

ЛЕКЦИЯ №8

ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ

ИММУНИТЕТ

# **ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ**

ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ РЕЦИПИЕНТА,  
КОТОРАЯ РАЗВИВАЕТСЯ НА ЧУЖЕРОДНЫЕ  
АНТИГЕНЫ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ДОНОРА И  
ПРИВОДИТ К ПОВРЕЖДЕНИЮ ТРАНСПЛАНТАТА И  
ЕГО ОТТОРЖЕНИЮ

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ**  
**МЕЖДУ ДОНОРОМ И РЕЦИПИЕНТОМ**  
**ОТВЕТСТВЕННЫ ЗА**  
**ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ БАРЬЕР.**



*Alexis Carrel*

КАРРЕЛЬ

(Carrel)

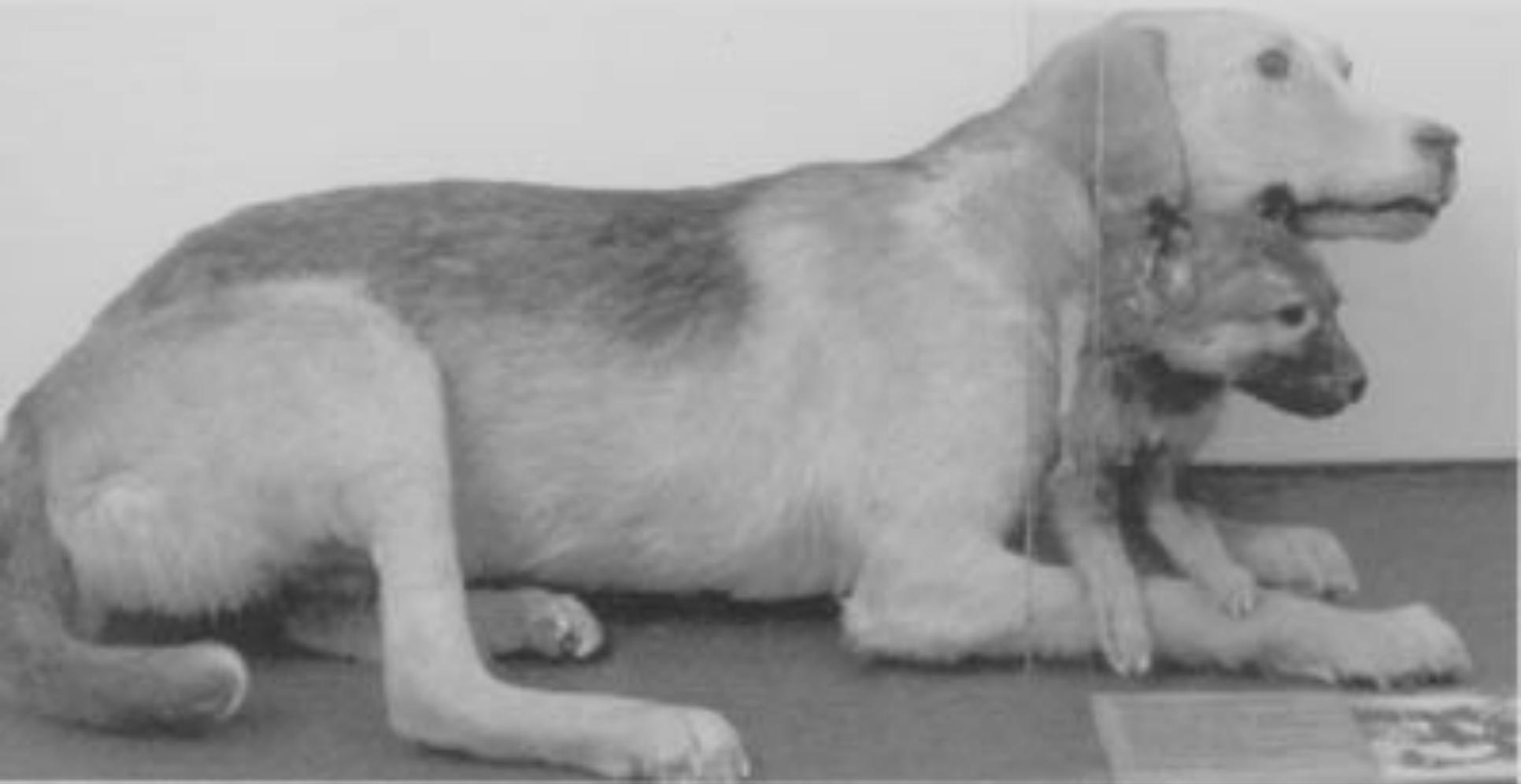
Алексис (1873 -  
1944)

французский  
хирург  
и патофизиолог

Предложил сосудистый шов. Основополагающие труды по трансплантации органов. Разработал технику выращивания культуры ткани. Нобелевская премия (1912)



Демихов Владимир Петрович (1916-1998 г.; похоронен на Ваганьковском кладбище; скульптор А.В. Соловьева. Средства на памятник собраны группой врачей, хорошо знавших ученого.



***Собака с имплантированной головой  
(из экспозиции Государственного биологического музея  
им. К.А. Тимирязева)***

Первое документальное подтверждение случая пересадки трупной почки Ю. Вороной (Украина) опубликовал в 1934 году в итальянском журнале «Minerva Chirurgica», где было отмечено, что почка включилась в кровоток и начала функционировать.

Однако больная прожила только двое суток.

Ю. Вороной провел пять таких операций, и все они имели тот же результат

Первая успешная трансплантация  
почки между  
идентичными близнецами проведена  
в Бостоне в 1954 году.

В настоящее время трансплантируют почки,  
поджелудочную  
железу, печень,  
сердца, легкие, роговицу среди  
неидентичных индивидов  
с возрастающей частотой и успехом.



**1954—Joseph Murray**  
Performed first  
successful kidney  
transplant

Первую успешную  
пересадку почки в клинических  
условиях от близнеца  
к его брату в 1954 году провел Д. Мюррей (США).  
Реципиент прожил после операции двадцать лет,  
сохраняя социальную активность



1967—Christiaan Barnard  
Performed first homologous  
heart transplantation

3 декабря 1967 года  
в госпитале Грут  
Шут,  
Кейптаун, ЮАР,  
прошла первая в  
мире удачная  
операция по  
трансплантации  
сердца человека.

профессор медицины, кардиолог

Кристиан Барнард провел

пересадку сердца

55-летнему реципиенту от 25-летней женщины-



**АКАДЕМИК  
ШУМАКОВ ВАЛЕРИЙ ИВАНОВИЧ (1931-2008)  
ДИРЕКТОР НИИ ТРАНСПЛАТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ  
ОРГАНОВ.  
ВПЕРВЫЕ В СССР УСПЕШНО ТРАНСПЛАНТИРОВАЛ СЕРДЦЕ  
В 1987 ГОДУ**

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ**  
– ИСКУССТВЕННЫЙ ПЕРЕНОС  
КЛЕТОК, ТКАНЕЙ ИЛИ ОРГАНОВ  
ОТ ОДНОГО ИНДИВИДА (ДОНОРА)  
ДРУГОМУ (РЕЦИПИЕНТУ).

**ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ:**  
**ПОЛНОЦЕНТНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ**  
**ТРАНСПЛАНТАТА**  
**И**  
**СОЗДАНИЕ ДОНОР-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ**  
**ТОЛЕРАНТНОСТИ.**

# **АЛЛОАНТИГЕНЫ**

ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ НА  
АНТИГЕНЫ

**ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ**

(MHC) КЛАСС I И II – ОТВЕТСТВЕННЫ ЗА  
СИЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА АЛЛОГЕННЫЕ ТКАНИ  
И

**МИНОРНЫЕ АНТИГЕНЫ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ**  
(mHAg)

ДЕЙСТВИЕ ПРОЯВЛЯЕТСЯ ПРИ СОВМЕСТИМОСТИ  
ПО MHC (ЧАЩЕ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ  
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК)

**ЕСЛИ ТРАНСПЛАНТАТ  
СИНГЕННЫЙ  
(ГЕНЕТИЧЕСКИ  
ИДЕНТИЧНЫЙ ХОЗЯИНУ; НАПРИМЕР МЕЖДУ  
ИДЕНТИЧНЫМИ БЛИЗНЕЦАМИ, ЖИВОТНЫМИ  
ОДНОЙ ЛИНИИ)  
ИЛИ  
АУТОЛОГИЧНЫЙ  
(В ПРЕДЕЛАХ ОДНОЙ ОСОБИ;  
НАПРИМЕР, ПЕРЕСАДКА КОЖИ),  
ТО ИММУННЫЙ ОТВЕТ  
НЕ РАЗВИВАЕТСЯ**

**В СЛУЧАЯХ ОТСУТСТВИЯ  
ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ  
РАЗВИВАЕТСЯ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРОТИВ  
ЧУЖЕРОЖНЫХ АНТИГЕНОВ.**

**ИММУННЫЙ ОТВЕТ ОБОЗНАЧАЕТСЯ КАК «АЛЛОГЕННЫЙ»  
ИЛИ «КСЕНОГЕННЫЙ» В  
ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ РАЗЛИЧИЙ  
МЕЖДУ ДОНОРОМ И РЕЦИПИЕНТОМ**

ОТВЕТ НА ТРАНСПЛАНТАТ ПРОИСХОДИТ  
В ДВА ЭТАПА:

**«АЛЛОГЕННОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ»**

И

**«АЛЛОГЕННЫЙ ОТВЕТ» (ЭФФЕКТОРНАЯ ФАЗА)**

ТАКЖЕ РАЗВИВАЕТСЯ ФЕНОМЕН  
ИММУННОЙ ПАМЯТИ:  
УСКОРЕННОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ  
И УСИЛЕННЫЙ ОТВЕТ  
("SECOND SET")

## **АЛЛОГЕННОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ**

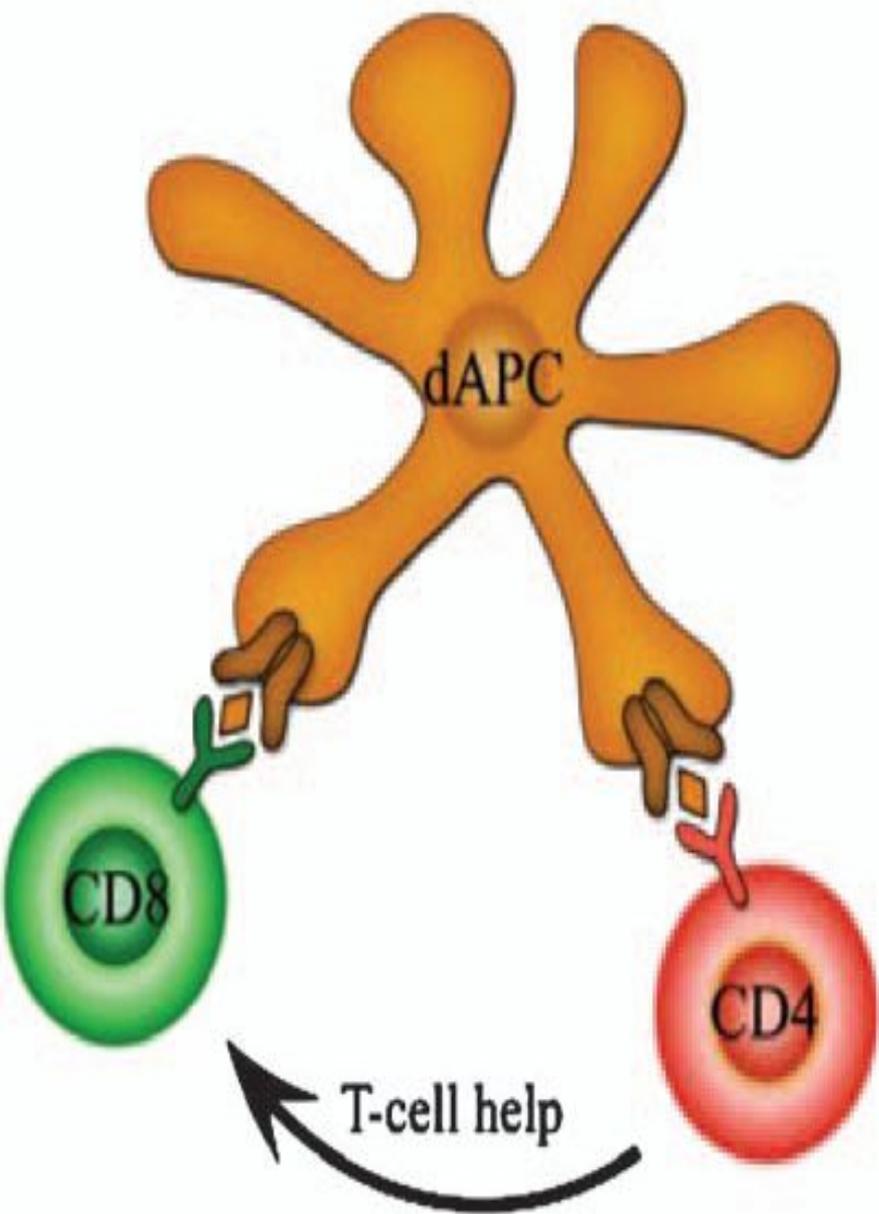
ПРОИСХОДИТ ЧЕРЕЗ НЕСКОЛЬКО МЕХАНИЗМОВ:

**ПРЯМОЕ** (Т-КЛЕТКИ РАСПОЗНАЮТ ДЕТЕРМИНАНТЫ  
НА ИНТАКТНЫХ ДОНОРСКИХ МНС МОЛЕКУЛАХ  
НА ПОВЕРХНОСТИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ КЛЕТОК,

**НЕПРЯМОЕ** РАСПОЗНАВАНИЕ, КОГДА МОЛЕКУЛЫ  
МНС ДОНОРА  
ПРОЦЕССИРУЮТСЯ И ПРЕЗЕНТИРУЮТСЯ  
КАК ПЕПТИДЫ СОБСТВЕННЫМ МНС МОЛЕКУЛАМИ.

**ПОЛУПРЯМОЕ**, КОГДА ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ РЕЦИПИЕНТА  
ПРИБРЕТАЮТ ИНТАКТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МНС-ПЕПТИД  
И ЗАТЕМ СТИМУЛИРУЮТ АГ-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ  
ИММУННЫЙ ОТВЕТ

(A)



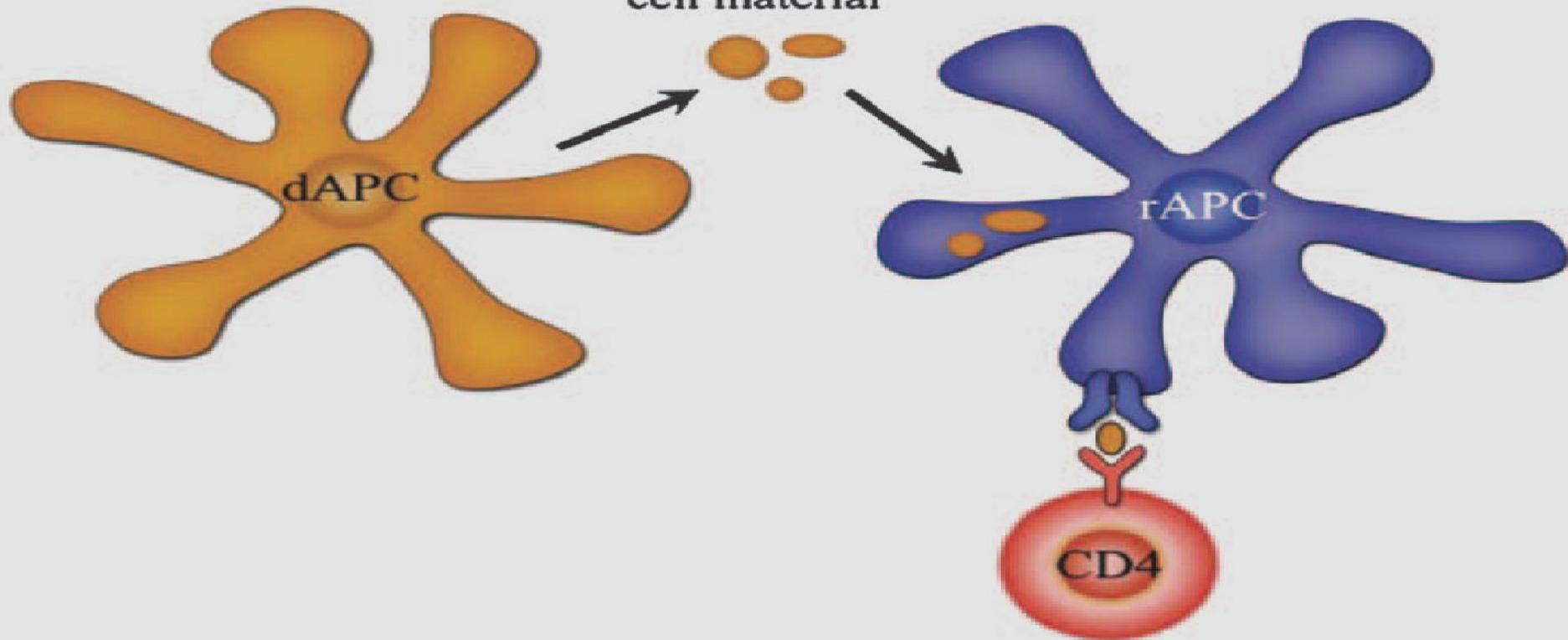
**А. ПРЯМОЙ ПУТЬ**  
РАСПОЗНАВАНИЕ  
ИНТАКТНОГО  
ЧУЖЕРОДНОГО МНС  
НА ДОНОРСКИХ АПК  
ПРИМИРУЕТ CD4 и CD8.

CD4 Т-КЛЕТКИ  
ОКАЗЫВАЮТ ПОМОЩЬ  
ДЛЯ  
ЭФФЕКТОРНОЙ ФУНКЦИИ  
CD8 Т-КЛЕТОК.

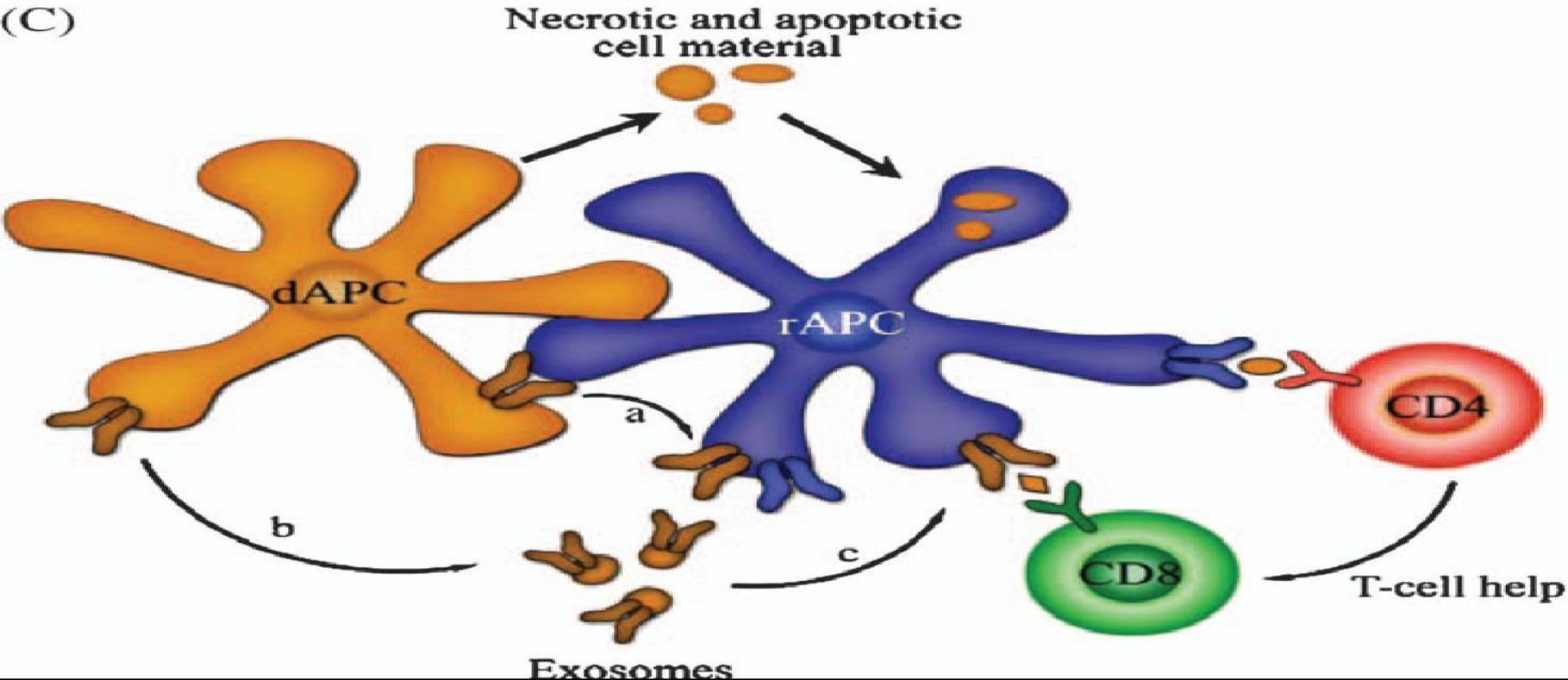
(B. Afzali et al, 2007  
Tissue Antigens)

(B)

Necrotic and apoptotic  
cell material



(B) **НЕПРЯМОЙ ПУТЬ** ВОВЛЕКАЕТСЯ  
ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПЕРЕРАБОТАННЫХ АЛЛОГЕННЫХ МНС  
ИЗ ЧУЖЕРОДНЫХ КЛЕТОК, ПОГИБШИХ ЧЕРЕЗ  
НЕКРОЗ ИЛИ АПОПТОЗ. АПК РЕЦИПИЕНТА ПОДАЮТ  
ПРОЦЕССИРОВАННЫЕ ПЕПТИДЫ В АССОЦИАЦИИ С  
МОЛЕКУЛАМИ МНС КЛАССА II CD4 Т-КЛЕТКАМ



(C). ПОЛУПРЯМОЙ ПУТЬ. ПРИ КОНТАКТЕ АПК  
 ДОНОРА И РЕЦИПИЕНТА ВОЗМОЖЕН ПЕРЕНОС  
 ИНТАКТНЫХ АЛЛО-МНС.

ДОНОРСКИЕ АПК (a) МОГУТ ОСВОБОЖДАТЬ МЕЛКИЕ  
 ВЕЗИКУЛЫ (ЭНДОСОМЫ), СОДЕРЖАЩИЕ ИНТАКТНЫЕ МНС (b),  
 КОТОРЫЕ

СЛИВАЮТСЯ С МЕМБРАНОЙ ДК РЕЦИПИЕНТА (c). АПК РЕЦИПИЕНТА  
 СТИМУЛИРУЮТ CD4 И CD8 ЧЕРЕЗ ПРЯМОЙ И НЕПРЯМОЙ ПУТИ

ЕСЛИ АЛЛОАНТИГЕН ЯВЛЯЕТСЯ АНТИГЕННЫМ  
И ИММУНОГЕННЫМ И РАСПОЗНАЕТСЯ ПО КАКОМУ  
ЛИБО ПУТИ, ТО РАЗВИВАЕТСЯ ЭФФЕКТОРНОЕ ЗВЕНО  
ИММУННОЙ РЕАКЦИИ, ОБОЗНАЧАЕМОЕ  
КАК «АЛЛОГЕННЫЙ ОТВЕТ»

В ОТТОРЖЕНИИ ТРАНСПЛАНТАТА  
ДЕЙСТВУЮТ В СИНЕРГИЗМЕ

**ВРОЖДЕННАЯ И АДАПТИВНАЯ ИММУННАЯ СИСТЕМА:**

1. ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ Т-КЛЕТКИ.
2. АКТИВАЦИЯ ГРАНУЛОЦИТОВ  
ЦИТОКТИНАМИ Th1 ИЛИ Th2.
3. АКТИВАЦИЯ НК КЛЕТОК.
4. ВЫРАБОТКА ЦИТОКИНОВ.
5. ВЫРАБОТКА АЛЛОАНТИТЕЛ.
6. АКТИВАЦИЯ КОМПЛЕМЕНТА.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ  
РЕЦИПИЕНТА ПРОИСХОДИТ  
РАЗРУШЕНИЕ И ОТТОРЖЕНИЕ  
ТРАНСПЛАНТАТА:

СВЕРХОСТРОЕ

(0-3 ДНЯ);

ОСТРОЕ

(3 ДНЯ - 6 МЕСЯЦЕВ)

ХРОНИЧЕСКОЕ

(> 6 МЕСЯЦЕВ)

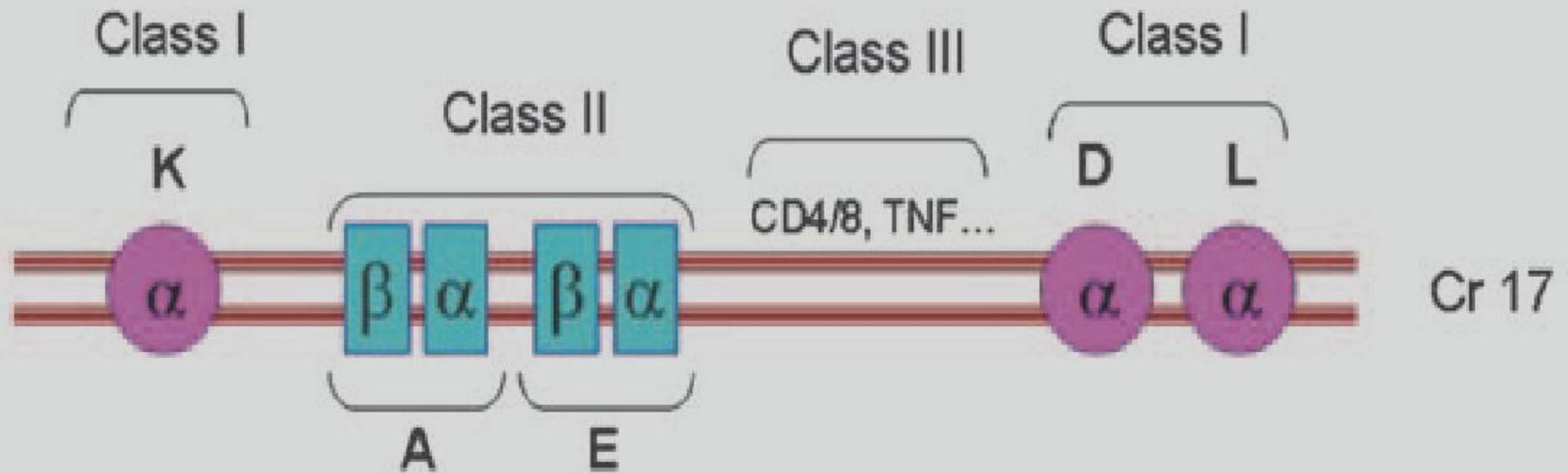
## **ДЕСТРУКЦИЯ ТКАНЕЙ:**

(ИНФИЛЬТРАЦИЯ, АПОПТОЗ, ТРОМБОЗ, УТРАТА ФУНКЦИИ)

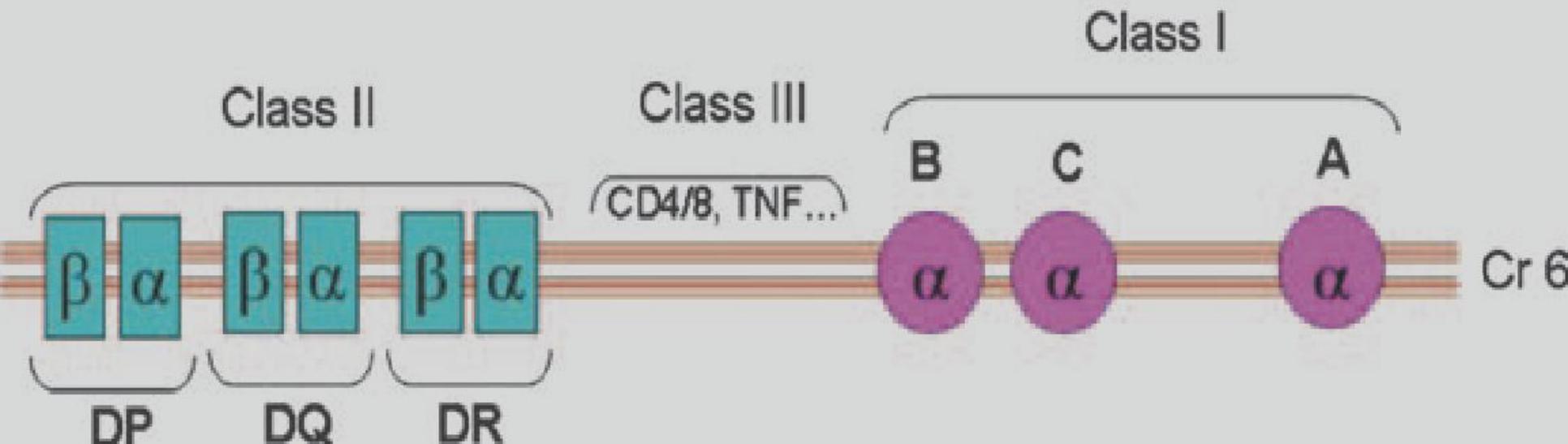
**ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ** ПРЯМАЯ CD4 ИЛИ CD8 Т-КЛЕТКАМИ  
(ПРЯМОЙ ПУТЬ) ПРИ РАСПОЗНАВАНИИ МНС ДОНОРА,  
ОПОСРЕДОВАННАЯ ЧЕРЕЗ МАКРОФАГИ ГЗТ,  
СТИМУЛИРОВАННАЯ CD4 И CD8 Т-КЛЕТКАМИ  
(ПРЯМОЙ И НЕПРЯМОЙ ПУТЬ);  
ОПОСРЕДОВАННАЯ ЦИТОКИНАМИ

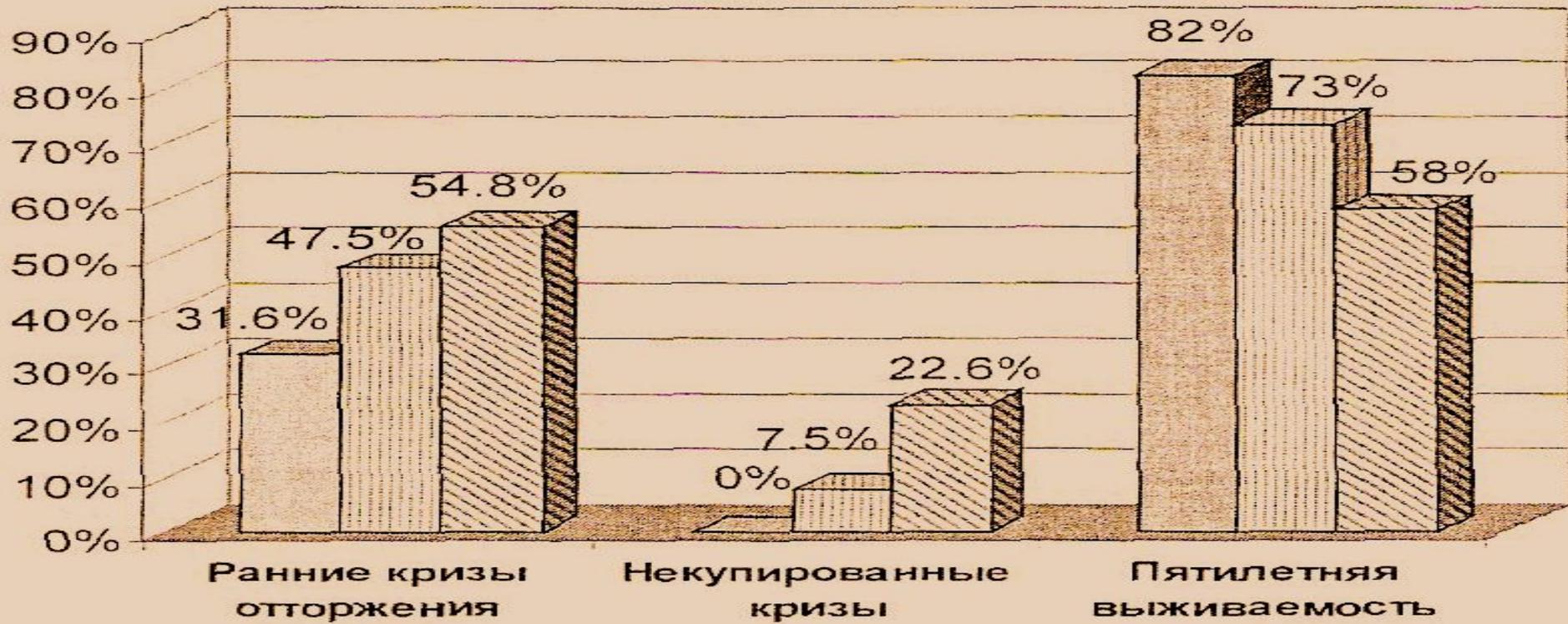
АКТИВАЦИЯ КОМПЛЕМЕНТА И АЗКОЦ  
КЛЕТОК ТРАНСПЛАНТАТА, ОПСОНИЗИРОВАННЫМИ  
АЛЛОАНТИТЕЛАМИ

## MHC complex in mice (H-2)



## MHC complex in humans (HLA)





Группа	Несовместимость по HLA-DRB1	Количество случаев
1. 	0	39
2. 	1	129
3. 	2	56

**ИСХОД ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОВМЕСТИМОСТИ HLA-DRB1 АЛЛЕЛЕЙ**

## **МИНОРНЫЕ АГ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ (mHAg)**

МОГУТ ИГРАТЬ РОЛЬ В ОТТОРЖЕНИИ ПРИ ИДЕНТИЧНОСТИ МНС АГ ДОНОРА И РЕЦИПИЕНТА.

СЧИТАЕТСЯ, ЧТО ЭТО НОРМАЛЬНЫЕ ПОЛИМОРФНЫЕ МОЛЕКУЛЫ, ПЕПТИДЫ КОТОРЫХ СВЯЗЫВАЮТСЯ С МОЛЕКУЛАМИ МНС ХОЗЯИНА И ВЫЗЫВАЮТ ИММУННЫЙ ОТВЕТ.

mHAg ЭКСПРЕССИРУЮТСЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИМИ И ДРУГИМИ КЛЕТКАМИ, ВКЛЮЧАЯ ФИБРОБЛАСТЫ, КЕРАТИНОЦИТЫ, МЕЛАНОЦИТЫ, КОТОРЫЕ ПРИСУТСТВУЮТ В ОРГАНАХ МИШЕНЯХ БТПХ.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФЫ mHAg: HA-1, HA-2, HA-3, HA-8, HB-1, H-Y И ДРУГИЕ.

# ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (CD34<sup>±</sup> КЛЕТКИ)

ИСТОЧНИК: КОСТНЫЙ МОЗГ, ПУПОВИННАЯ КРОВЬ,  
ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ.

ПАТОЛОГИЯ: ТКИД, РАЗНЫЕ ФОРМЫ ЛЕЙКОЗА,  
ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ, ТЯЖЕЛЫЕ АУТОИММУННЫЕ  
БОЛЕЗНИ.

ПОЛНАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ ПО МНС

ИСХОД:

ПРИЖИВЛЕНИЕ (ХИМЕРИЗМ),  
ОТТОРЖЕНИЕ (ХОЗЯИН ПРОТИВ ТРАНСПЛАНТАТА)  
БТИХ,  
ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ЛЕЙКОЗА

**БОЛЕЗНЬ  
ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА  
(БТПХ)**

**ИММУНОПАТОЛОГИЯ,  
ВЫЗВАННАЯ РЕАКЦИЕЙ  
ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ  
КЛЕТОК ДОНОРА ПРОТИВ  
АЛЛОАНТИГЕНОВ РЕЦИПИЕНТА**

**КЛИНИЧЕСКИ ПРОТЕКАЕТ КАК  
«ОСТРАЯ» И «ХРОНИЧЕСКАЯ»**

## **ОСТРАЯ БТПХ (20-50%)**

РАЗВИВАЕТСЯ В СРОКИ ДО 4 НЕДЕЛЬ (7-14 ДНЕЙ)  
ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ.

ПРИЗНАКИ: сыпь, лихорадка, гепатоспленомегалия,  
диарея с кровью, одышка, анемия и другие.

Инфильтрация кожи Т-клетками, поражение сосудов.

Смертность до 70%. (тяжелая форма БТПХ).

ОПОСРЕДУЕТСЯ CD4 И CD8 Т КЛЕТКАМИ ДОНОРА,  
ЦИТОКИНАМИ («ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ»).

ЛЕЧЕНИЕ: ИММУНОСУПРЕССИЯ,

**ОСНОВНЫЕ**

**УСИЛИЯ НА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ОСТРОЙ БТПХ.**

## ХРОНИЧЕСКАЯ БТПХ

□ 100 ДНЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ  
ИЗ ОСТРОЙ  
БТПХ ИЛИ DE NOVO  
(«ВТОРИЧНАЯ БОЛЕЗНЬ»)

ПОРАЖЕНИЯ:

ЛОКАЛЬНЫЕ ИЛИ СИСТЕМНЫЕ ПО ТИПУ  
АУТОИММУННОЙ  
ПАТОЛОГИИ.

ОПОСРЕДУЕТСЯ  
ДОНОРСКИМИ  
Т-КЛЕТКАМИ, ЦИТОКИНАМИ

## **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ БТПХ:**

1. ТЩАТЕЛЬНЫЙ ПОДБОР ПАРЫ ДОНОР-РЕЦИПИЕНТ.
2. УДАЛЕНИЕ ВСЕХ Т-КЛЕТОК ИЗ ТРАНСПЛАНТАТА (Т-КЛЕТКИ «ПАССАЖИРЫ»).
3. ИММУНОСУПРЕССИЯ.

## **В-КЛЕТКИ**

РАСПОЗНАЮТ АНТИГЕН  
ЧЕРЕЗ В-КЛЕТОЧНЫЙ РЕЦЕПТОР  
ИНТЕРНАЛИЗИРУЮТ, ПЕРЕРАБАТЫВАЮТ ДО ПЕПТИДОВ  
И ПРЕДСТАВЛЯЮТ ВМЕСТЕ С МНС Т-КЛЕТКАМ,  
КОТОРЫЕ  
ПОМОГАЮТ В-КЛЕТКАМ  
В ЭФФЕКТОРНОЙ ФУНКЦИИ И  
ПЕРЕКЛЮЧЕНИИ КЛАССА АНТИТЕЛ

# ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ:

1. АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ (6-МЕРКАПТОЭТАНОЛ, АЗАТИОПРИН, МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА И ДРУГИЕ)

2. ИНГИБИТОРЫ АКТИВАЦИИ Т-КЛЕТОК (ЦИКЛОСПОРИН А, ТАКРОЛИМУС – FK 506, СИРОЛИМУС - РАПАМИЦИН)

ИНГИБИРУЮТ Т-КЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЫ.

СОЕДИНЯЮТСЯ С ИММУНОФИЛИНАМИ И ПОДАВЛЯЮТ КАЛЬЦИЙНЕВРИН, БЛОКИРУЯ КАЛЬЦИЕВЫЙ ПУТЬ И АКТИВАЦИЮ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И ДР. ГЕНОВ.

3. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ (КОРТИКОСТЕРОИДЫ)

В 1972 году Ж. Ф. Боррель в Базеле (Швейцария) открыл селективный иммуносупрессант **циклоспорин А**, позволивший проводить эффективную и относительно безопасную профилактику отторжения трансплантатов.

ЦИКЛОСПОРИН А – ДЕКАПЕПТИД  
ИЗ 11 АМИНОКИСЛОТНЫХ  
ОСТАТКОВ.

ПЕРВОНАЧАЛЬНО ВЫДЕЛЕН ИЗ ПОЧВЕННЫХ ГРИБОВ

**РЕВОЛЮЦИОНИЗИРОВАЛ**

**ТРАНСПЛАНТАЦИЮ**

**ОРГАНОВ**