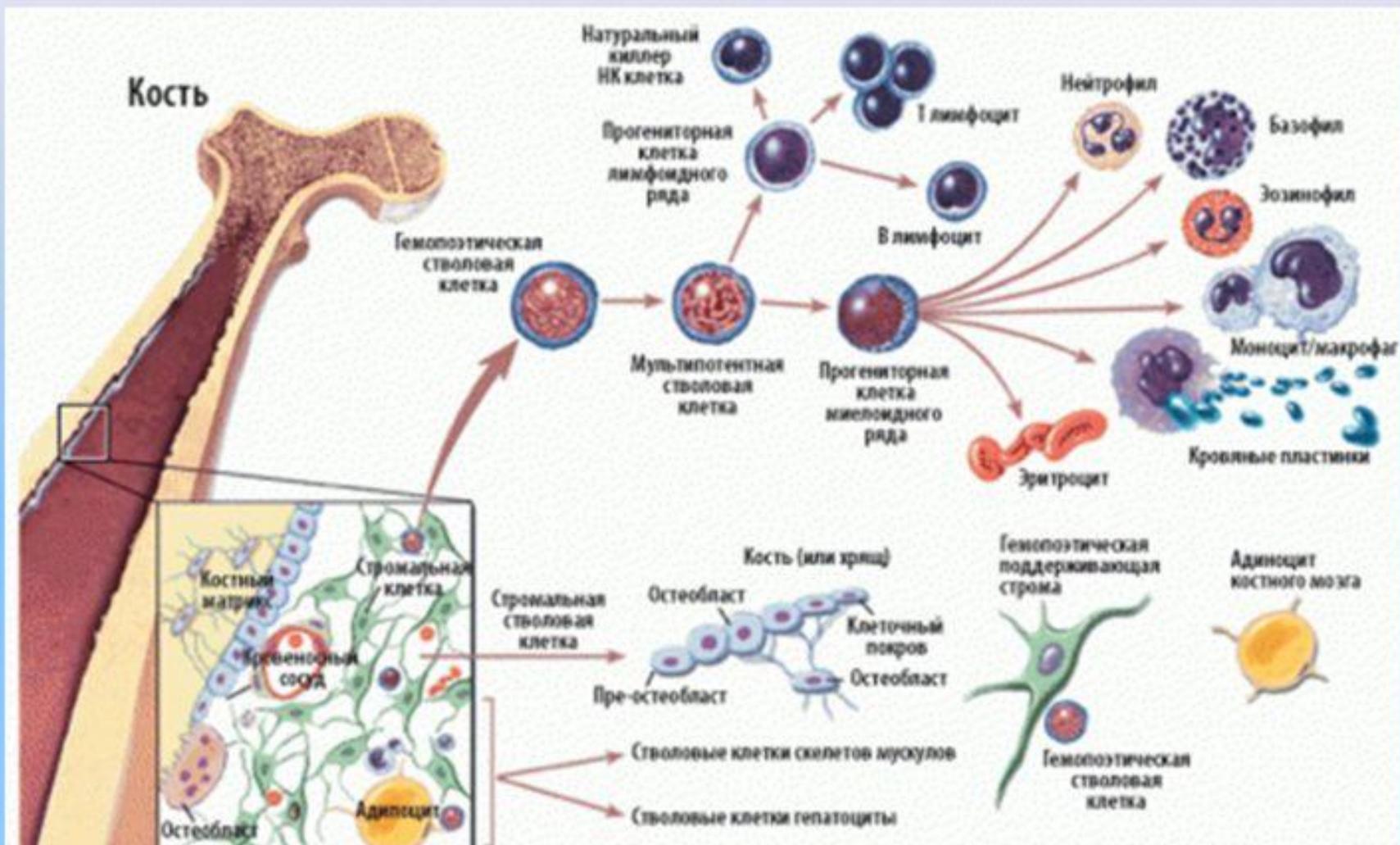
КОСТНЫЙ МОЗГ

■ Активный
костный мозг



40. Костный мозг ребенка и взрослого человека

Схема гемопоэза в красном костном мозге



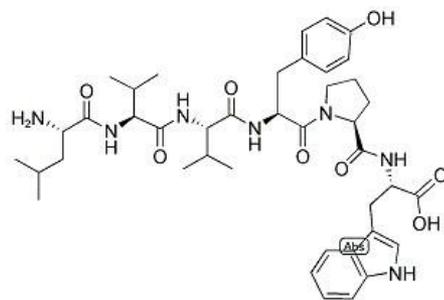
В-лимфоциты выходят из костного мозга преимущественно дифференцированными

Т-лимфоциты полностью созревают в тимусе

Р. В. Петров
А. А. Михайлова
Л. А. Фомина
Р. Н. Степанченко

МИЕЛОПЕПТИДЫ

Миелопептиды - гуморальные факторы костного мозга



- Р. В. Петровым и А. Михайловой впервые в мире было установлено, что **клетки КМ продуцируют иммунорегуляторные пептиды - миелопептиды.**
- Они обладают способностью восстанавливать иммунные реакции и стимулируют дифференцировку иммунокомпетентных клеток в КМ при ИДС
- На основании миелопептидов разработан отечественный препарат **Миелопид**
- В основе фармакологической активности миелопида лежат иммунокорректирующие эффекты входящих в его состав шести эндогенных иммунорегуляторных пептидов (МПП-1 - МПП-6)

Миелопид

СЕЛЕЗЕНКА

Лимфоидный фильтр в системе кровообращения.

- место продукции антител на циркулирующие клеточные и бактериальные антигены, попадающие в селезенку с током крови.

Состоит из капсулы и отходящих внутрь трабекул - опоры для красной и белой пульпы.

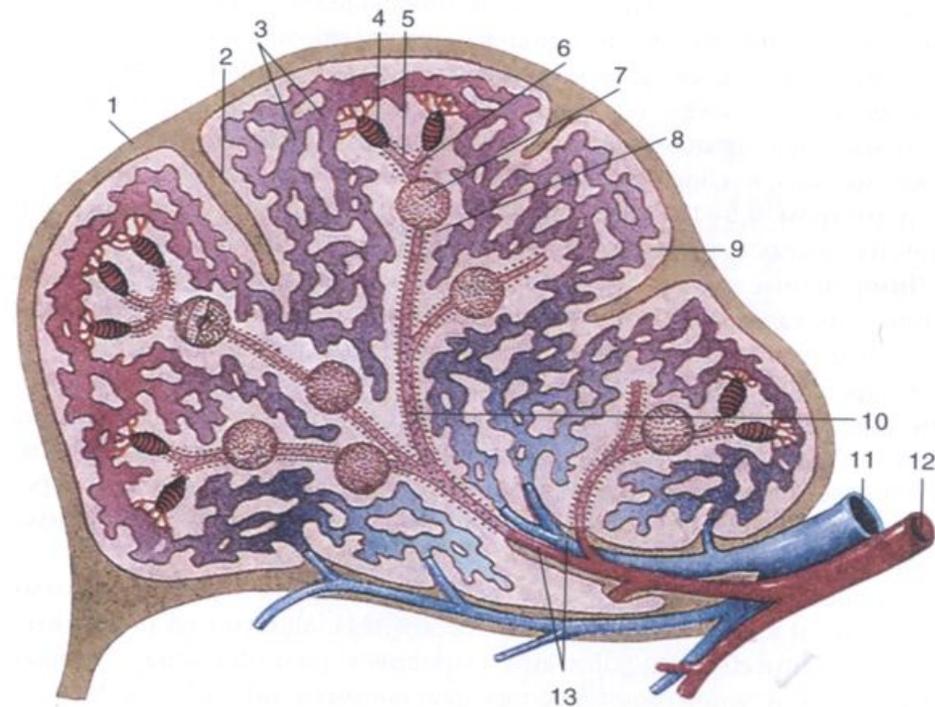
Красная пульпа - ретикулоэндотелиальные элементы (макрофаги, окружающие венозные синусы, отдельные АОК).

Белая пульпа - лимфоидная ткань в виде лимфоидные узелки, вокруг артерий и артериол.

- Это место уничтожения опсонизированных АГ (в красной пульпе).

- это кладбище эритроцитов.

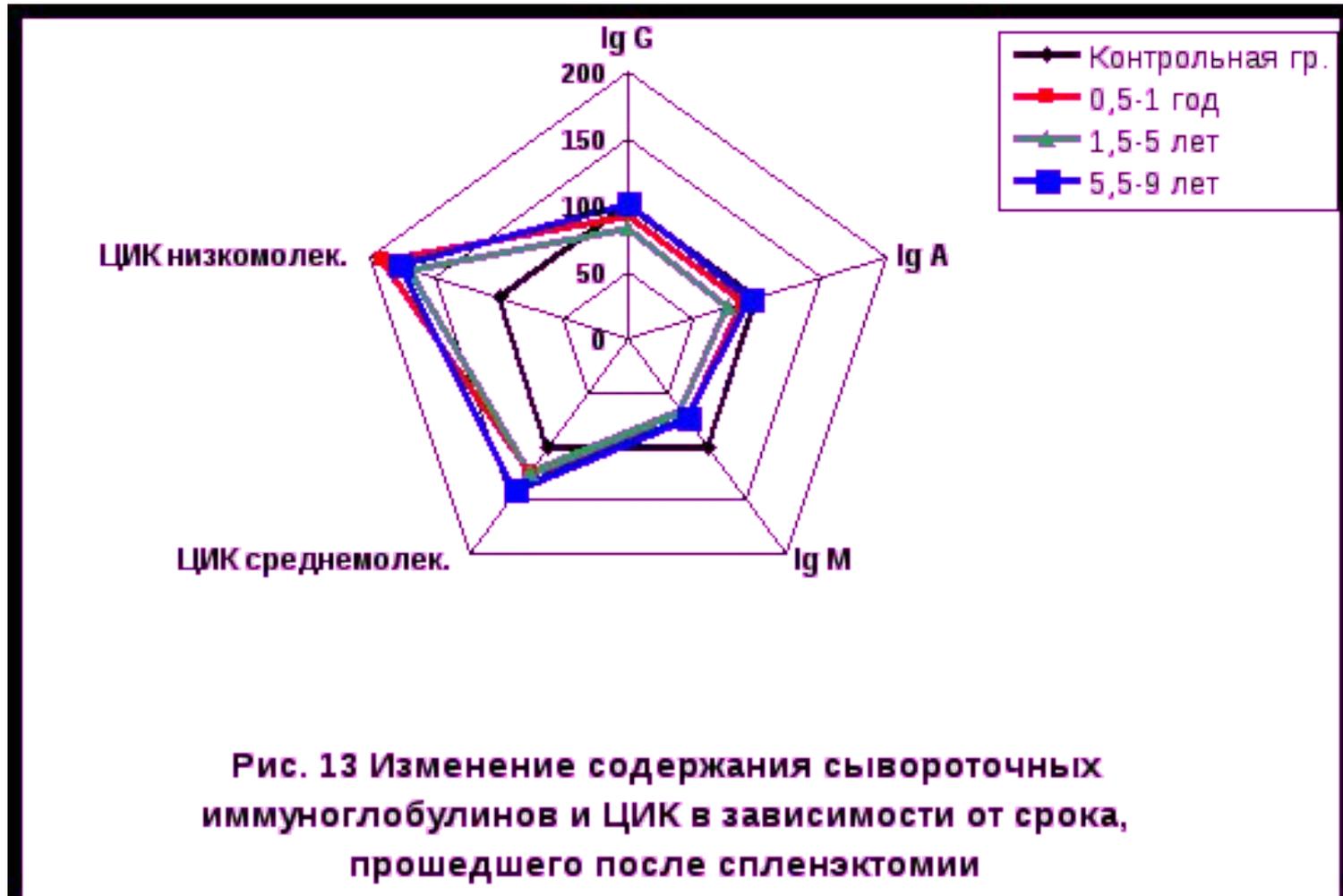
- это почти четверть лимфоидной ткани организма и мощная армия макрофагов.



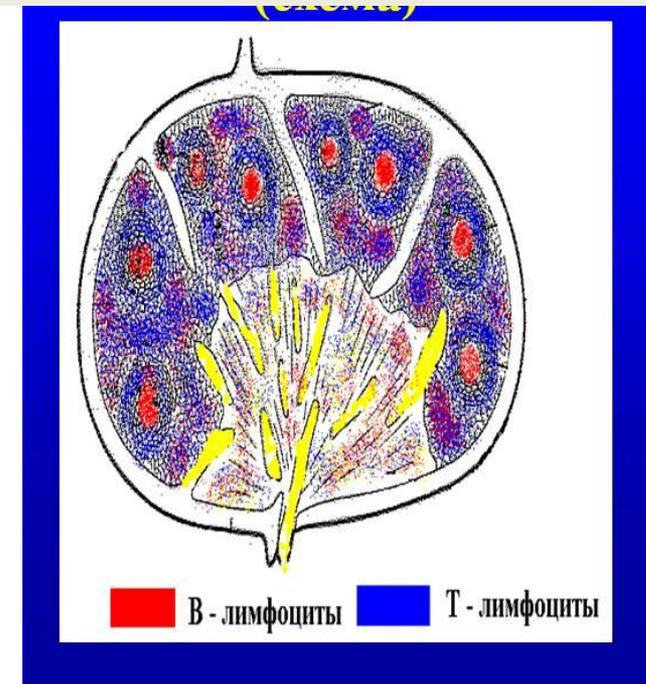
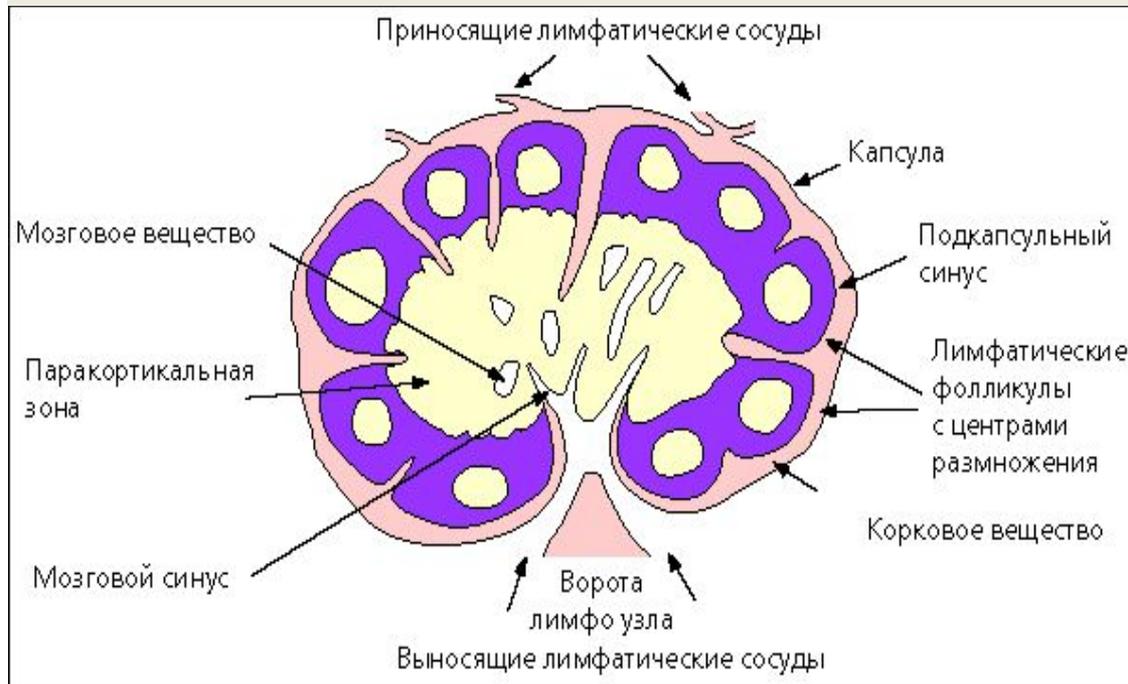
Лимфоидные образования селезенки и их взаимоотношение с кровеносными сосудами (схема): 1 - фиброзная оболочка; 2 - трабекула селезенки; 3 - венозные синусы селезенки; 4 - эллипсоидная макрофагальная муфта; 5 - кисточковые артериолы; 6 - центральная артерия; 7 - лимфоидный узелок; 8 - лимфоидная периартериальная муфта; 9 - красная пульпа; 10 - пульпарная артерия; 11 - селезеночная вена; 12 - селезеночная артерия; 13 - трабекулярные артерия и вена

Последствия спленэктомии

- Снижение антителогенеза
- Снижение продукции Т-хелперов (1 и 2 порядка) и, как следствие:
- Снижение ИФН-гамма и ИЛ-4
- Опасность возникновения сепсиса

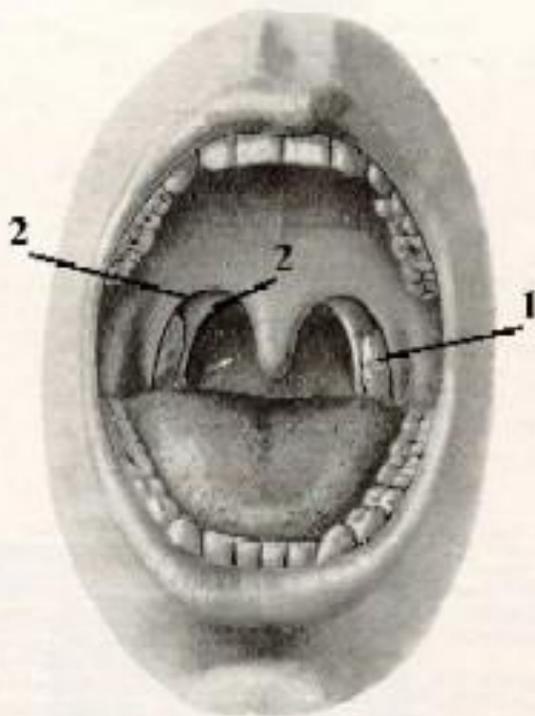


Лимфатические узлы - фильтры в системе лимфообращения



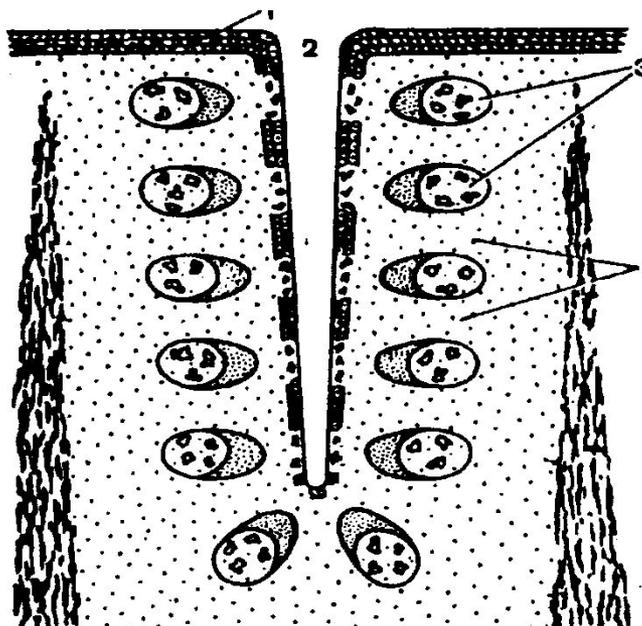
- Задерживают АГ, доставленные по приносящим лимфатическим сосудам.
- Генерализованная реакция ЛУ - при гематогенном заносе антигена.
- В **В-зоне узла (кортикальный слой)**, АГ распознаются АТК и представляются В-лф - В-лимфоциты размножаются вокруг АТК в виде реактивных зародышевых центров (фолликулов)
- В **паракортикальной Т-зависимой зоне** АГ распознаются Т-лф, которые также размножаются.
- Сенсibilизированные Т- и плазматические В-клетки накапливаются в **мозговом веществе** ЛУ, и вместе с Мф уходят обратно в циркуляцию через эфферентные лимфососуды и посткапиллярные вены.
- Таким образом, **вторичные реактивные фолликулы** появляются в ЛУ, как результат идущего иммунного ответа.

Нёбные миндалины



Каждая миндалина представляет собой несколько складок слизистой оболочки с углублениями (криптами) между ними;

- Нёбные миндалины (1) расположены по обеим сторонам зева между нёбными дужками (2).
- расположенный в преддверье глотки на границе дыхательного и пищеварительного тракта – т.е. это информационный центр об антигенах, попадающих в организм с пищей, водой и воздухом



1 - эпителий;
2 - просвет крипты;
3 - лимфоидные узелки;
4 - межузелковая лимфоидная ткань

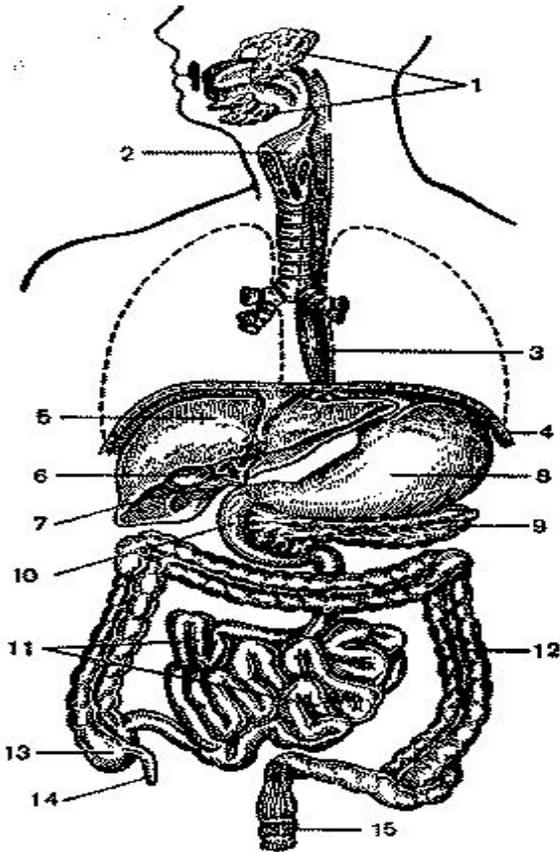
Функции небных миндалин

- Защищают ВДП от инфекции
- Снабжают лимфоидную ткань организма активированными лимфоцитами
- Формируют микробный ценоз полости рта и носоглотки
- В них идет синтез ИГ основных классов и интерферонов
- В криптах паренхимы осуществляется лимфоэпителиальный симбиоз (как в тимусе) - центральный орган ИС (?)
- После достижения половой зрелости происходит постепенная инволюция миндалин (в 60 лет - полная атрофия)
- Экспериментально доказано взаимное гормональное влияние тимуса и миндалин (инволюция одного органа при удалении другого)
- При врожденном дефекте созревания В-лимфоцитов (болезнь Брутона, агаммаглобулинемия) у ребенка отмечается отсутствие или резкая гипоплазия миндалин и ЛУ

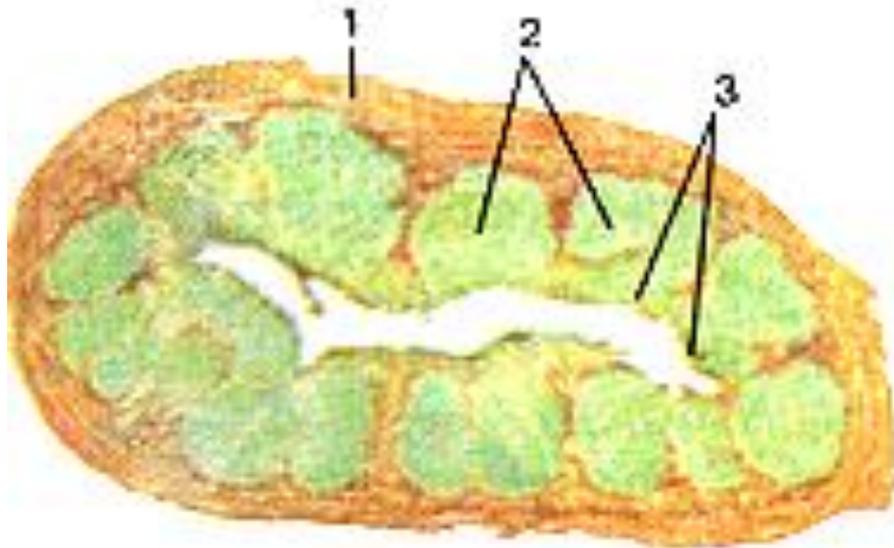
Аппендикс

- Лимфоидные узелки червеобразного отростка, в период их максимального развития (после рождения и до 16-17 лет) располагаются в слизистой оболочке и в подслизистой основе на всем протяжении этого органа — от его основания (возле слепой кишки) до верхушки.
- Общее количество лимфоидных узелков в стенке аппендикса у детей и подростков достигает 600-800.
- Узелки располагаются друг над другом в 2-3 ряда.

Функции аппендикса



- **моторная** (перистальтика - при нарушении - дискинезия)
- **защитная** (как лимфоидный орган)
- **секреторная** (выделяет амилазу);
- **гормональная** (выделяет перистальтический гормон);
- **иммунологическая** (репутация "кишечной миндалины", обеспечивающей естественную резистентность организма - иммунитет, иммунологическую память, иммунологическую толерантность и реакции при специфических патологических процессах).



Лимфоидные узелки в стенке аппендикса.

Поперечный срез.

1-стенка аппендикса;
2-лимфоидные узелки;
3-эпителиальный покров

- Необходим во младенчестве и в первые годы жизни
В его фолликулах активно размножаются В-клетки (В-1), стимулированные антигенами кишечника
В аппендиксе происходит активный синтез антител
Происходит регуляция (оптимизация) микрофлоры - естественного антагониста вирулентных возбудителей
- Аппендэктомия приводит к повышенной заболеваемости (бактериальные, вирусные инфекции, глистные инвазии)

Лимфоидные образования, связанные со слизистыми оболочками

Индуктивные участки

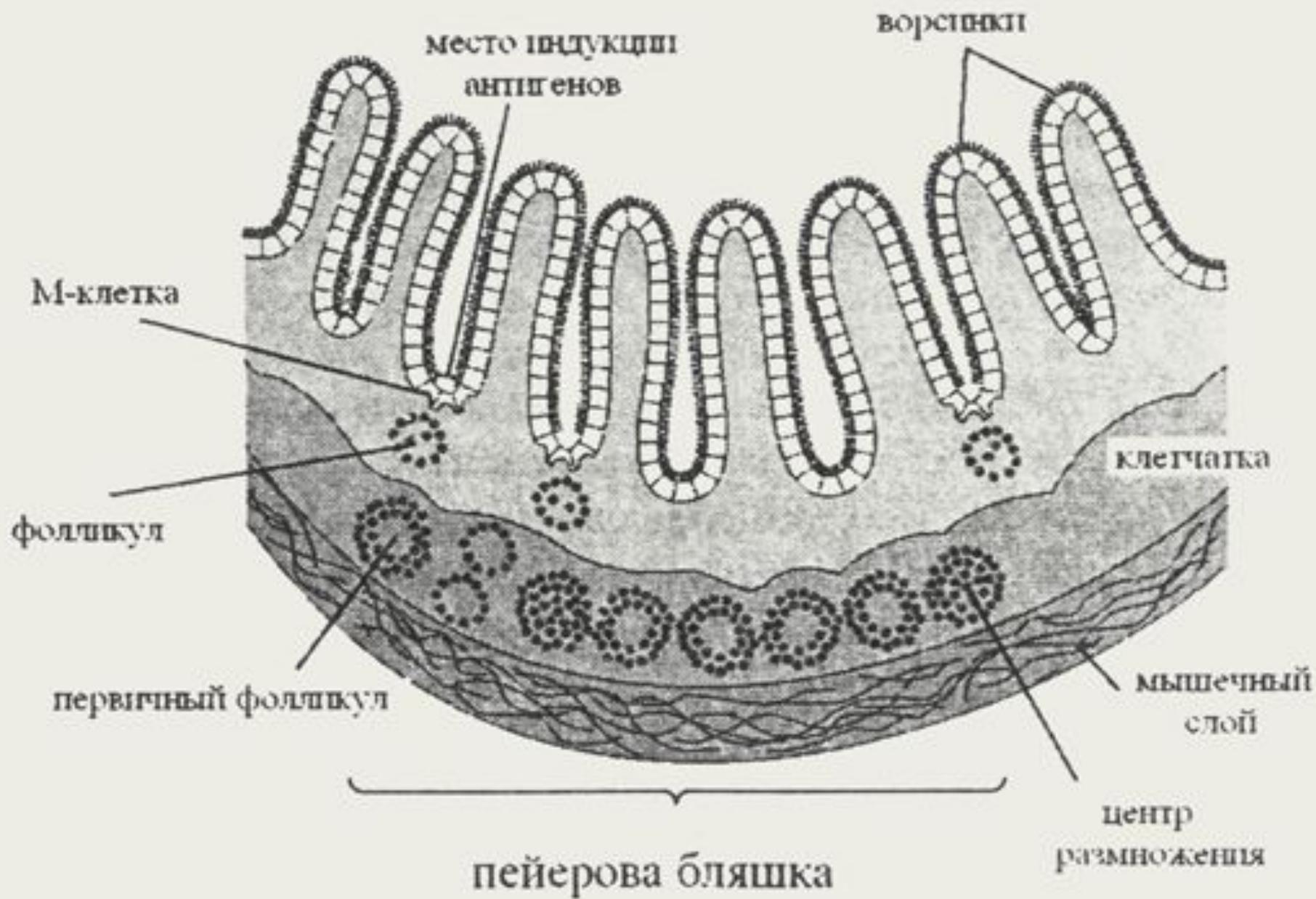
Эффекторные участки

- миндалины,
- групповые лимфатические фолликулы
- региональные лимфатические узлы

- межэпителиальные лимфоциты
- собственная пластинка

восприятие и первичная обработка антигена

реализуют иммунные реакции



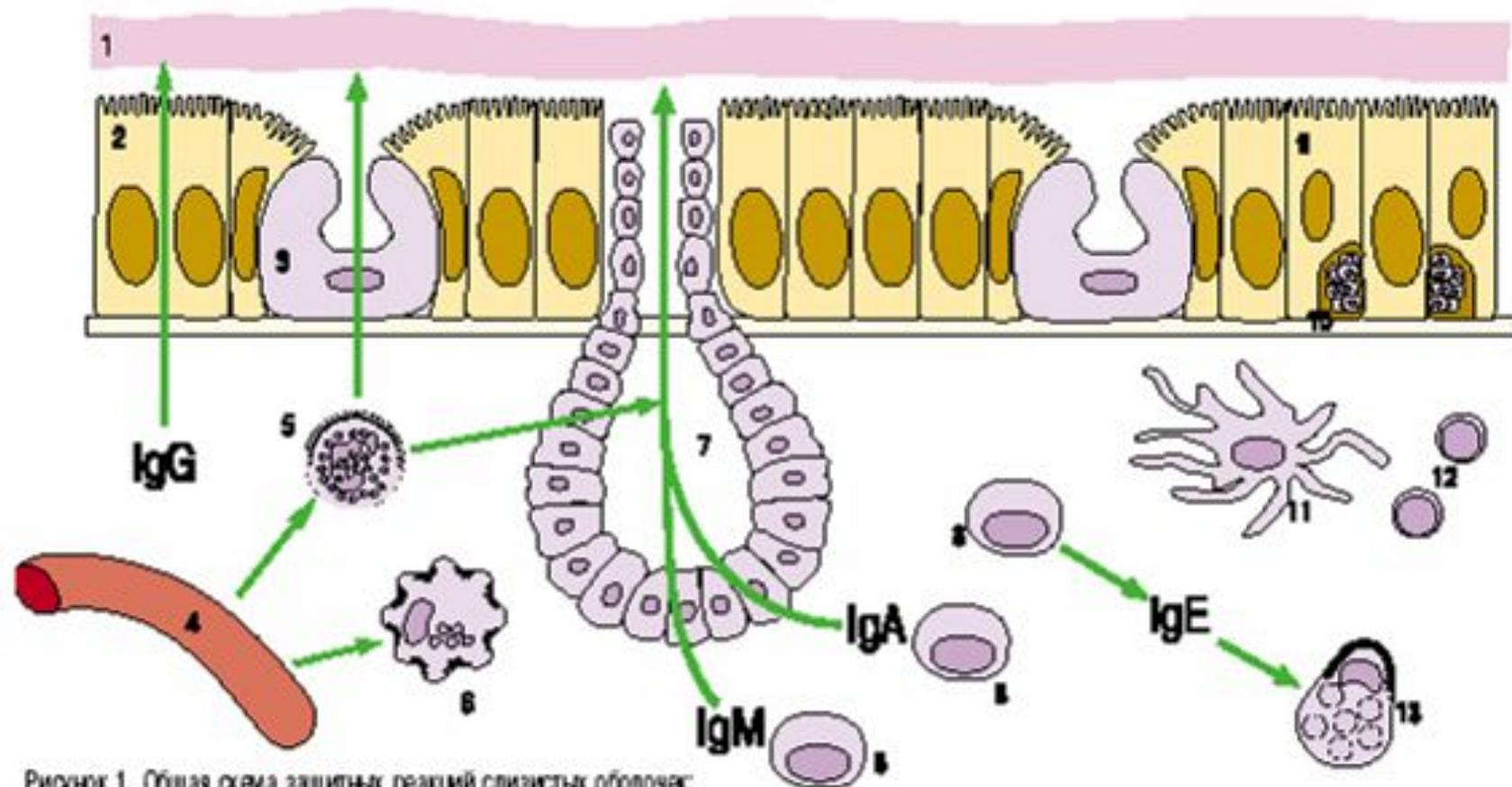


Рисунок 1. Общая схема защитных реакций слизистых оболочек:

1. Местный защитный вал
2. Эпителиоциты
3. Бокаловидные клетки
4. Кровеносный сосуд
5. Мигрирующие из сосуда нейтрофилы
6. Мигрирующие из сосуда моноциты/макрофаги
7. Мелкие железы слизистой оболочки
8. Плазматические клетки, секретирующие антитела
9. Клетки, переносящие антиген с поверхности слизистой оболочки
10. Лимфатические фолликулы в пределах эпителиального пласта
11. Дендритная клетка
12. Цитотоксические CD8+T-лимфоциты, CD4+T-хелперы
13. Тучная клетка – реснички

Лимфоидная ткань, связанная с кожей

белые отростчатые
эпидермоциты
(клетки Лангерганса)

являются
АПК, связывающими
и обрабатывающими
антиген, но неспособными
представлять его
Т-хелперам
и активировать их.
Они локализируются в
эпидермисе.
Т.е.
фиксируют и мигрируют
АГ
в региональный ЛУ

лимфоциты

представлены
Т-лф

кератиноциты

под влиянием повреждения
и действия м\о,
цитокинов, они
активируются,
экспрессируют молекулы
адгезии и начинают
выделять
цитокины
(ИЛ-1, 3, 6 и 7, ГМ-КСФ,
Г-КСФ, М-КСФ), как
медиаторы
иммунных реакций в коже

Пути и формы иммунного ответа

Характеристики	Клеточный иммунный ответ		Гуморальный иммунный ответ
	Противовирусный ответ	Хроническое воспаление (ГЗТ)	
Локализация антигена	В цитозоле, между органеллами	В фагоцитарных вакуолях	Вне клетки
Антиген-презентирующие клетки	Дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты	Макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты	В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги,
Т-лимфоциты, вовлеченные в ответ	CD8+Т-цитотоксические	CD4+Т-хелперы, переход Тх0→Тх1	CD4+Т-хелперы, переход Тх0→Тх2
Медиаторы ответа	IL-2, TNF-α, INF-γ	TNF-α, INF-γ, IL-2	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10
Клетки-эффекторы	Клон цитотоксических CD8+Т-лимфоцитов	Макрофаги, активированные INF-γ и формирующие вместе с Тх1 гранулему	В-лимфоциты, превращающиеся в плазматические клетки и секретирующие антитела
Результат ответа	Лизис инфицированных вирусом клеток-мишеней	Переваривание антигена в гранулеме либо её осумковывание и кальцификация	Связывание антител с бактериями и токсинами, их лизис и фагоцитоз
Пример	Противогриппозный иммунный ответ	Иммунные реакции при инфицировании <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Иммунный ответ при дифтерии

Понятие об антигенах

- Термин «антиген» объединяет различные вещества, способные связываться со специфическими поверхностными рецепторами клеток адаптивной иммунной системы (Т- и В-лф)
- В-клеточный рецептор - BCR
- Т-клеточный рецептор - TCR

антигенность

Способность связываться с BCR (антителами) и TCR

иммуногенность

Способность вызывать развитие специфического ИО в организме

- Все иммуногены являются антигенами
- Не все АГ могут индуцировать ИО (низкомолекулярные соединения - гаптены)



★ гаптен

★
шлеппе
р

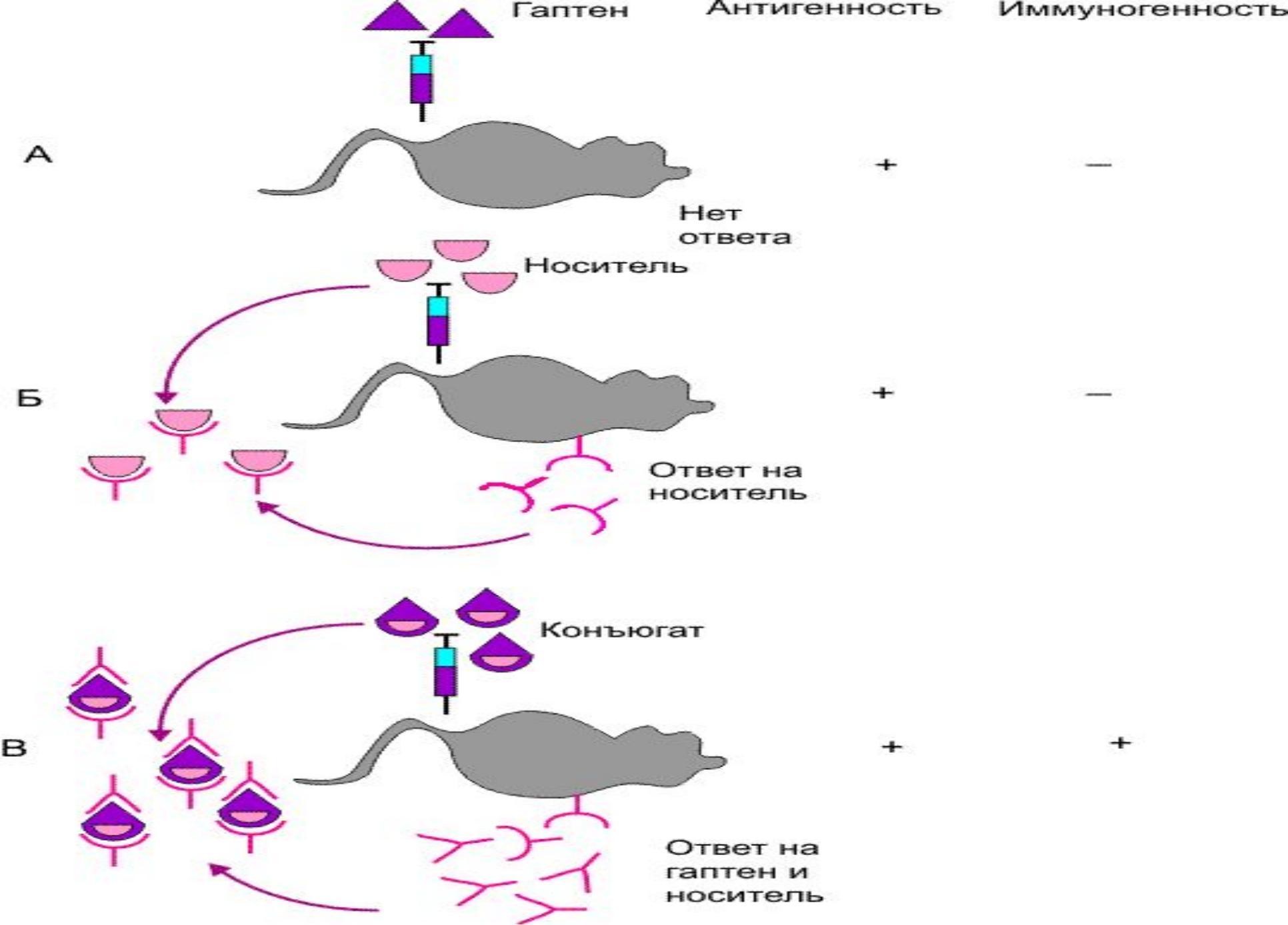


Рис. 1.1 Понятия антигенности и иммуногенности

Виды АГ по происхождению:

природные

Естественные биологические полимеры с признаками генетической чужеродности

Белки,
полисахариды,
ЛПС,
нуклеопротеиды

модифицированные

Состоят из природного полимера (протеина) и ковалентно связанных с ним искусственных низкомолекулярными соединениями - гаптенами

ИО развивается как против носителя, так и против гаптена

синтетические

Создаются искусственно путем полимеризации простых органических соединений

Поли-L-лизин,
полиаланин

Свойства антигена, определяющие его иммуногенность

- Чужеродность
- Размер антигена
- Химическая структура
- Доза антигена
- Пути введения антигена

Классификация АГ по степени генетической чужеродности

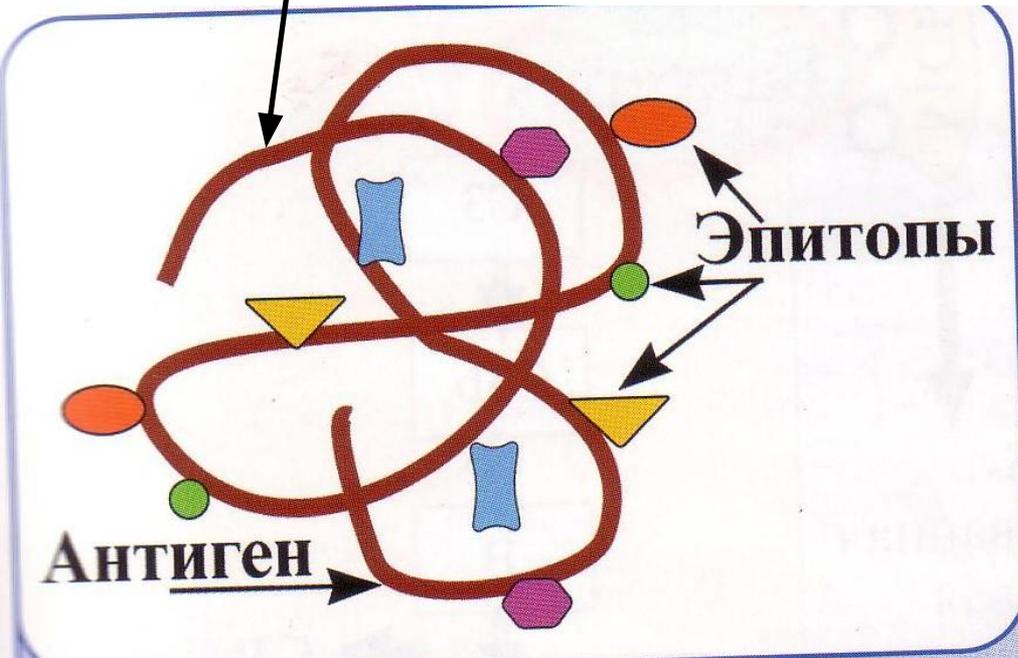
Тип антигенов	Примеры	Физиологическая и патологическая функция
аутоантигены	Органо-специфические (ЩЖ, хрусталик глаза)	Аутоиммунные болезни
изоантигены	Однородные близнецы	Слабая иммунореактивность при трансплантации тканей и переливании крови
Аллоантигены	Антигены разных индивидуумов внутри одного вида (АГ гистосовместимости, АГ групп крови)	Реакции трансплантации, ГБН
Ксеноантигены	Антигены индивидуумов разных видов, микробы и др.	Инфекционные и аллергические заболевания
Эндогенные ксеногенные АГ	АГ почечные и сердечные, перекрестно реагирующие с АГ бета-гемолитического стрептококка	Патогенез гломерулонефрита, коллагенозов

Размеры антигена

- Низкомолекулярные вещества не обладают иммуногенностью
- Условный барьер иммуногенности - М.М -1000 кд(не менее 15 аминокислот)
- М.м. 100-1000кд - слабые иммуногены
- Сотни и тысячи кд - высокоиммуногенны
- Агрегированность антигена или сорбция его на носителе - усиление иммуногенности
- Повторяемость и многочисленность эпитопов (антигенных детерминант)- усиливает иммуногенность антигена

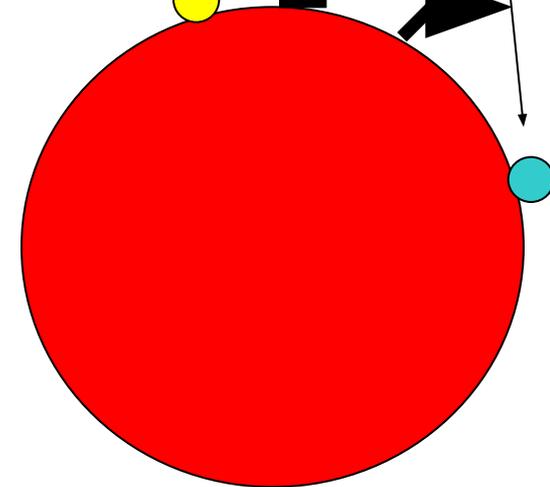
Структура антигена

шлеппер



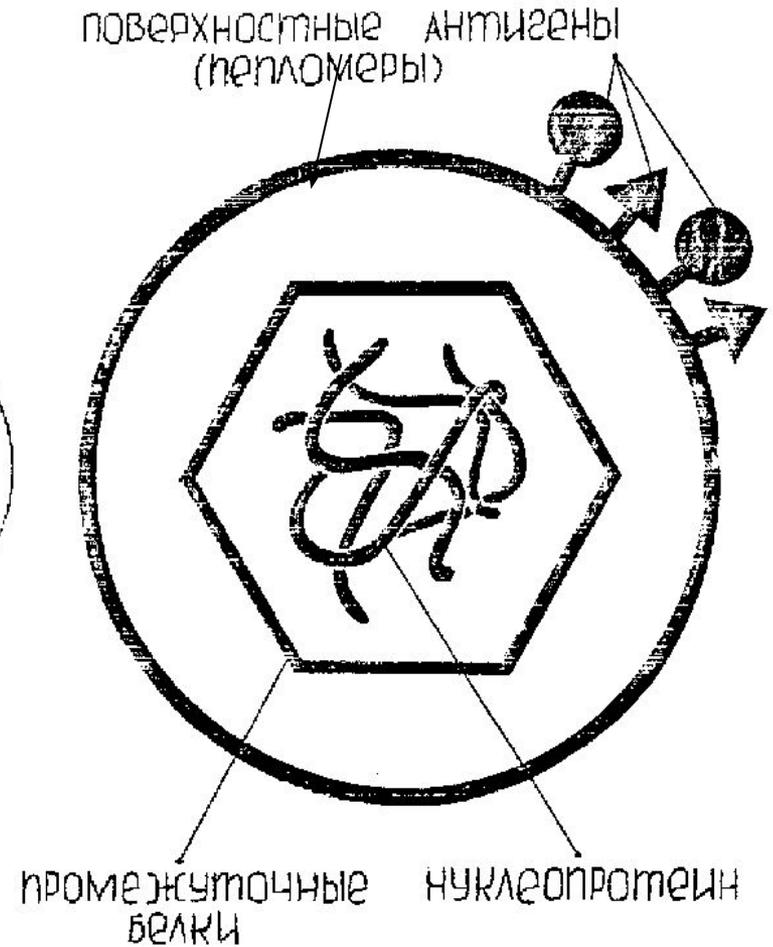
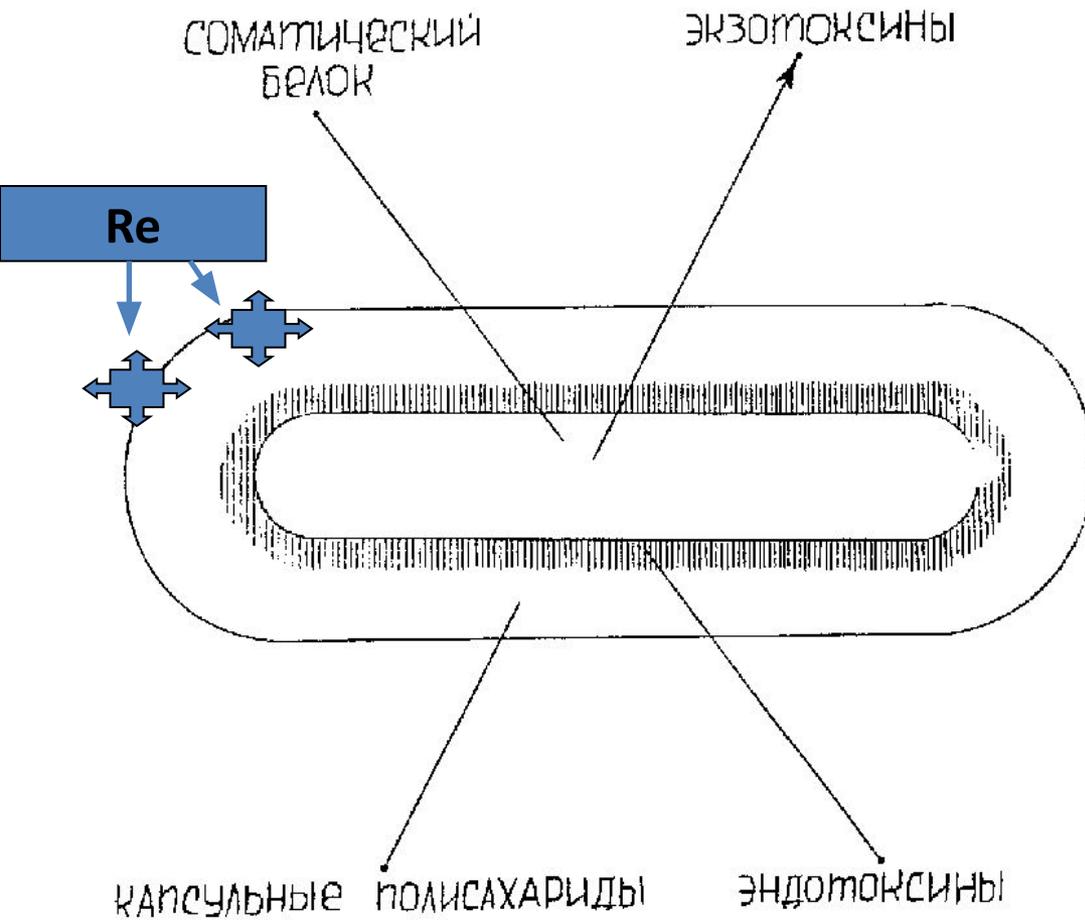
Растворимый антиген

ЭПИТОПЫ



Корпускулярный антиген

Антигены вирусов и бактерий



Корреляция между молекулярной массой антигена и его валентностью

Антиген	Молекулярная масса (дальтон)	Молярное отношение: антитело\антиген (число эпитопов)
Рибонуклеаза	13 000	3
Овальбумин кур	42 000	5
Сывороточный альбумин лошади	69 000	6
γ-Глобулин человека	160 000	7
Апоферитин лошади	464 000	26
Тироглобулин	700 000	40
Вирус кустистой карликовости томатов	8 000 000	90
Вирус табачной мозаики	40 000 000	650

Химическая структура

- Гомополимеры (на основе одной аминокислоты) при высокой М.М. не проявляют иммуногенности
- Разнообразие аминокислот, присутствие ароматических аминокислот усиливает иммуногенность белка
- Положительно заряженные аминокислоты (лизин, аргинин) и отрицательно-заряженные (аспарагиновая, глутаминовая) – важны для взаимодействия с ВСР
- Роль структуры полимера в иммуногенности демонстрирует пример Т-зависимых и Т-независимых АГ:

Классификация антигенов по химической природе

Химические соединения	Происхождение
Белки	Белки сыворотки крови, ферменты, микробные токсины
Липопротеиды	Липопротеиды клеточных мембран
Полисахариды	Клеточные стенки бактерий, капсулы
Липополисахариды	Эндотоксины грам-отрицательных бактерий
Гликопротеины	Групповые субстанции крови
Полипептиды	Гормоны, синтетические полипептиды, клеточные стенки и цитомембраны бактерий
Нуклеиновые кислоты	ДНК (однонитчатые), денатурированные ДНК, ДНК+белки, рибосомальные РНК

Доза антигена

- Для сильного иммунного ответа нужна достаточная доза АГ
- Доза АГ зависит от свойств АГ и вида животного
- Установлена общая закономерность, отражающая зависимость иммунологической реактивности от дозы АГ:
- **малые и большие дозы дают низкий ИО (развитие иммунологической толерантности)**
- **высокий уровень иммунного реагирования формируется после промежуточной (оптимальной) дозы АГ**

Отсутствие ИО при повторном введении того же АГ в минимально й дозе

Пути введения антигена

- Перорально
- Ингаляторно
- Внутрикочно
- Подкожно
- Внутримышечно
- Внутривентриально
- Внутривенно



Путь введения определяет характер и силу иммунной реакции

Пероральный
ингаляторный

Иммунологическая
толерантность

Внутривенное
введение
неинфекционного АГ

Печень
селезенка

Нет воспаления

Паразиты
кишечника
и легких

- Внутрикожный
- Подкожный
- Внутримышечный

ЛУ

Повреждение ткани и развитие
воспалительной реакции

- Введение вируса гриппа **внутримышечно** - преимущественная выработка противогриппозных IgM
- Введение вируса гриппа **интраназально** - преимущественная выработка противогриппозных IgG
- **Ингаляционное** введение белка теплового шока микобактерий - провоспалительный ответ Th1-типа
- **Внутрибрюшинное** введение белка теплового шока микобактерий - формирование противовоспалительного Th2-ответа

Классификация антигенов в зависимости от тимуса

Тимус-зависимые

АГ, для индукции гуморального иммунного ответа на которые требуется участие Т-лимфоцитов (неполимеризованные сывороточные белки, их комплексы с гаптенами, эритроциты барана, бактериофаги и др.)

Тимус-независимы

АГ, гуморальный ответ на которые формируется без помощи Т-лимфоцитов (высокополимеризованные белки и полисахариды)

Массивное перекрестное связывание с BCR, генерация мощного внутриклеточного сигнала для активации В-лимфоцитов без Т-клеток

В-клеточные митогены (ЛПС и др.)

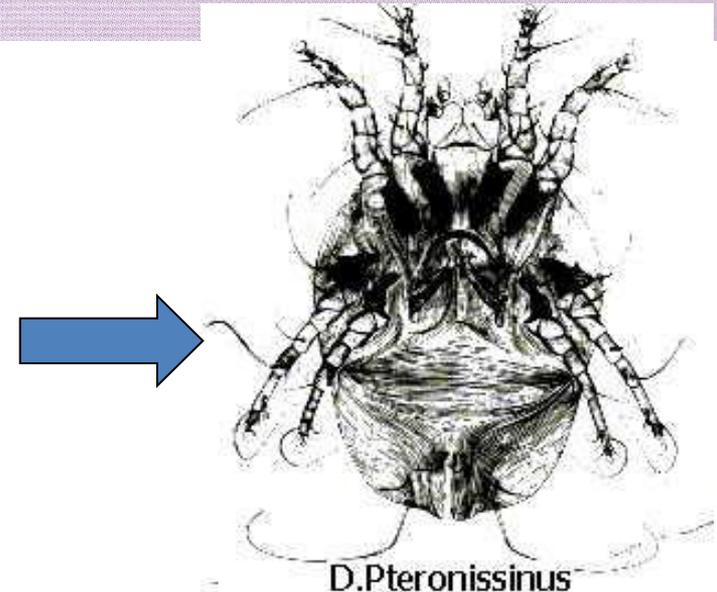
Классификация аллергенов

Аллергены экзогенные	Аллергены эндогенные	
	Гетероаллергены	Аутоаллергены
Вдыхаемые	1. Неинфекционные	Нормальные интактные антигены собственных клеток и их продуктов. В норме вызывают ауто толерантность.
Контактные (действуют на кожу и слизистые)	-индуцируемые повреждением	
Пищевые	- атипические (опухолевые, эмбриональные, антиген стареющих клеток)	
Инъекционные	2. Инфекционные	
Инфекционные	-вирус-индуцированные	
Лекарственные	-индуцированные микроорганизмами	

Примеры аллергенов

Ингаляционные:	а) растительного происхождения, например пыльца растений вызывает поллиноз (сенную лихорадку) в виде ринита, конъюнктивита и бронхоспазма б) животного происхождения (эпидермальные антигены, антигены клещей и др.) в) бытовые аллергены (пыль и др.)
Пищевые:	яйца, молоко, сыр, рыба, мясо, шоколад, ракообразные, моллюски, рыба, бобовые, орехи, ягоды, зелень, пряности, овощи, грибы, пищевые добавки и смеси
Лекарственные:	антибиотики, сульфаниламиды, гормоны (инсулин, АКТГ, ТСГ), сыворотки, витамины (тиамин и др.), ферменты и др.
Инфекционные:	антигены бактерий, грибов, простейших
Промышленные:	полимеры, пестициды, металлы и др.

Наиболее часто источником домашних аллергенов является мелкий клещ семейства *Dermatofagoides*, который живет в домашней пыли, и кормится, как это и следует из его названия, чешуйками эпидермиса и покровов животных

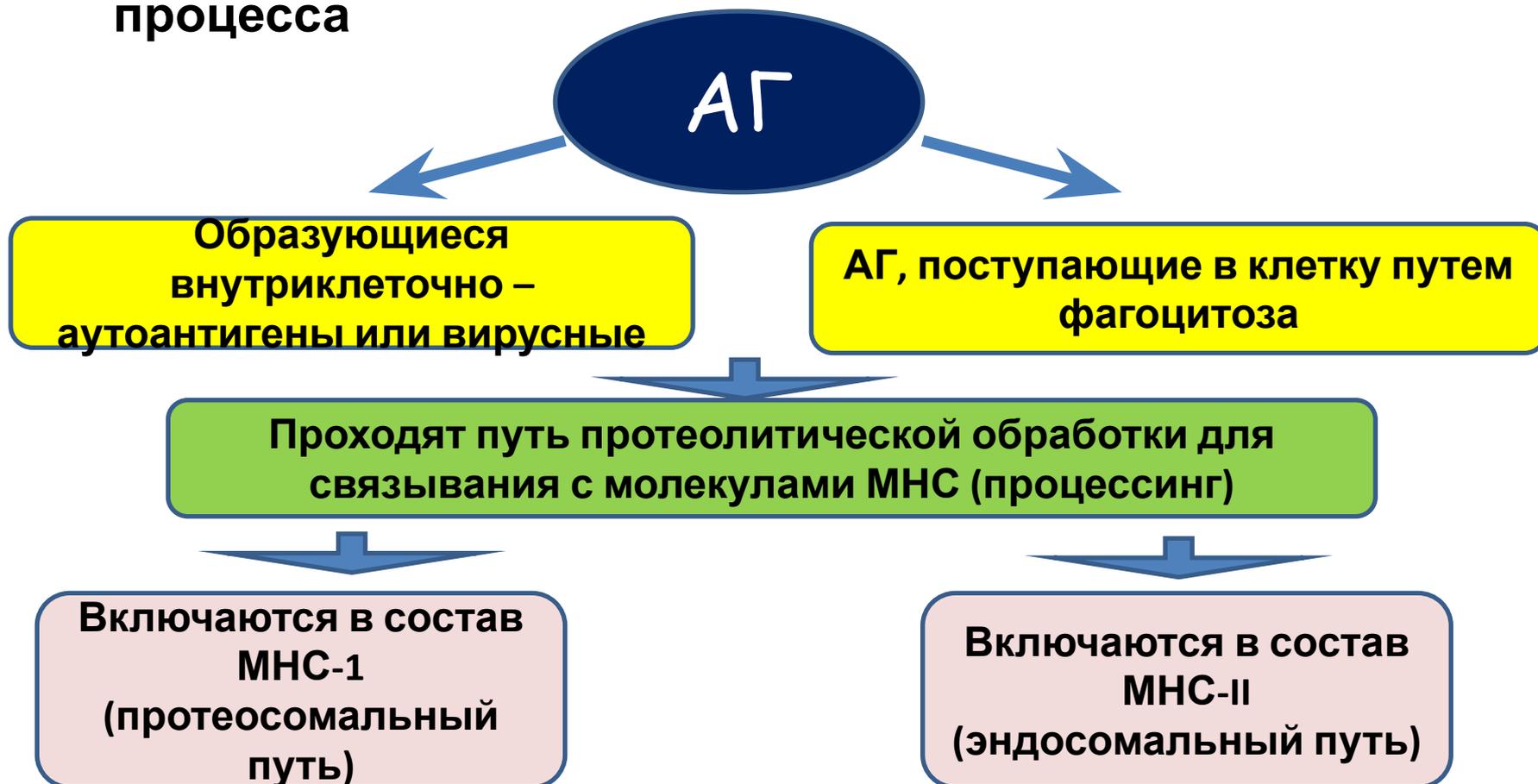


Антиген-распознающие рецепторы

- Эти молекулы представлены на поверхности В- и Т-лимфоцитов. В первом случае они представляют собой молекулы иммуноглобулинов, а во втором составляют самостоятельное семейство гликопротеидных молекул.
- Антигенраспознающие рецепторы Т-лимфоцитов (TCR от англ. – T-cell reception, Т-клеточный рецептор) существуют только в форме молекул, прочно связанных с клеточной мембраной.
- Этот рецептор представляет собой гетеродимер, состоящий из двух полипептидных цепей. Большая часть каждой из двух цепей рецептора находится вне клетки и свернута в виде двух доменов – переменного (V) и константного (C).
- Существует два вида антигенраспознающих рецепторов: 1-й тип состоящий из α - и β -цепи и 2-й тип состоящий из γ - и δ -цепи.
- У всех Т-лимфоцитов, несущих антигенраспознающий рецептор (как α/β , так и γ/δ), последний нековалентно связан в единый комплекс с молекулой CD3, которая участвует в передаче сигнала от распознающего антиген в гетеродимера внутрь клетки.

Презентация антигенов

- Презентация антигенов на поверхности клетки в составе молекул МНС – завершающая стадия сложного процесса



Антигенпрезентирующие клетки (АПК)

- Профессиональные АПК - дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты.
- Главные черты АПК - способность к поглощению антигена (фагоцитоз, пиноцитоза), а также его обработка для предъявления Т-лимфоцитам.
- Только АПК способны к первичному захвату антигена, его расщеплению на короткие пептидные фрагменты (процессинг антигена), экспрессии дополнительных молекул активации Т-лимфоцитов и предъявлению антигенных молекул Т-лимфоцитам в ассоциации с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС).
- Все эти явления и составляют процесс презентации антигена.
- АПК также секретируют ряд важнейших медиаторов иммунного ответа, к которым относятся IL-1 β , TNF- α и IL-8 и многие другие.

Антиген-презентирующие клетки

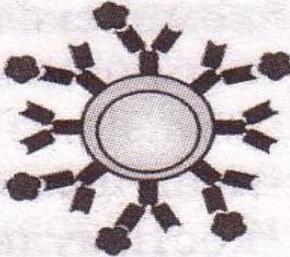
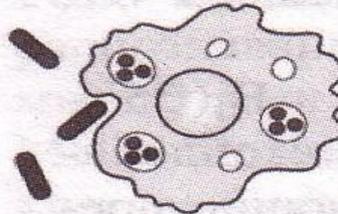
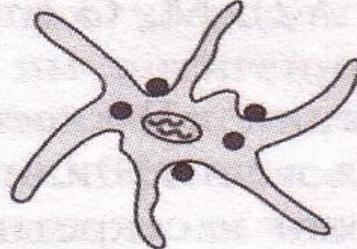
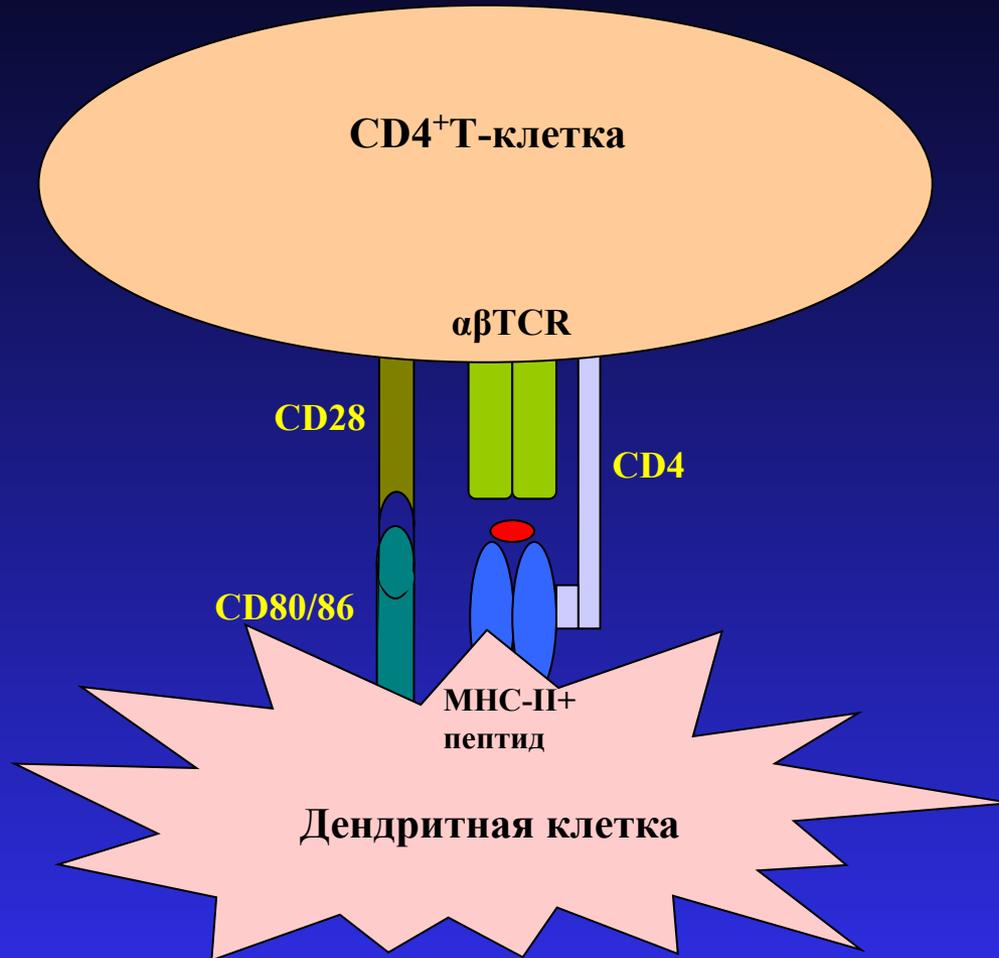
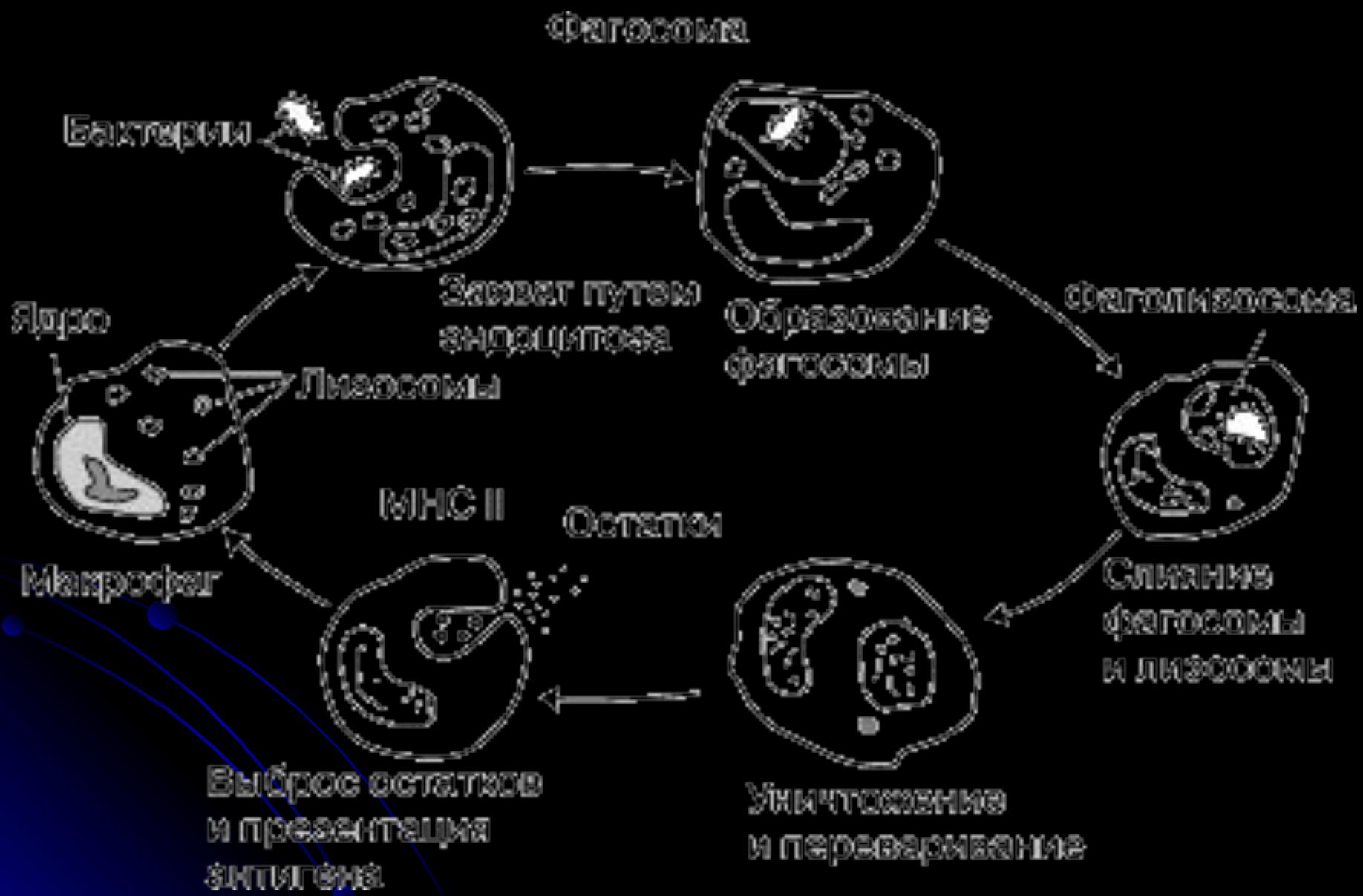
	В-клетки	Макрофаги	Дендритные клетки
			
Поглощение антигена	Антигенспецифический рецептор (Ig) ++++	Фагоцитоз +++	+++ Фагоцитоз дендритными клетками ткани ++++ Вирусная инфекция
Экспрессия МНС	Конститутивная, усиливается при активации +++ — ++++	Индуктируется бактериями и цитокинами — — +++	Конститутивная ++++
Экспрессия костимуляторных молекул	Индуктибельная — — +++	Индуктибельная — — +++	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

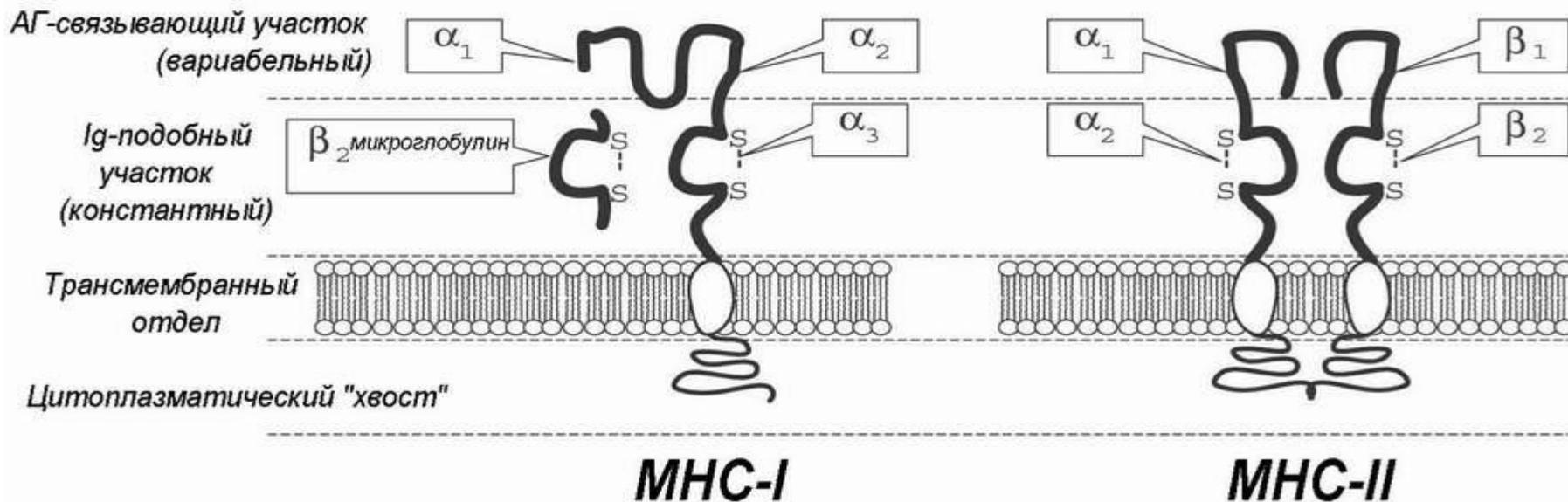
СХЕМА ПРЕЗЕНТАЦИИ АНТИГЕНА





Молекулы МНС

- МНС, от англ. – major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости) разделяются на три класса, но для взаимодействия АТК и Т-лимфоцитов важны только МНС I и II классов (МНСI, МНСII).
- МНС-I представлены на всех клетках организма и фактически составляют генетический паспорт «я-свой», по которому один индивидуум отличается от другого. Молекулы МНСI, разделяющиеся у человека на основные подклассы HLA-A, B и C, вовлечены в презентацию вирусных цитоплазматических антигенов и связываются с молекулой CD8 на поверхности Т-лимфоцитов.
- МНС-II, представленные у человека на поверхности АТК подклассами HLA-DR, -DP и -DQ, имеются только на «профессиональных» АТК и связаны с презентацией бактериальных антигенов, локализованных как вне клеток (например, столбнячных бацилл и их токсинов), так и внутри клеток (например, в случае возбудителей туберкулёза). Они связываются с молекулой CD4 Т-клеток-хелперов.



Молекулы МНС-1 представлены двумя цепями (α и β_2 -микроглобулином).
Основная функциональная - α -цепь (трансмембранный гликопротеин)

Молекулы МНС-II также представлены двумя цепями (α и β), но в отличие от МНС-I обе цепи трансмембранные

Генетика МНС

- Для генов, несущих информацию о структуре классических молекул МНС, характерны полиморфизм и полигения
- Полигения – обусловленность одного признака несколькими генами
- Гены, ответственные за синтез молекул МНС-1 у человека – HLA-A, HLA-B, HLA-C
- Гены, ответственные за синтез МНС-2 у человека – HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR
- Полиморфизм генов β - цепей выше, чем полиморфизм α - цепей
- Генетический полиморфизм отражает адаптационный потенциал популяции или вида – чем он шире, тем выше способность выжить в экстремальных условиях окружающей среды.

Ассоциации HLA-аллелей с повышенным риском развития заболеваний

Заболевание	Ассоциированный HLA-аллель	Относительный риск развития заболевания
Анкилозирующий спондилит	B27	88
СД-1	DR3\DR4	24
Целиакия	DR3	12
Псориаз	B57	5
Ревматоидный артрит	DR4	10
Врожденная гиперплазия надпочечников	B47	16
Нарколепсия	DQ6	24

Суперантигены

- Инфекционные суперантигены - самые мощные из известных Т-клеточных митогенов
- В концентрации менее 0,1 пкг\мл они вызывают неконтролируемую стимуляцию Т-лимфоцитов, сопровождающуюся лихорадкой, шоком, смертью
- Суперантигены - бактериальные, вирусные, грибковые - это глобулярные протеины с М.М. 22-30 кДа

Биологические эффекты суперантигенов

