

Лекция

Общие понятия об иммунитете.

Главный комплекс гистосовместимости.

Антигенпредставляющие клетки.

Иммунокомпетентные клетки

Антитела

Понятие о гуморальном и клеточном иммунитете.

Эволюция системы иммунной защиты.



Иммунитёт (лат. *immunitas*) — освобождение, избавление от чего-либо. Иммунитет в биологии и медицине — невосприимчивость, сопротивляемость организма к инфекционным агентам и чужеродным

Иммунитет: краткое определение

Иммунитет (immunity) [лат. *immunis* — свободный, избавленный от чего-либо] — врожденное или приобретенное состояние невосприимчивости организма к различным инфекционным агентам (вирусам, бактериям, грибкам, простейшим, гельминтам и др.) и продуктам их жизнедеятельности, а также к веществам растительного и животного происхождения (напр., ядам), обладающим чужеродными антигенными свойствами. ***Появление и накопление в организме клеток, отличающихся антигенной специфичностью (напр., опухолевых клеток) также вызывает иммунную реакцию.*** Механизмы иммунитета служат составной частью общей системы поддержания гомеостаза организма. ***Иммунная система не только осуществляет защиту организма от разнообразных инфекционных и неинфекционных чужеродных агентов, но и участвует в регуляции функциональной, пролиферативной и репаративной активности клеток разных органов и систем организма.*** Иммунитет обеспечивается многочисленными клеточными и гуморальными факторами и обуславливает постоянство и целостность внутренней среды организма в течение всего периода жизни.

Различают видовой, приобретенный (адаптивный), активный, пассивный и др. виды иммунитета.

Все болезни	730,5	743,7	780,0	796,9	793,9	799,4
из них:	2000 г	2005 г	2010	2011	2012	2013
некоторые инфекционные и паразитарные болезни	44,3	37,3	32,8	32,4	32,1	30,9
Новообразования	8,4	9,5	10,8	11,1	11,6	11,4
болезни крови, кроветворных органов						
и нарушения, вовлекающие иммунный механизм	3,8	4,5	4,9	4,7	4,7	4,7
болезни эндокринной системы, и						

Первичные иммунодефицитные состояния относятся к группе тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных нарушением одного или нескольких иммунных механизмов защиты. Развиваются в раннем детском возрасте и проявляются повышенной склонностью к инфекционным заболеваниям.

Описано более 100 форм первичных ИДС.

Частота встречаемости первичных иммунодефицитов в среднем составляет от 1:10000 человек.

Ранняя диагностика и адекватная терапия ПИДС позволяет достичь стабильного общего состояния больных при большинстве этих заболеваний.

Однако в связи с низкой настороженностью педиатров и врачей общей практики по отношению к первичным иммунодефицитам, отмечается неоправданно высокая инвалидизация и смертность пациентов с первичными ИДС, вызванная инфекционными и другими осложнениями.

Нобелевская премия 1960 г.



Ф. Макфарлейн Бёрнет (Burnet)
(1899 – 1985)
Селекционно-клональная
теория иммунитета

В книге "Целостность организма и иммунитет" М. Бернет (1964) впервые определил иммунитет как ту реакцию организма, которая направлена на поддержание генетической стабильности соматических клеток организма.

NB! иммунная реакция развивается не только на экзогенный чужеродный материал, но и на мутационно измененные собственные клетки

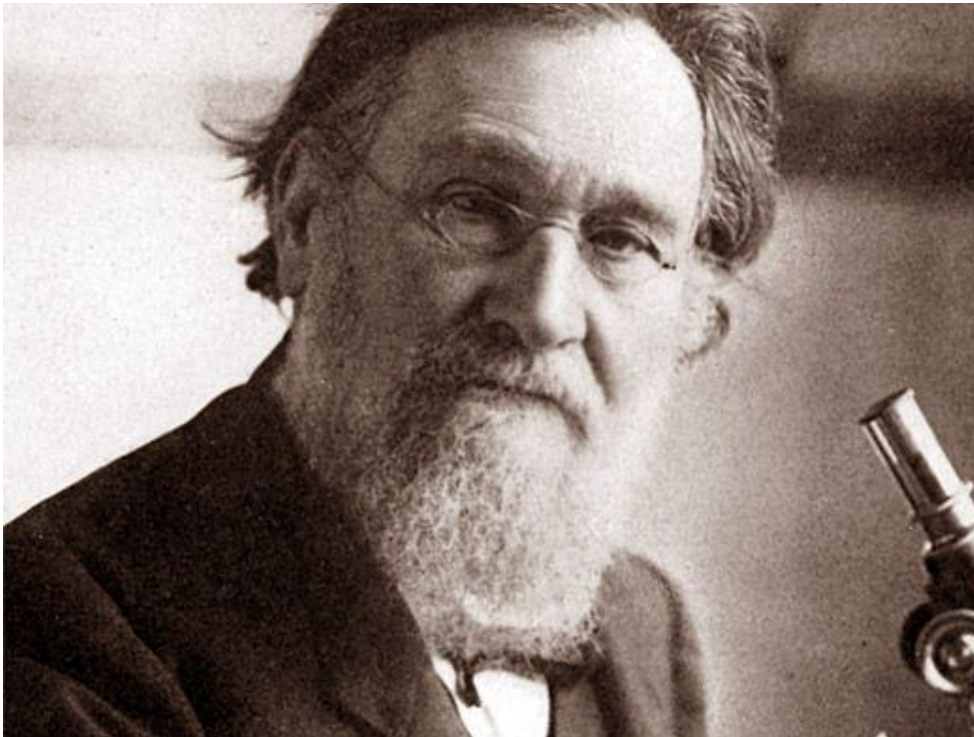
Неспецифические факторы защиты

Противоинфекционную защиту осуществляют:

- 1) кожа и слизистые оболочки;
- 2) **лимфатические узлы**;
- 3) лизоцим и другие ферменты полости рта и ЖКТ;
- 4) нормальная микрофлора;
- 5) **воспаление**;
- 6) **фагоцитирующие клетки**;
- 7) **естественные киллеры**;
- 8) система комплемента;
- 9) интерфероны.

Фагоцитоз – открыт канадским врачом Уильямом Ослером. Детально изучен И. И. Мечниковым в опытах на кишечнополостных и иглокожих (морские звезды и дафнии) с помощью введения инородных тел. Обнаружил т.н. «амебоидные фагоциты», фагоцитирующие бактерии, вирусы, споры грибков, инородные тела (1882 год)

В 1908 году, он был награжден Нобелевской премией за вклад в развитие биологических наук.

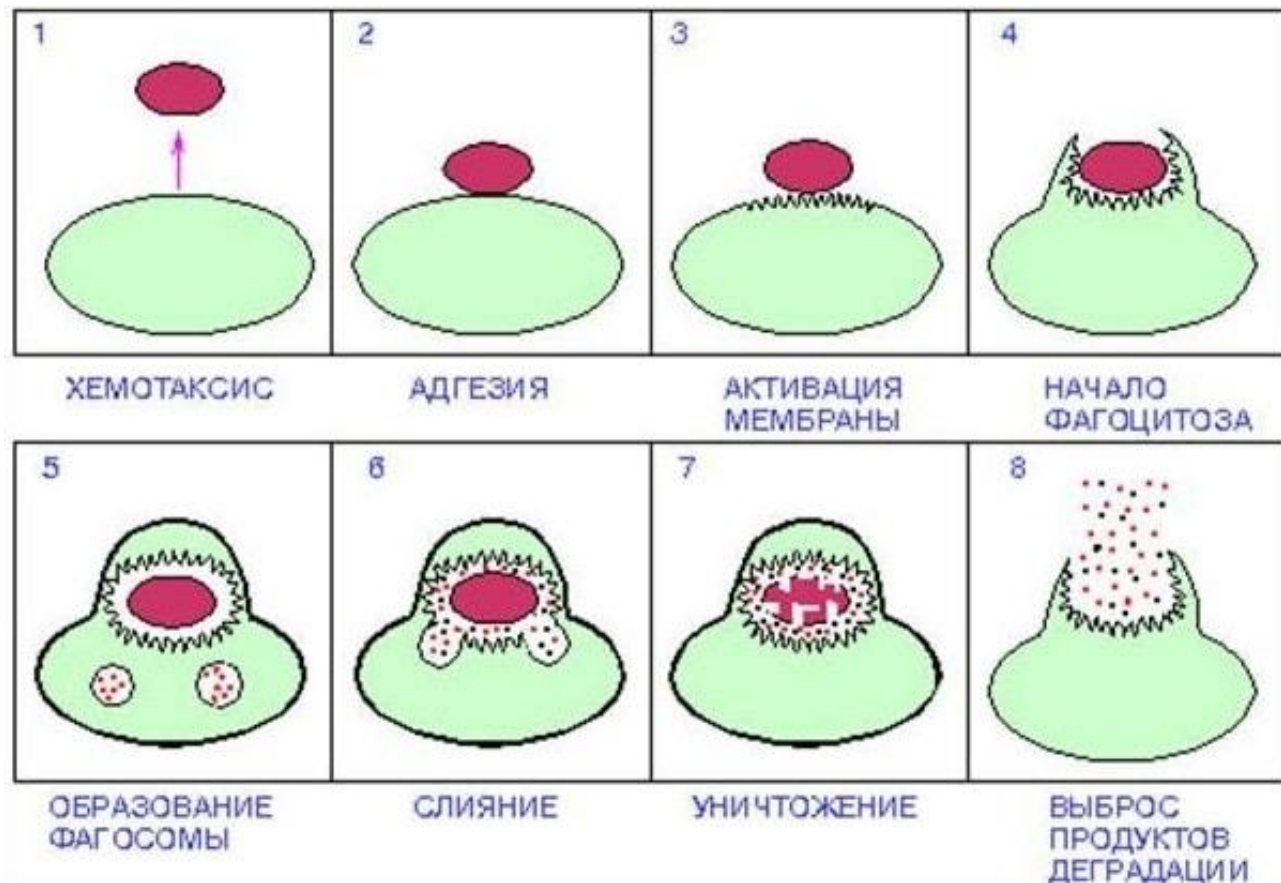


NB! Это неспецифическая защита!

Воспаление – защитная функция организма. Оно ограничивает очаг инфекции на месте входных ворот.

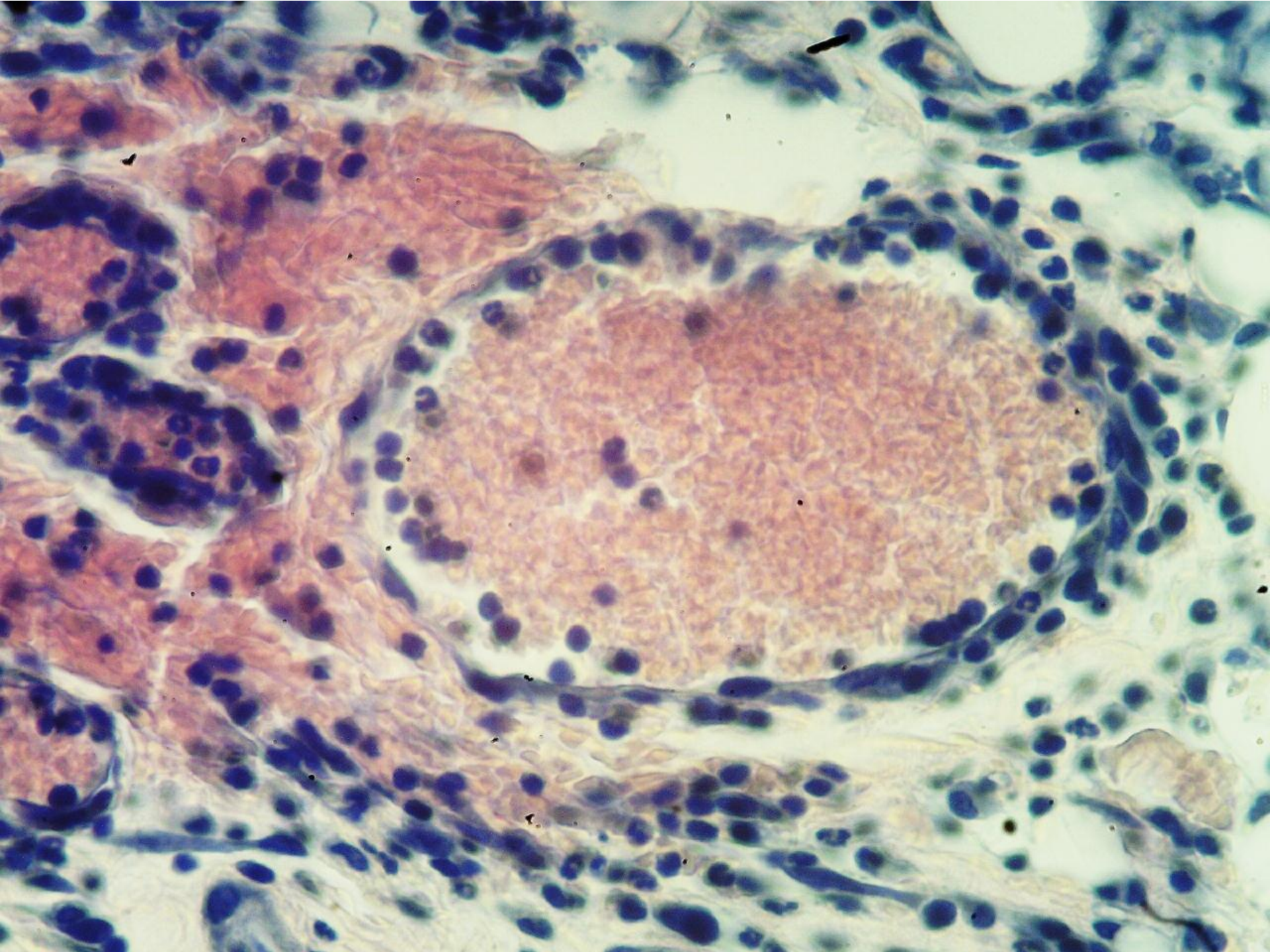
Ведущим звеном в развитии воспаления является фагоцитоз.

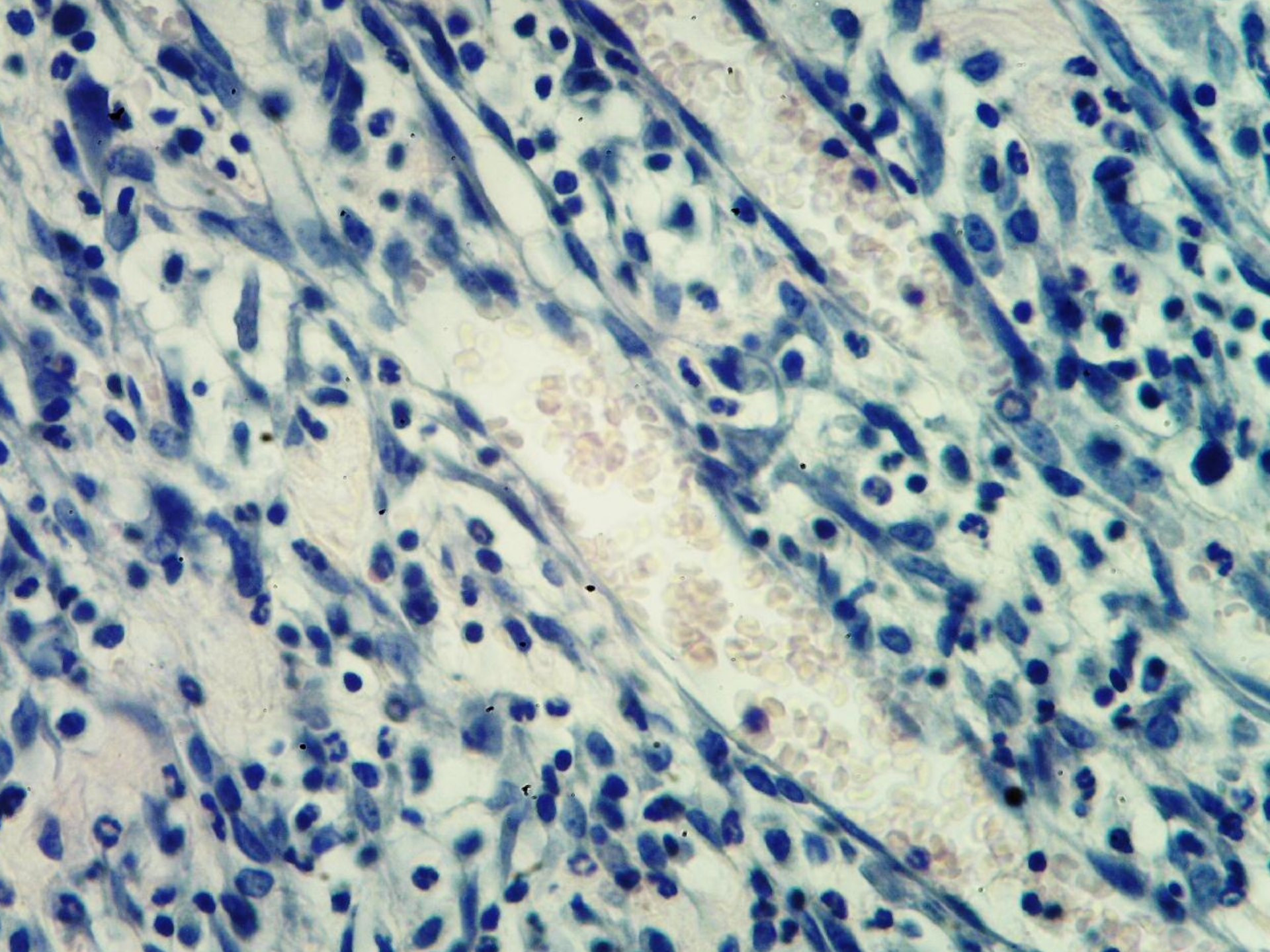
Завершенный фагоцитоз – защитная функция организма



ВВ! Если отсутствуют последние две стадии, то это незавершенный фагоцитоз. При этом процесс теряет защитную функцию, бактерии внутри макрофагов разносятся по организму.

ВВ! Роль комплекса Гольджи – образование лизосом! И не только!!!





Комплекс Гольджи

Обнаружен в 1898 году К. Гольджи



Местонахождение: клетки растений и животных

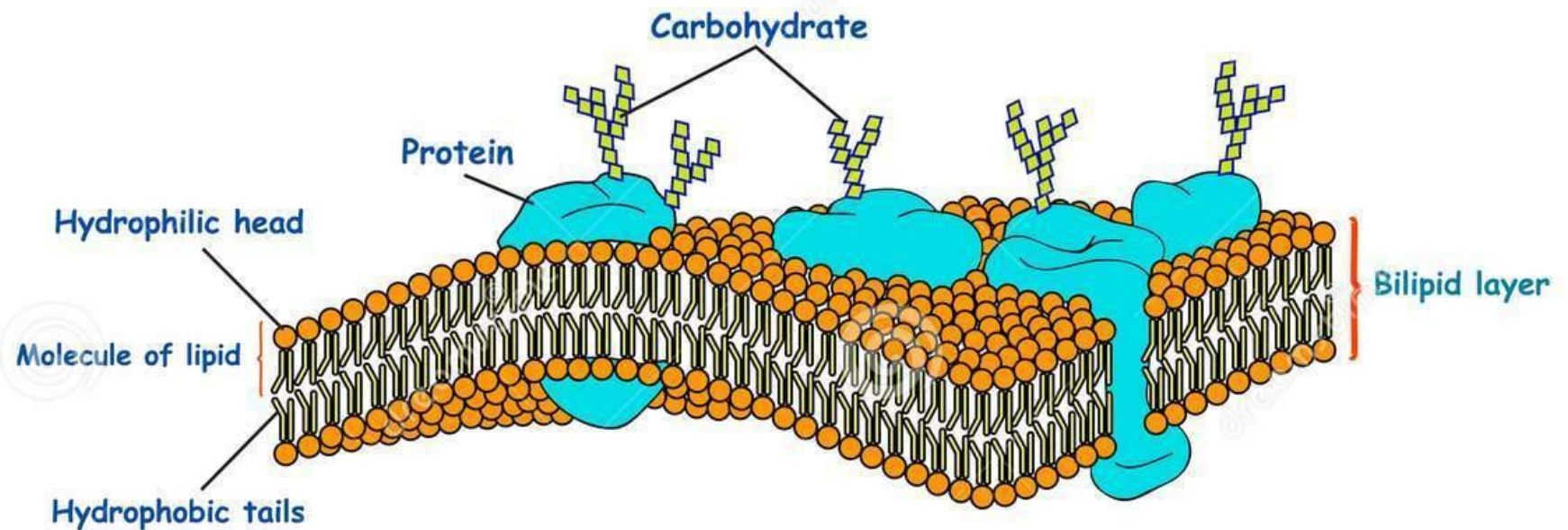
Функции:

- Накопление, «упаковка», выведение органических веществ продуктов секреции
- Синтез полисахаридов и липидов
- Образование мембранного материала для плазмалеммы клетки
- Образование лизосом

Белки, фосфолипиды, гликолипиды, липопротеины и ГЛИКОПРОТЕИНЫ

Где в клетке образуются
ГЛИКОПРОТЕИНЫ?

The structure of the cell membrane



Гликопротеины – сложные белки, содержащие, помимо простого белка или пептида, группу гетероолигосахаридов. В настоящее время их принято называть гликоконъюгатами. В состав гликоконъюгата входит углеводный компонент (гликановая фракция), ковалентно связанный с неуглеводной частью (агликановая фракция), представленной белком, пептидом, аминокислотой или липидом.

К типичным гликопротеинам относят большинство **белковых гормонов**, секретируемые в жидкие среды организма вещества, **мембранные сложные белки**, все **антитела (иммуноглобулины)**, белки плазмы крови, молока, **овальбумин**, **интерфероны**, **факторы комплемента**, **группы крови**, **рецепторные белки** и др. Из этого далеко не полного перечня гликопротеинов видно, что все они

выполняют **специфические функции**: обеспечивают клеточную адгезию, молекулярное и клеточное узнавание, антигенную активность опухолевых клеток, оказывают защитное и гормональное, а также антивирусное действие.

Главный комплекс гистосовместимости, ГКГ - протяженный участок генома, локализованный у человека в VI хромосоме, в котором сосредоточены многочисленные гены, продукты которых выполняют функции, связанные с ИММУННЫМ ОТВЕТОМ.

Главный комплекс гистосовместимости включает несколько классов генов:
гены класса I, которые кодируют трансплантационные антигены (антигены, молекулы ГКГ 1 класса),
гены класса II, кодирующие белки, локализованные на поверхности В- и Т-лимфоцитов (антигены, молекулы ГКГ 2 класса);
гены класса III, которые кодируют белки комплемента.

У человека главный комплекс гистосовместимости обозначается как локус HLA. За открытие главного комплекса гистосовместимости нобелевскую премию за 1980 г. получили Барух Бенасерраф, Жан Доссе и Джордж Снелл.



антигены, молекулы ГКГ 1 класса

На плазмолемме **ВСЕХ** ядросодержащих клеток и тромбоцитов

представляют собой гетеродимер, состоящий из одной тяжелой альфа-цепи (45 кДа), нековалентно связанной с однодоменным бета2-микроглобулином (12 кДа), который встречается также в свободной форме в сыворотке крови

Производится **САМОЙ** соматической клеткой

антигены, молекулы ГКГ 2 класса

На плазмолемме **ТОЛЬКО** ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ клеток и клеток, принимающих **НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ** участие в формировании иммунного ответа.

являются гетеродимерными белками, состоящими из тяжелой альфа-цепи (33 кДа) и легкой бета-цепи (26 кДа)

Производится **САМОЙ** иммунокомпетентной клеткой

NB!!! Сходство строения молекул ГКГ с антителами!!!

NB!!! Роль ГрЭПС и комплекса Гольджи!!! Степень их развития в связи с выполняемой функцией!!!

Тип клеток	HLA комплекс человека	
	Класс I	Класс II
В-клетки	+	+
Т-клетки	+	(+)
Тимоциты	+	(+)
Макрофаги	+	+
Гранулоциты	+	-
Ретикулоциты	+	.
Эритроциты	-	-
Тромбоциты	+	-
Фибробласты	+	-
Эпителиальные клетки	+	+
Эпидермальные клетки	+	+
Печень	+	-
Почка	+	-
Сердечная мышца	+	-
Скелетная мышца	+	-
Мозг	(+)	.
Плацента	+	.
Сперматозоиды	+	+
Яйцеклетки	.	.
Трофобласт	(+)	.
Бластоциты	.	.
Эмбриональная ткань	+	.

Основное свойство молекул I класса - связывание пептидов (антигенов) и представление их в иммуногенной форме для T-клеток - зависит от доменов альфа1 и альфа2. Эти домены имеют значительные альфа-спиральные участки, которые при взаимодействии между собой образуют удлиненную полость (щель), служащую местом связывания процессированного антигена . Образовавшийся комплекс антигена с альфа1- и альфа2-доменами и определяет его иммуногенность и возможность взаимодействовать с антигенраспознающими рецепторами T-клеток .

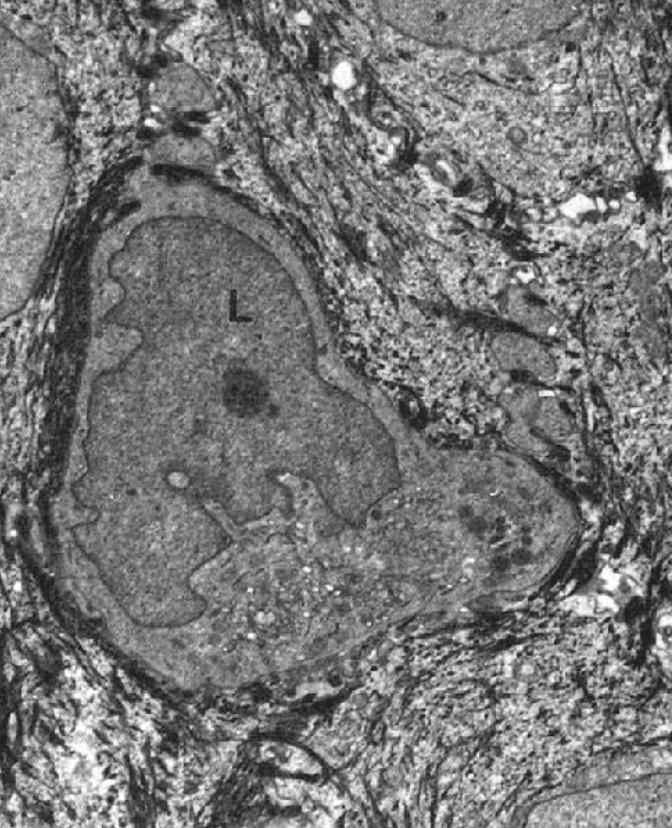
NB!!! Система «свой-чужой»

Важнейшая функция антигенов МНС (HLA) класса II - обеспечение взаимодействия между T-лимфоцитами и макрофагами в процессе иммунного ответа. T-хелперы распознают чужеродный антиген лишь после его переработки макрофагами , соединения с антигенами HLA класса II и появления этого комплекса на поверхности макрофага.

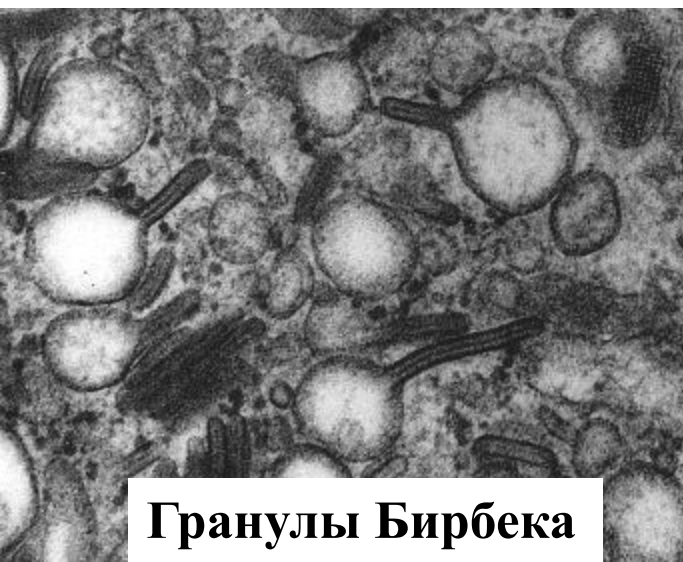
Антигенпредставляющие клетки: макрофаги, дендритные клетки и В-клетки.

Функции - способны усваивать антиген и представлять его в иммуногенной форме (в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости) на своей поверхности для распознавания.

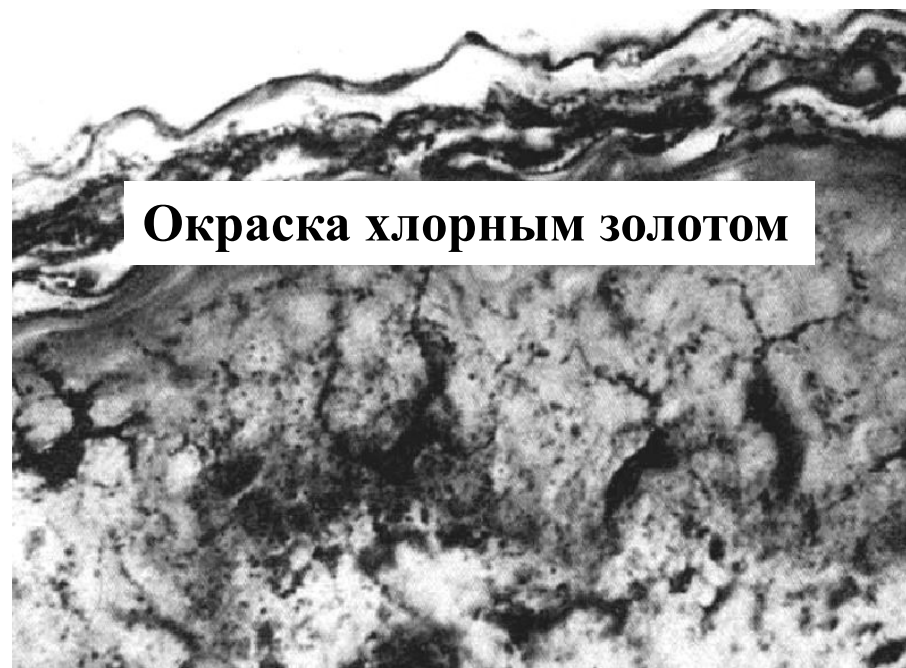
Антигенпрезентирующие клетки **локализованы** преимущественно в коже, лимфатических узлах , селезенке , эпителиальном и субэпитеальном слоях большинства слизистых оболочек и в тимусе . **То есть на местах наиболее возможного попадания антигена в организм и/или на путях распространения антигенного материала в организме.**



клетки Лангерганса кожи и других плоскоэпителиальных покровов тела: после фагоцитоза мигрируют в виде "вуалевидных" клеток (с характерными, напоминающими теннисные ракетки гранулами Бирбека в цитоплазме) по афф. лимфатическим сосудам в пара-кортикальные области лимфоузлов. Там они взаимодействуют с многочисленными Т-клетками и представляют собой уже интердигитирующие (переплетенные) клетки (ИДК). Такая миграция обеспечивает доставку антигенов из кожи и слизистых оболочек к Т-хелперам лимфоузлов. NB! экспрессия молекул МНС класса II - презентация антигена Т-хелперам.

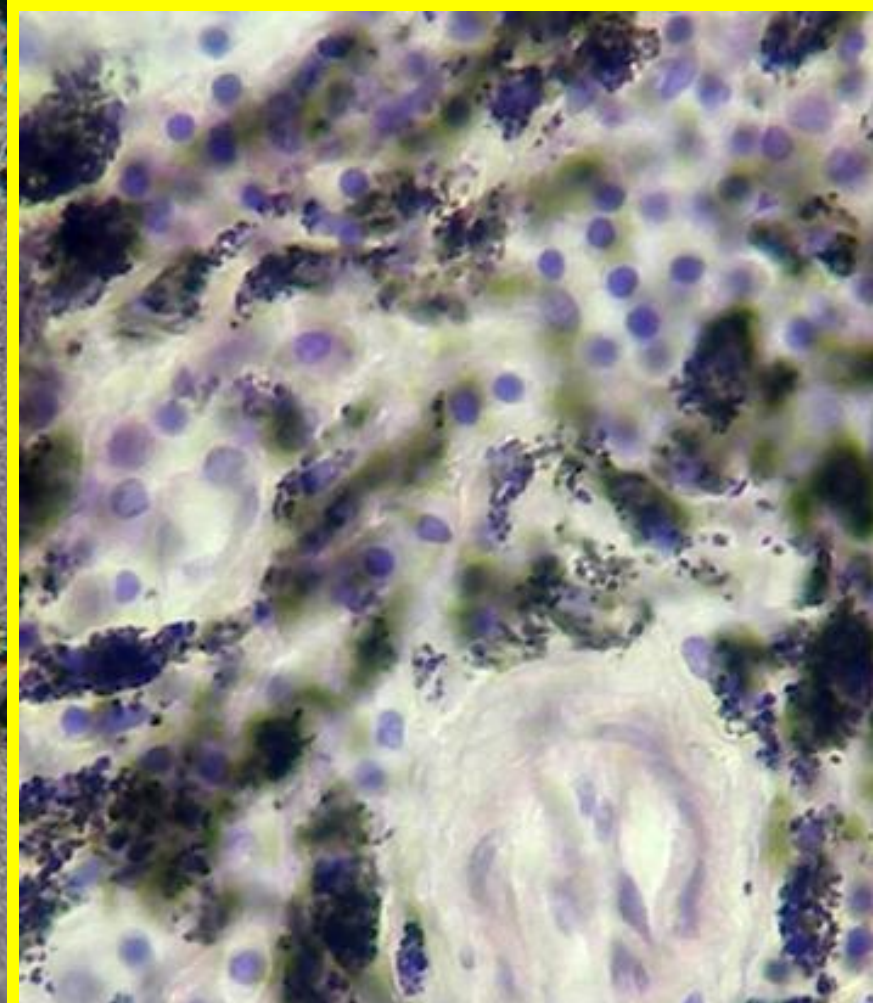
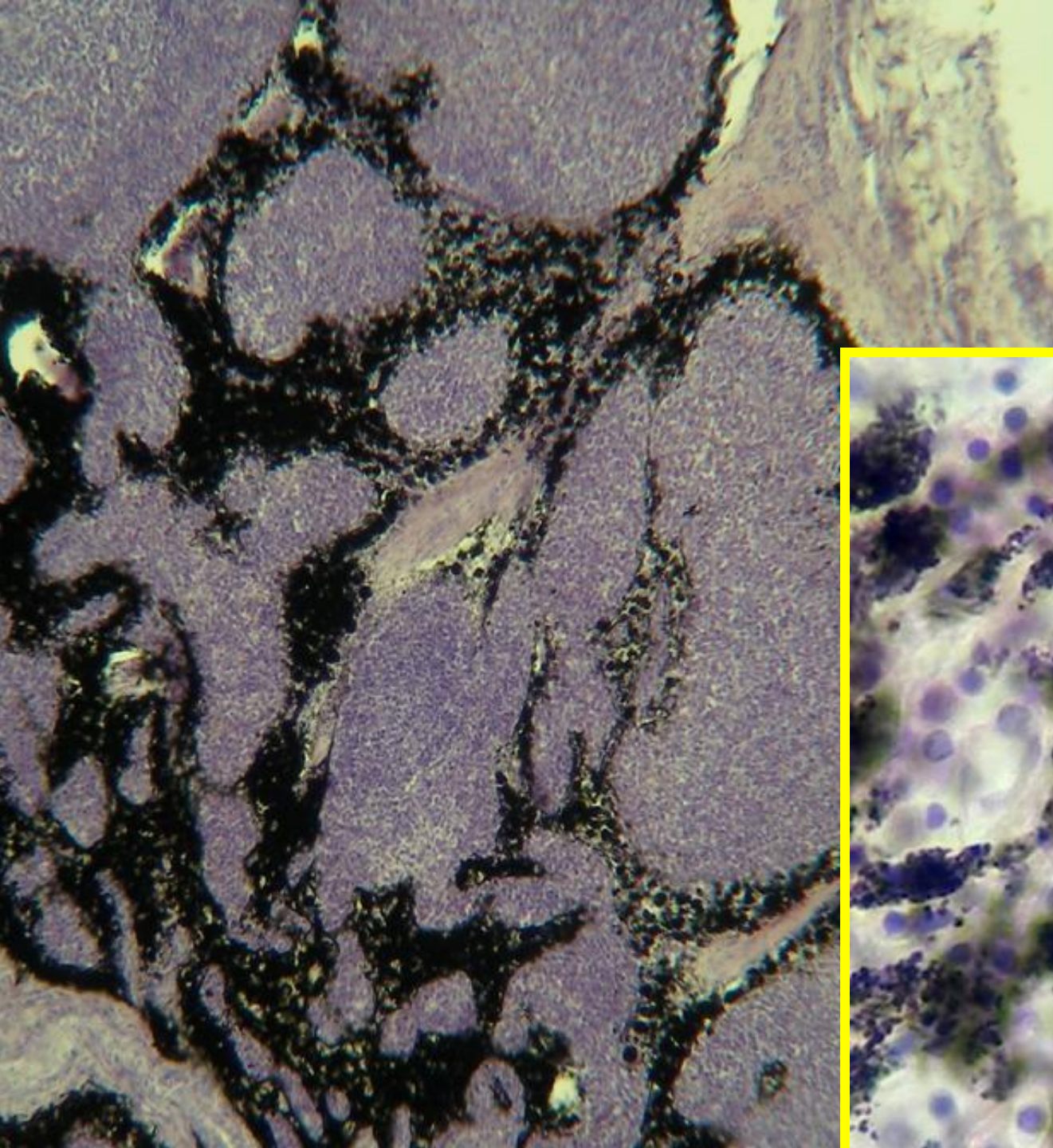


Гранулы Бирбека



Окраска хлорным золотом

Срез
лимфатического
узла. Фагоцитоз
туши макрофагами
ретикулярной ткани
синусов



Фолликулярные дендритные клетки (ФДК) - презентируют антигены В-клеткам. Локализация - содержатся в первичных фолликулах и вторичных фолликулах В-клеточных областей лимфоузлов, селезенки и лимфоидной ткани слизистых оболочек .

Прочно соединяясь десмосомами отростков и образуя стабильную сеть, они не мигрируют из мест своего расположения. ФДК не экспрессируют белки МНС класса II, но связывают антигены посредством рецепторов к компонентам комплемента (CD21 и CD35), ассоциированными в данном случае с иммунными комплексами . Кроме того, ФДК экспрессируют рецепторы для Fc иммуноглобулинов .

Дендритные клетки центров размножения - в центрах размножения вторичных В-клеточных фолликулов. В отличие от ФДК, экспрессируют белки МНС класса II и способны к миграции. В центре размножения они взаимодействуют с Т-клетками .

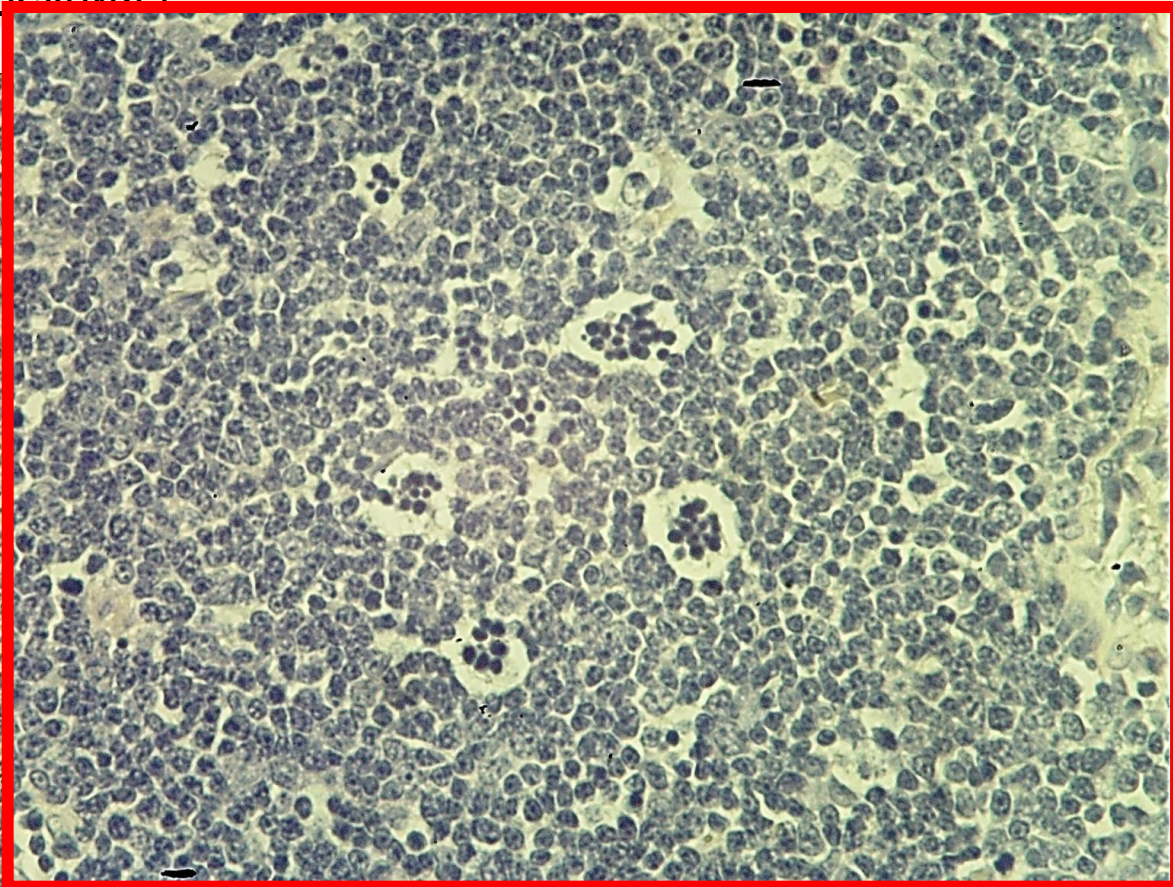
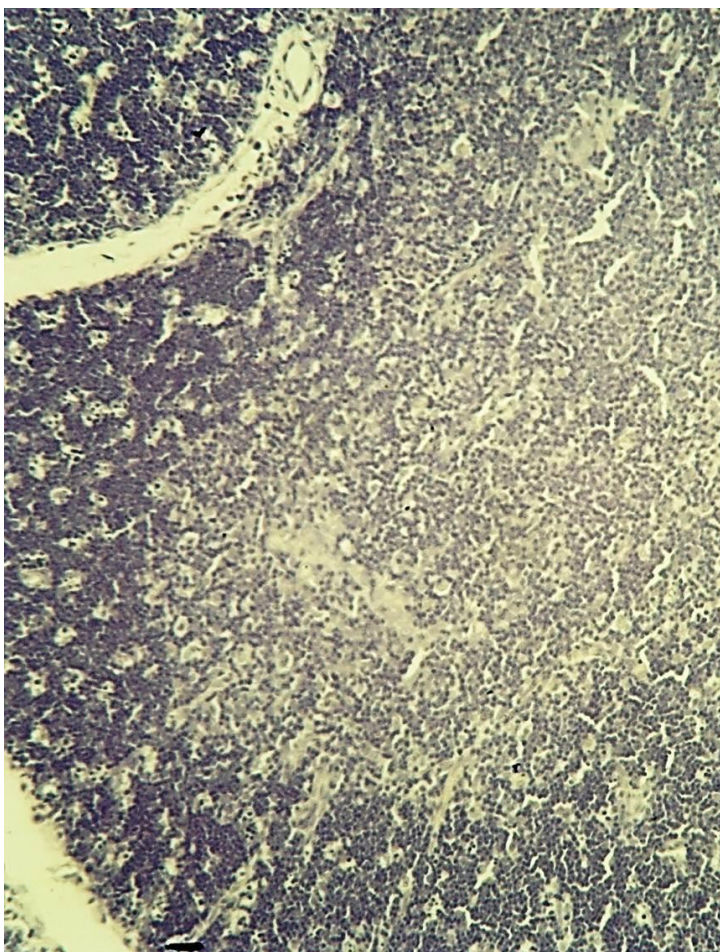


**Фолликулярные дендритные клетки
(ФДК)**

This histological image shows a section of a lymph node. The field is dominated by a dense population of small, dark-staining cells, which are the follicular dendritic cells (FDC) and dendritic cells of the germinal center. The cells are arranged in a somewhat organized pattern, with some larger, more prominent cells interspersed among the smaller ones. The overall appearance is that of a highly cellular, structured tissue.

**Дендритные клетки
центров
размножения**

АПК в тимусе - также как и в лимфоузлах – интердигитирующие клетки. Особенно много в мозговой зоне тимуса. В этом органе, которому принадлежит основная роль в размножении и созревании Т-клеток. ИДК ответственны за устранение Т-клеток, реагирующих на собственные антигены организма (отрицательная селекция)



Большая часть АПК образуется в костном мозге !!! (доказательство: спустя 100 суток после трансплантации костного мозга все клетки Лангерганса в коже реципиента имеют донорское происхождение). Это **МОНОЦИТЫ**, превращающиеся в тканях в клетки макрофагальной системы.

NB! Моноциты, активированные in vitro гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и интерлейкином-4, теряют способность к фагоцитозу и превращаются в АПК, приобретая морфологию дендритных клеток, и начинают экспрессировать белки МНС класса II. Относительно ФДК первичных и вторичных лимфоидных фолликулов предполагается, что они имеют мезенхимное, а не костномозговое происхождение.

Классические В-лимфоциты обильно экспрессируют молекулы МНС класса II (особенно после активации) и способны, следовательно, расщеплять и представлять специфические антигены активированным Т-клеткам.

Не относящиеся к иммунной системе клетки организма в норме не экспрессируют белков МНС класса II, но при индукции цитокинами, такими как интерферон-гамма и фактор некроза опухолей-альфа, некоторые типы соматических клеток, например, **кератиноциты, тироциты и эндотелиоциты** способны синтезировать продукты МНС класса II и презентировать антигены. Индукция этой "неуместной" экспрессии, вероятно, представляет собой элемент патогенеза аутоиммунных заболеваний и хронических воспалительных процессов.

Иммунокомпетентные клетки - Т- и В-лимфоциты.

Т-лимфоциты возникают в эмбриональном тимусе. В постэмбриональном периоде после созревания Т-лимфоциты расселяются в Т-зонах периферической лимфоидной ткани. После стимуляции (активации) определенным антигеном Т-лимфоциты преобразовываются в большие трансформированные Т-лимфоциты, из которых затем возникает исполнительное звено Т-клеток.

Т-клетки участвуют в:

- 1) клеточном иммунитете;
- 2) регулировании активности В-клеток;
- 3) гиперчувствительности замедленного (IV) типа.

Субпопуляции Т-лимфоцитов:

1) **Т-хелперы.** Запрограммированы индуцировать размножение и дифференцировку клеток других типов. Они индуцируют секрецию антител В-лимфоцитами и стимулируют моноциты, тучные клетки и предшественники Т-киллеров к участию в клеточных иммунных реакциях. Эта субпопуляция активируется антигенами, ассоциируемыми с продуктами генов МНС класса II – молекулами класса II, представленными преимущественно на поверхности В-клеток и макрофагов;

2) **супрессорные Т-клетки.** Генетически запрограммированы для супрессорной активности, отвечают преимущественно на продукты генов МНС класса I. Они связывают антиген и секретируют факторы, инактивирующие Т-хелперы;

3) **Т-киллеры.** Узнают антиген в комплексе с собственными МНС-молекулами класса I. Они секретируют цитотоксические лимфокины.

Основная функция В-лимфоцитов заключается в том, что в ответ на антиген они способны размножаться и дифференцироваться в плазматические клетки, продуцирующие антитела. В-лимфоциты разделяют на две субпопуляции: **В1** и **В2**.

В1-лимфоциты проходят первичную дифференцировку в пейеровых бляшках, затем обнаруживаются на поверхности серозных полостей. ***В ходе гуморального иммунного ответа способны превращаться в плазмоциты, которые синтезируют только IgM. Для их превращения не всегда нужны Т-хелперы.***

В2-лимфоциты проходят дифференцировку в костном мозге, затем в красной пульпе селезенки и лимфоузлах. Их превращение в плазмоциты идет с участием Т-хелперов. Такие плазмоциты способны синтезировать все классы Ig человека.

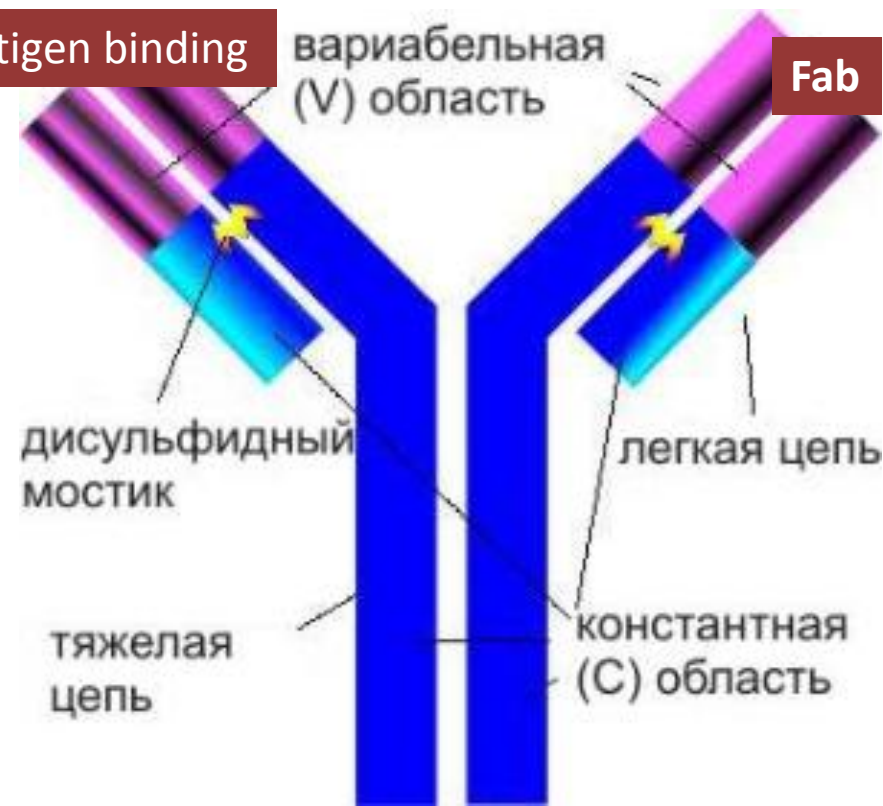
В-клетки памяти – долгоживущие В-лимфоциты, произошедшие из зрелых В-клеток в результате стимуляции антигеном при участии Т-лимфоцитов. При повторной стимуляции антигеном эти клетки активируются гораздо легче, чем исходные В-клетки. Они обеспечивают (при участии Т-клеток) быстрый синтез большого количества антител при повторном проникновении антигена в организм.

Антитела (иммуноглобулины) – это белки, которые синтезируются плазмócитами вследствие каскада иммунологических реакций под влиянием антигена и специфически с ним реагируют. Они состоят из полипептидных цепей. В молекуле иммуноглобулина различают четыре структуры:

- 1) **первичную** – это последовательность определенных аминокислот. Она строится из нуклеотидных триплетов, генетически детерминируется и определяет основные последующие структурные особенности;
- 2) **вторичную** (определяется конформацией полипептидных цепей);
- 3) **третичную** (определяет характер расположения отдельных участков цепи, создающих пространственную картину);
- 4) **четвертичную**. Из четырех полипептидных цепей возникает биологически активный комплекс. Цепи попарно имеют одинаковую структуру.

Большинство молекул иммуноглобулинов составлено из двух тяжелых (H) цепей и двух легких (L) цепей, соединенных дисульфидными связями. Легкие цепи состоят или из двух k-цепей, или из двух l-цепей. Тяжелые цепи могут быть одного из пяти классов (IgA, IgG, IgM, IgD и IgE).

Fab Fragment antigen binding



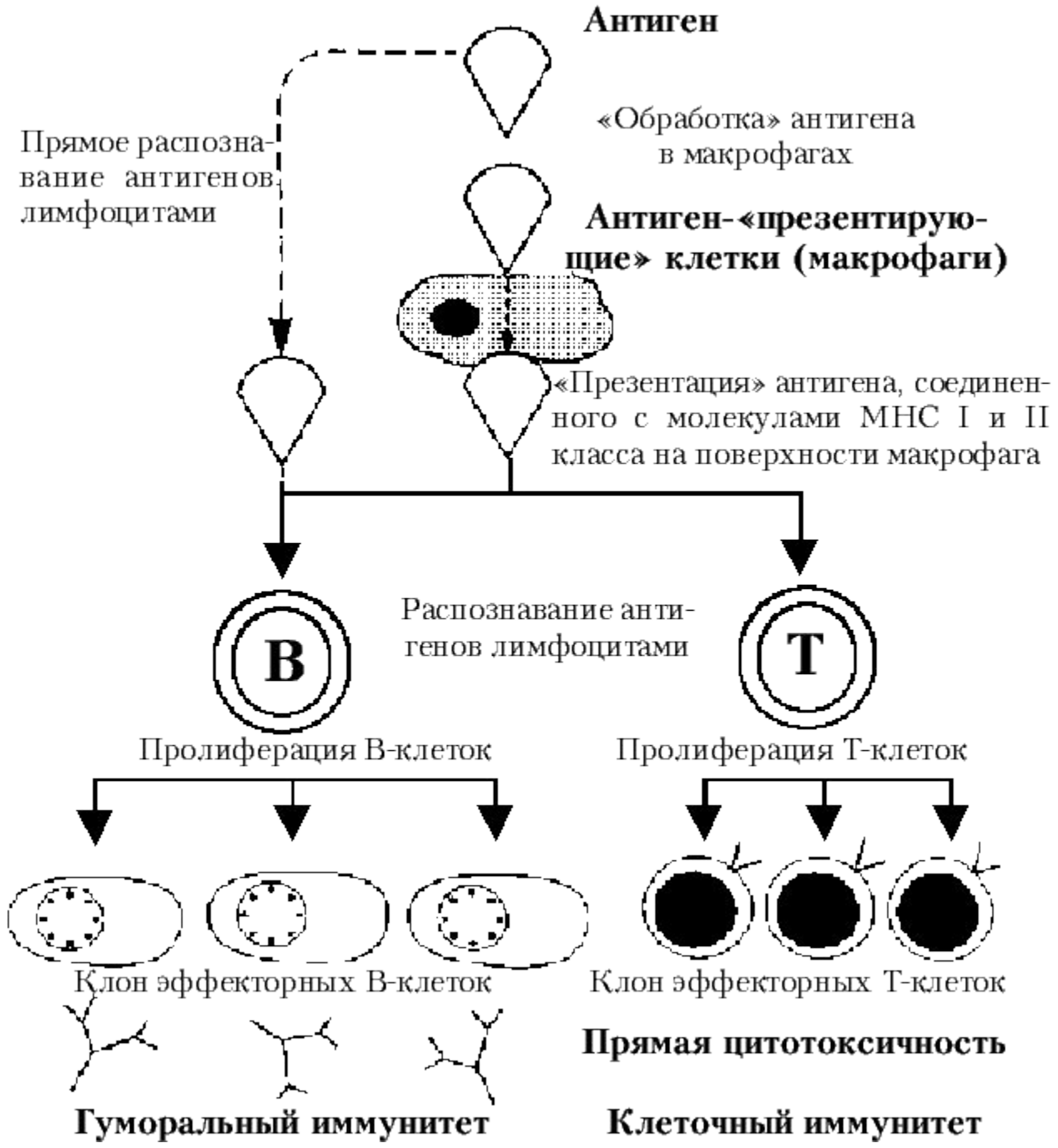
Fc fragment crystallizable region

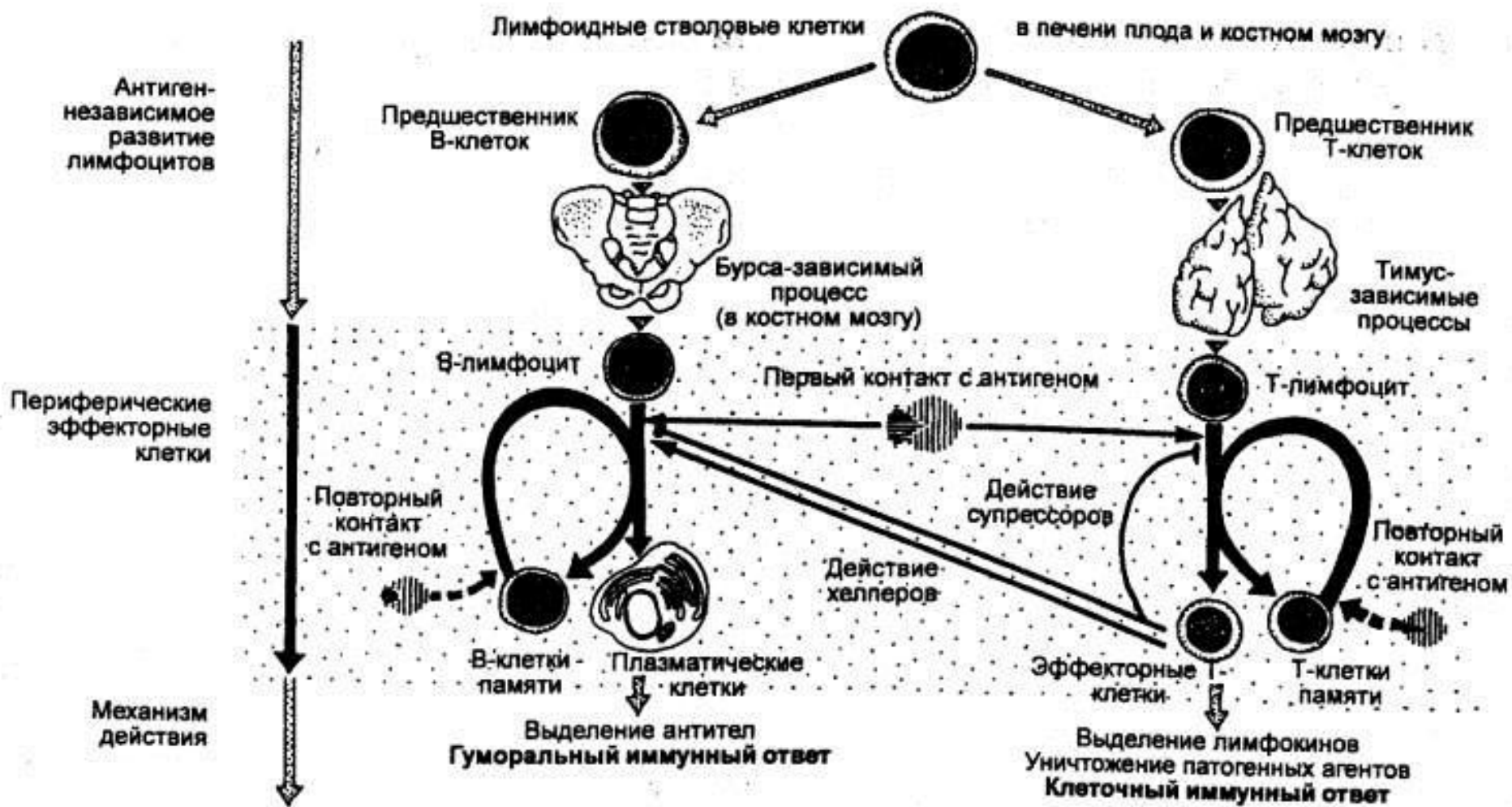
Каждая цепь имеет два участка:

1) постоянный. Остается постоянным в последовательности аминокислот и антигенности в пределах данного класса иммуноглобулинов;

2) переменный. Характеризуется большой непостоянностью последовательности аминокислот; в этой части цепи

происходит реакция соединения с антигеном.





Таким образом, иммунная система осуществляет защиту организма от проникновения в организм генетически чужеродных тел: микроорганизмов, вирусов, чужих клеток, инородных тел. Ее действие основано на способности отличать собственные структуры от генетически чужеродных, элиминируя их.

В эволюции сформировалось три главных формы иммунного ответа:

- 1) **фагоцитоз** - или неспецифическое уничтожение генетически чужеродного материала;
- 2) **клеточный иммунитет**, основанный на специфическом распознавании и уничтожении такого материала Т-лимфоцитами
- 3) **гуморальный иммунитет**, осуществляемый путем образования потомками В-лимфоцитов, так называемыми, плазматическими клетками иммуноглобулинов и связывания ими чужеродных антигенов

NB!

Три формы иммунного ответа были сформированы в три этапа!

В эволюции выделяют три этапа формирования иммунного ответа:

I этап - квазииммунное (лат. квази - наподобие, как бы) распознавание организмом своих и чужеродных клеток. Этот тип реакции наблюдается от кишечнополостных до млекопитающих. Эта реакция не связана с выработкой иммунных тел, и при этом не формируется иммунной памяти, то есть еще не происходит усиления иммунной реакции на повторное проникновение чужеродного материала.

II этап - примитивный клеточный иммунитет обнаружен у кольчатых червей и иглокожих. Он обеспечивается целомоцитами - клетками вторичной полости тела, способными уничтожать чужеродный материал. На этом этапе появляется иммунологическая память.

III этап - система интегрированного клеточного и гуморального иммунитета. Для нее характерны специфические гуморальные и клеточные реакции на чужеродные тела. Характерно наличие лимфоидных органов иммунитета, образование антител. Такого типа иммунная система не характерна для беспозвоночных.

А как же быть с

1960 г.

ЭТИМ?



Ф. Макфарлейн Бёрнет (Burnet)
(1899 – 1985)
Селекционно-клональная
теория иммунитета

В книге "Целостность организма и иммунитет" М. Бёрнет (1964) впервые определил иммунитет как ту реакцию организма, которая направлена на поддержание генетической стабильности соматических клеток организма.

NB! иммунная реакция развивается не только на экзогенный чужеродный материал, но и на мутационно измененные собственные клетки

Спонтанный мутационный процесс в соматических клетках представляет собой неизбежное следствие многоклеточности. Отсюда следует, что чем больше соматических клеток у тех или иных филогенетически отличающихся форм жизни, тем больше вероятность генетических нарушений этих клеток и тем эффективнее должен быть контроль за мутационным потоком (не только во взрослом организме, но и в развивающемся...).

Принимая определение М.Бернета, следует признать, что иммунитет, взявший на себя функцию контроля за генетической целостностью организма и совершенствуясь на пути своего становления, обеспечил прогресс в мире животных по линии увеличения абсолютного количества соматических клеток эволюционно развивающихся форм жизни.

Таким образом, эволюцию специфического иммунитета следует рассматривать не столько как самостоятельное явление исторического развития, сколько как процесс, обеспечивший морфо-функциональный прогресс в мире

NB! **ЛЮБАЯ** мутация соматических клеток, произошедшая **ПОСЛЕ** завершения формирования системы иммунитета и связанная с нарушением экспрессии молекул МНС I запускает процесс их «узнавания» макрофагами или Т-лимфоцитами. А далее...

NB! **ЛЮБАЯ** мутация иммунокомпетентных клеток, произошедшая **ДО** завершения формирования системы иммунитета и связанная с нарушением экспрессии молекул МНС I и МНС II запускает процесс развития первичного иммунодефицита. А далее...

Первичные иммунодефицитные состояния относятся к группе тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных нарушением одного или нескольких иммунных механизмов защиты. Развиваются в раннем детском возрасте и проявляются повышенной склонностью к инфекционным заболеваниям.

Описано более 100 форм первичных ИДС.

Частота встречаемости первичных иммунодефицитов в среднем составляет от 1:10000 человек.

Ранняя диагностика и адекватная терапия ПИДС позволяет достичь стабильного общего состояния больных при большинстве этих заболеваний.

Однако в связи с низкой настороженностью педиатров и врачей общей практики по отношению к первичным иммунодефицитам, отмечается неоправданно высокая инвалидизация и смертность пациентов с первичными ИДС, вызванная инфекционными и другими осложнениями.

Все болезни	730,5	743,7	780,0	796,9	793,9	799,4
из них:	2000 г	2005 г	2010	2011	2012	2013
некоторые инфекционные и паразитарные болезни	44,3	37,3	32,8	32,4	32,1	30,9
Новообразования	8,4	9,5	10,8	11,1	11,6	11,4
болезни крови, кроветворных органов и нарушения, вовлекающие иммунный механизм	3,8	4,5	4,9	4,7	4,7	4,7
болезни эндокринной системы, и						

За счет антибиотиков, вакцинации и пр.
За счет роста наследственной патологии
И...
Увеличения контактирующих ксенобиотиков..

Благодарю за внимание!

И если у нас осталось время, то....

До середины 60-х годов XX-го столетия иммунологи проводили резкую грань между способами иммунной защиты у беспозвоночных и позвоночных животных, считая, что **все беспозвоночные, включая хордовых, обладают только неспецифической формой реагирования**, тогда как **позвоночные животные, начиная с круглоротых, являются носителями и приобретенного иммунитета**, свойствами которого являются специфичность в распознавании антигена, индуцибельность и формирование иммунологической памяти.

Подобные различия в иммунной реактивности между двумя группами животных связывали с **тимусом позвоночных**, отсутствующим у беспозвоночных. Предполагалось, что для беспозвоночных **с короткой продолжительностью жизни и значительным потенциалом к самовоспроизведению достаточно неспецифической формы реагирования**.

Действительно, неспецифическая клеточная и гуморальная защита у беспозвоночных выражены достаточно хорошо. Однако представления о том, что беспозвоночные лишены каких-либо проявлений специфического иммунного ответа, оказались ошибочными.

В середине 60-х годов была показана способность представителей семейства дождевых червей *Eisenia foetida* и дождевых червей *Lumbricus terrestris* к специфическому отторжению аллогенной ткани и формированию кратковременной иммунологической памяти.

Несколько позднее, в 70-е годы, установлено специфическое аллоиммунное отторжение даже у таких низкоорганизованных многоклеточных, как губки и кишечнополостные.

Стало ясно, что специфический иммунитет не является прерогативой позвоночных животных. **Первые преадаптационные проявления специфического иммунного реагирования возникли, вероятно, очень давно - с момента появления первых многоклеточных около 2 млрд. лет тому назад.**

Кроме того, выявленные факты позволяют предположить время возникновения предшественников антигенраспознающих рецепторов Т- и В-клеток.

Особое место в изучении вопросов эволюционного развития иммунитета занимает проблема происхождения лимфоцитов - основных участников иммунологических событий. **Вполне вероятно, что лимфоцит как самостоятельный клеточный тип возник исключительно для осуществления клеточной формы иммунного реагирования, и понятия "лимфоидный" и "иммунный" - синонимы для обозначения одной и той же системы организма.**

Подобная оценка строится на факте одновременного появления в эволюции нового клеточного типа - лимфоцита - у немертин и кольчатых червей и способности этих животных к специфическому отторжению трансплантата.

Морфологический аспект эволюции лимфоидной системы представляет самостоятельную проблему, в равной мере относящуюся как к гематологии, так и иммунологии.

По представлениям В.Н.Беклемишева (1964), родоначальным клеточным типом, давшим начало внутренней (мезенхимальной) среде организма, **был блуждающий амебоцит кишечнополостных**. Факт появления амебоцита-макрофага им оценен как важное арогенное событие, следствием которого явилось формирование целой системы органов, объединенных в лимфо-миелоидный комплекс. Элементы комплекса в виде различного рода лимфоидных скоплений и узелков уже представлены у беспозвоночных с полостью тела: кольчатых червей, моллюсков, членистоногих, иглокожих, оболочников.

Но своего совершенства лимфо-миелоидный комплекс достигнет у высших позвоночных животных!!!

Круглоротые способны формировать антитела, но вопрос о наличии у них вилочковой железы, как центрального органа иммуногенеза, является пока открытым. Впервые тимус обнаруживается у рыб.

Эволюционные предшественники лимфоидных органов млекопитающих - тимус, селезенка, скопления лимфоидной ткани обнаруживаются в полном объеме у амфибий. У низших позвоночных (рыбы, амфибии) вилочковая железа активно выделяет антитела, что не характерно для птиц и млекопитающих.

Особенность системы иммунного ответа птиц состоит в наличии особого лимфоидного органа - фабрициевой сумки. В этом органе образуются В-лимфоциты, которые после антигенной стимуляции способны трансформироваться в плазматические клетки и вырабатывать антитела.

У млекопитающих органы иммунной системы разделяют на два типа: **центральные и периферические. В центральных органах созревание лимфоцитов происходит без существенного влияния антигенов. Развитие периферических органов, наоборот, непосредственно зависит от антигенного воздействия - лишь при контакте с антигеном в них начинаются процессы размножения и дифференциации лимфоцитов.**

Центральным органом иммуногенеза у млекопитающих является тимус, где образуются Т-лимфоциты, а также красный костный мозг, где образуются В-лимфоциты.

На ранних стадиях эмбриогенеза из желточного мешка (через печень, селезенку в том числе) в тимус и красный костный мозг мигрируют стволовые лимфатические клетки. После рождения источником стволовых клеток становится красный костный мозг.

Периферическими лимфоидными органами являются: лимфоузлы, селезенка, миндалины, лимфоидные фолликулы кишечника. ***К моменту рождения они еще не сформированы практически и образование в них лимфоцитов начинается только после антигенной стимуляции, после того, как они заселяются Т-и В-лимфоцитами из центральных органов иммуногенеза. NB! Первичные и вторичные***

Таким образом, обращаясь уже к **лимфоидной системе**, следует выделить два основных эволюционных события:

1) возникновение лимфоцита как морфологически обособленного клеточного типа, основным свойством которого является иммунологическая функция

2) вычленение из лимфо-миелоидного комплекса лимфоидной ткани (особое место в которой занимает тимус) в качестве автономной структуры со своими специфическими (иммунологическими) функциями (Дискутабельно с точки зрения понятия «Ткань» и свойств истинных тканей. Где граница кровь/лимфа???))