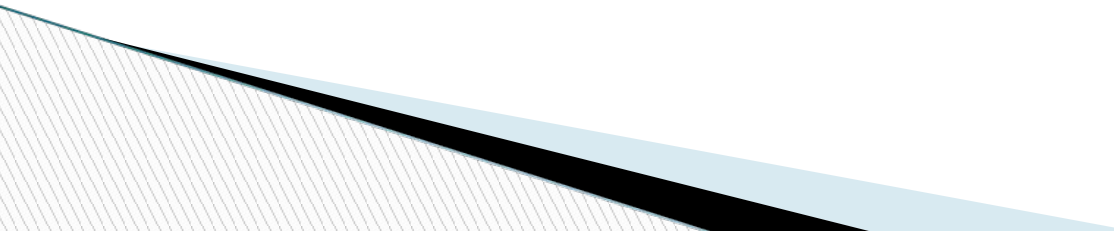


# **ЛЕКЦИЯ 4.**

## **Система клеточного иммунитета. Иммунологическая толерантность**

# ПЛАН ЛЕКЦИИ

- ▣ **1.** *Клеточная иммунология, основные этапы развития клеток*
  - ▣ **2.** *Общая характеристика моноцитарно-фагоцитарной системы (МФС)*
  - ▣ **3.** *Морфология лимфоцитов*
  - ▣ **4.** *Иммунологическая толерантность*
- 

# РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА:

## Основная:

- ▣ Ройт А. «Иммунология», Москва, 2007
- ▣ Хаитов Р.М. «Иммунология», Москва, 2000
- ▣ Шортанбаев А.А., Кожанова С.В «Общая иммунология», Алматы, 2008

## Дополнительная:

- ▣ Федосеев Г.Б. «Аллергология», Санкт-Петербург, 2007
- ▣ Хацкий С.Б. «Аллергология в схемах и таблицах», Санкт-Петербург, 2001
- ▣ Современные аспекты клинической пародонтологии// под ред. Дмитриевой Л.А., Москва, 2001.
- ▣ Грудянов А.И. Пародонтология. Избранные лекции. Москва, 1997
- ▣ Медуницын Н.В. «Вакцинология», Москва, 2004

## Образование клеток крови

**мультипотентная стволовая кроветворная  
клетка**

Лимфоидный росток

Моноцитарный росток

Гранулоцитарный росток

Эритроидный росток

Тромбоцитарный росток

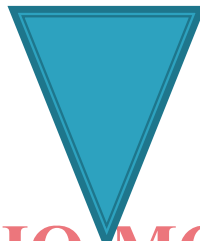
# Фагоцитоз

- Это явление было открыто И. И. Мечниковым
- В качестве подопытного материала были использованы морские звезды и дафнии, которым в организм ученый вводил споры белка.
- Мечников установил, что споры активно атакуют подвижные клетки
- Эти активные клетки и были названы фагоцитами
- В теле человека содержится два типа фагоцитов: моноциты и нейтрофилы



МЕЧНИКОВ  
Илья Ильич  
1845-1916

□ **СТВОЛОВАЯ МИЕЛОИДНАЯ КЛЕТКА**

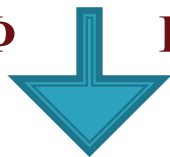


□ **ГРАНУЛОЦИТАРНО-МОНОЦИТАРНАЯ  
КЛЕТКА**



□ **МОНОБЛАСТ**

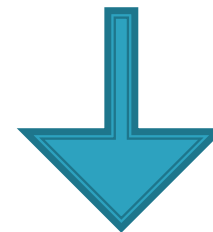
□ **М-КСФ**  **ИЛ-6**



□ **ПРОМОНОЦИТ**



□ **МОНОЦИТ**



**МИЕЛОБЛАСТ**

# Стадии образования нейтрофилов

**миелобласт**

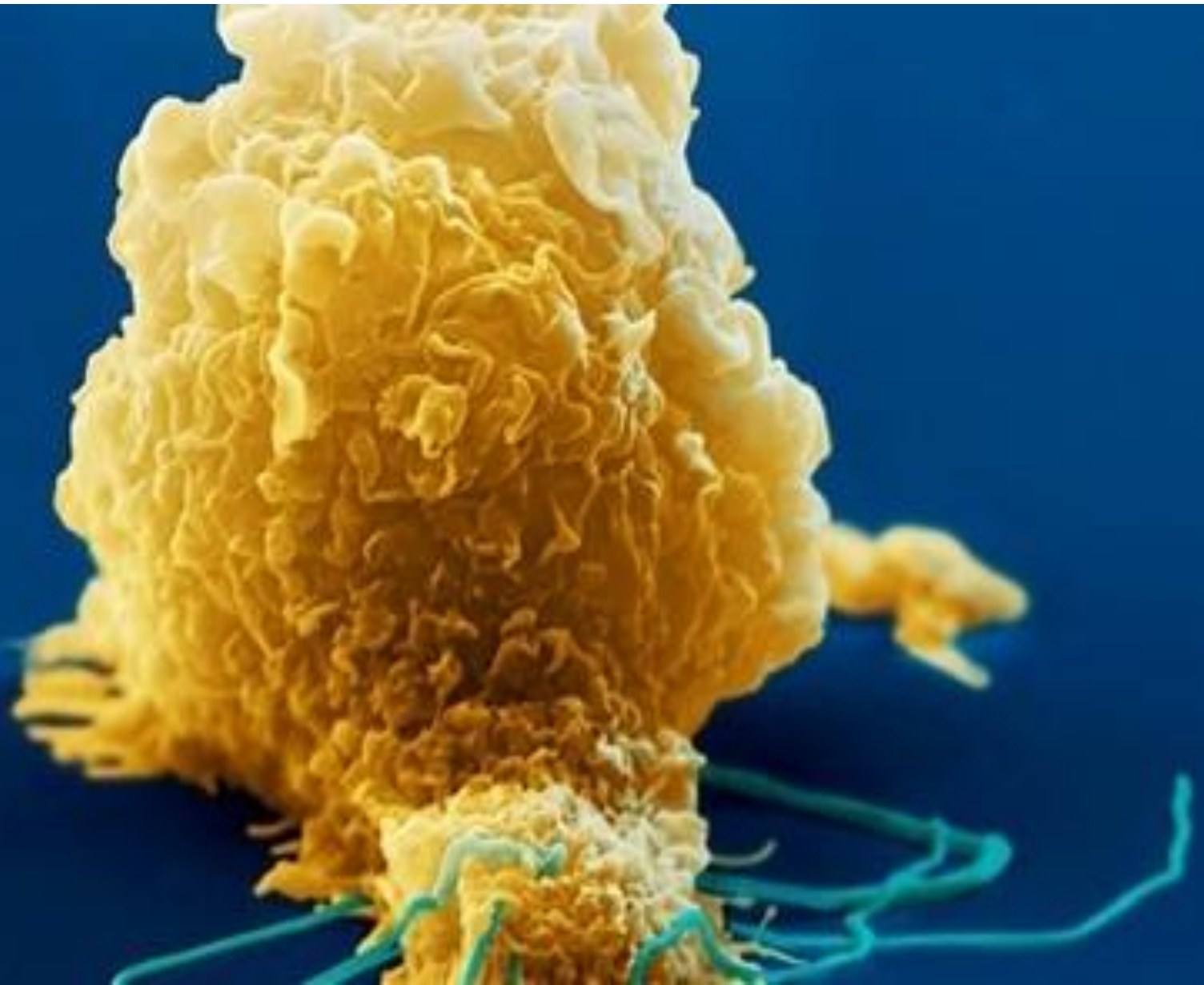
**промиелоцит**

**миелоцит**

**юный**

**палочкоядерный**

# Тканевой макрофаг





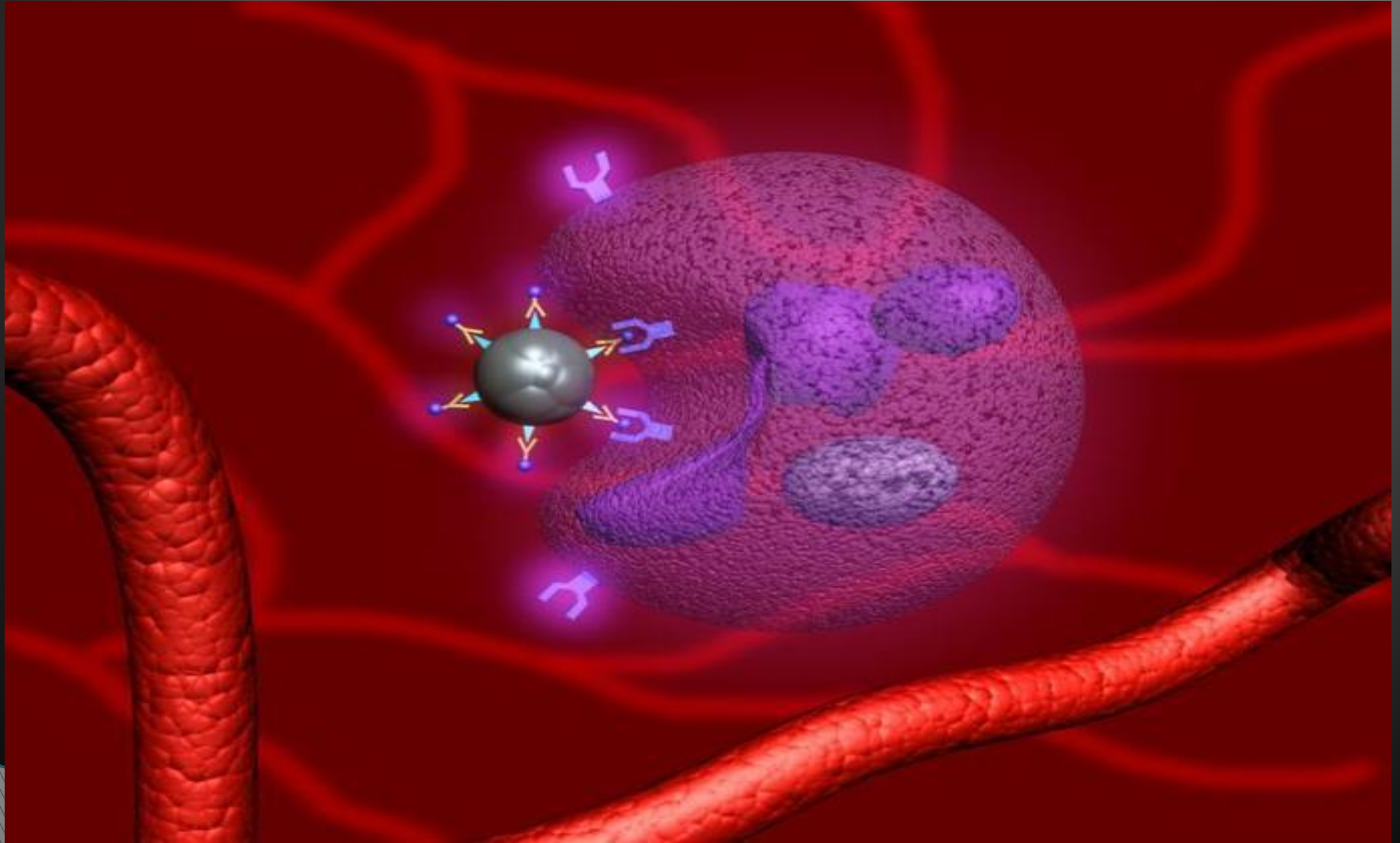
# Свойства макрофагов

- ▣ Наличие на своей поверхности специфических молекул, участвующих в фагоцитозе
- ▣ Обладают рецепторами (**CD<sub>14</sub>**), связывающими бактериальные липополисахариды
- ▣ Обладают рецепторами (**CD<sub>64</sub>, CD<sub>32</sub>, CD<sub>16</sub>**) для Fc-частей Ig класса G
- ▣ Обладают рецепторами (**CD<sub>35</sub>, CD<sub>21</sub>**) для компонентов комплемента (распознают фрагменты молекулы C)

# Нейтрофилы

- ▣ На поверхности нейтрофилов присутствует:
- ▣ **РЕЦЕПТОРЫ (CD<sub>14</sub>) ДЛЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ**
- ▣ **FCY-РЕЦЕПТОРЫ (CD<sub>32</sub> CD<sub>16</sub>)**
- ▣ **РЕЦЕПТОРЫ ДЛЯ ХЕМОКИНОВ И ИНТЕРЛЕЙКИНОВ**

# НЕЙТРОФИЛЫ

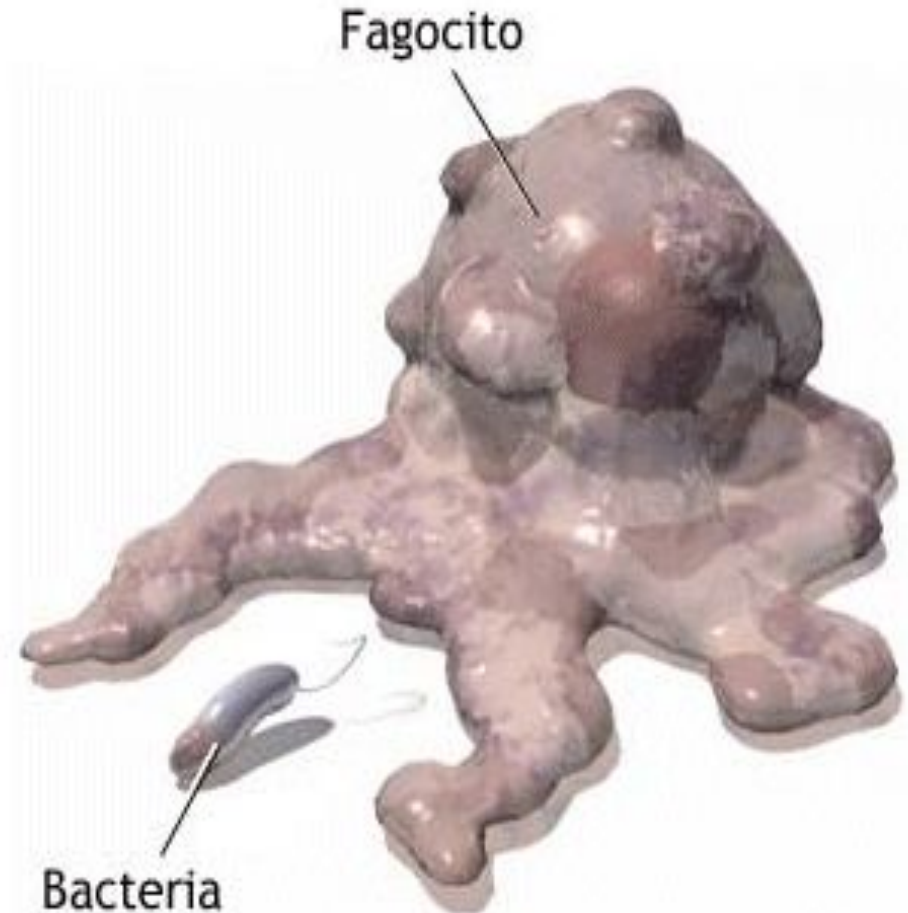


# Ферментативная система МФС

## □ Фагоцитоз -

процесс захвата и переваривания специальными клетками крови и тканей организма возбудителей инфекционных заболеваний

## Fagocitosis

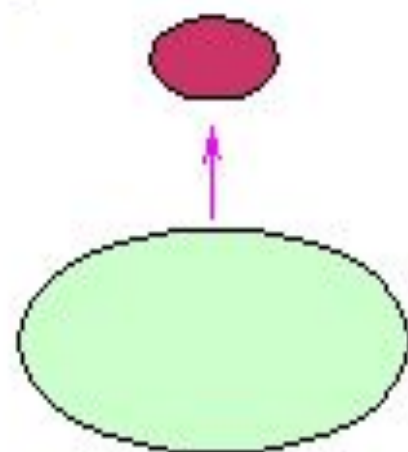




Все фагоциты!  
Все фагоциты!  
На помощь! На  
помощь! На  
помощь!



1



ХЕМОТАКСИС

2



АДГЕЗИЯ

3

АКТИВАЦИЯ  
МЕМБРАНЫ

4

НАЧАЛО  
ФАГОЦИТОЗА

5

ОБРАЗОВАНИЕ  
ФАГОСОМЫ

6



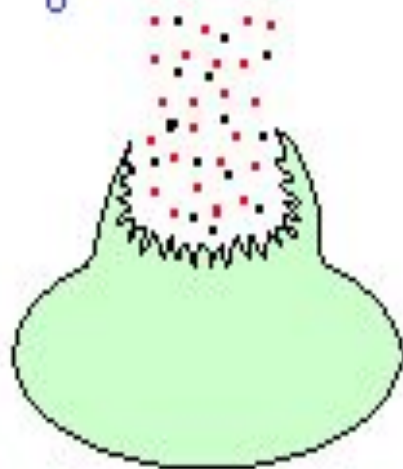
СЛИЯНИЕ

7



УНИЧТОЖЕНИЕ

8

ВЫБРОС  
ПРОДУКТОВ  
ДЕГРАДАЦИИ

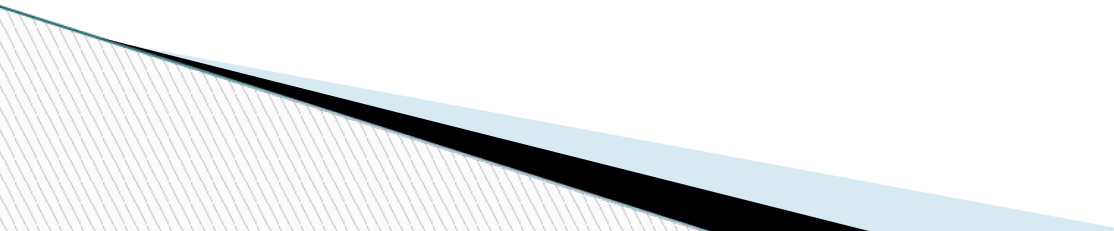
## Адгезия происходит **3** способами:

### 1. Прилипание:

- за счет лектиноподобной активности поверхностных молекул наружной мембраны бактерий
- за счет имеющихся на поверхности фагоцита интегринов

**2** и **3** способы связывания реализуются в тех случаях, когда чужеродная клетка **опсонизирована**. Это связано с наличием на поверхности фагоцитирующей клетки **спец.рецепторов**, обладающих высоким сродством к определенным участкам **Fc-**частей **Ig G**

# Формирование фагосомы

- 1** Диссоциация внутриклеточного белка **G**, который активирует фосфолипазу **C**
  - 2** Мобилизация из внутриклеточных депо ионов **Ca<sup>2+</sup>**
  - 3** Активация протеинкиназы **C**, в результате белки цитоскелета перемещаются к рецепторам, связанным с адгезированной частицей. Возникают псевдоподии
  - 4** Фагосома превращается в фаголизосому
  - 5** Начинается подготовка к развитию кислородного взрыва
  - 6** Действие образовавшихся окислительных продуктов определяет кислородзависимую инактивацию фагоцитированных микроорганизмов
- 



Существуют и т.н. кислородонезависимые механизмы инактивации, которые проявляются после образования фаголизосомы.

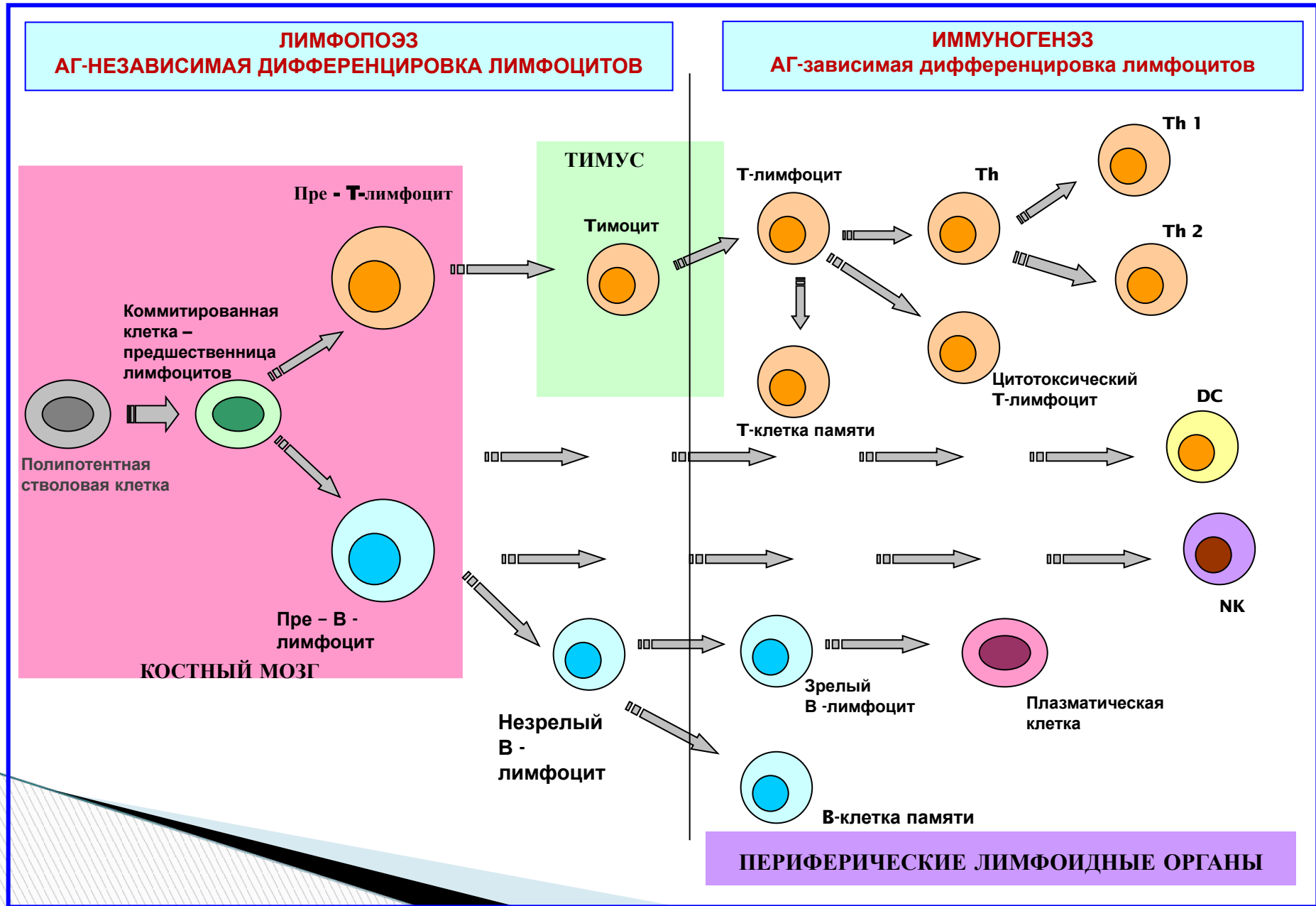
### Завершенный фагоцитоз

Когда осуществляется последний этап фагоцитоза - полная деструкция фагоцитированного объекта

### Незавершенный фагоцитоз

Когда патогенные микроорганизмы сохраняют жизнеспособность, находясь в фаголизосомах

# Созревание и дифференцировка различных лимфоцитов из полипотентной клетки-предшественницы костного мозга



# СТАДИИ СОЗРЕВАНИЯ ЛИМФОЦИТОВ

**ЛИМФОБЛАСТ**



**БОЛЬШОЙ ЛИМФОЦИТ**



**СРЕДНИЙ ЛИМФОЦИТ**



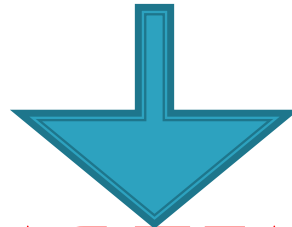
**МАЛЫЙ ЛИМФОЦИТ**

# СТАДИИ СОЗРЕВАНИЯ В-ЛИМФОЦИТОВ

**ЛИМФОБЛАСТ**



**ЮНАЯ ПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ  
КЛЕТКА**

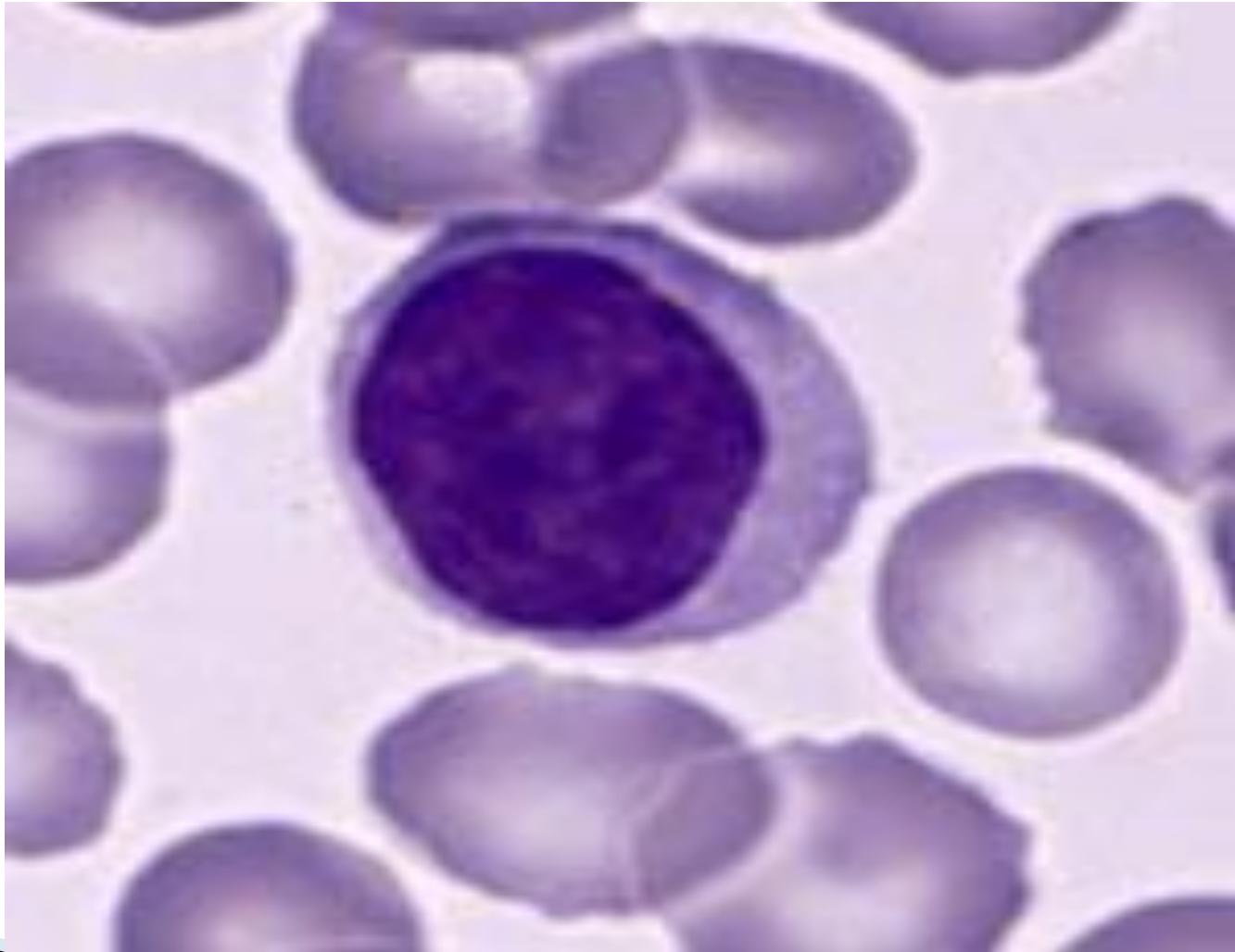


**ЗРЕЛАЯ ПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ  
КЛЕТКА**

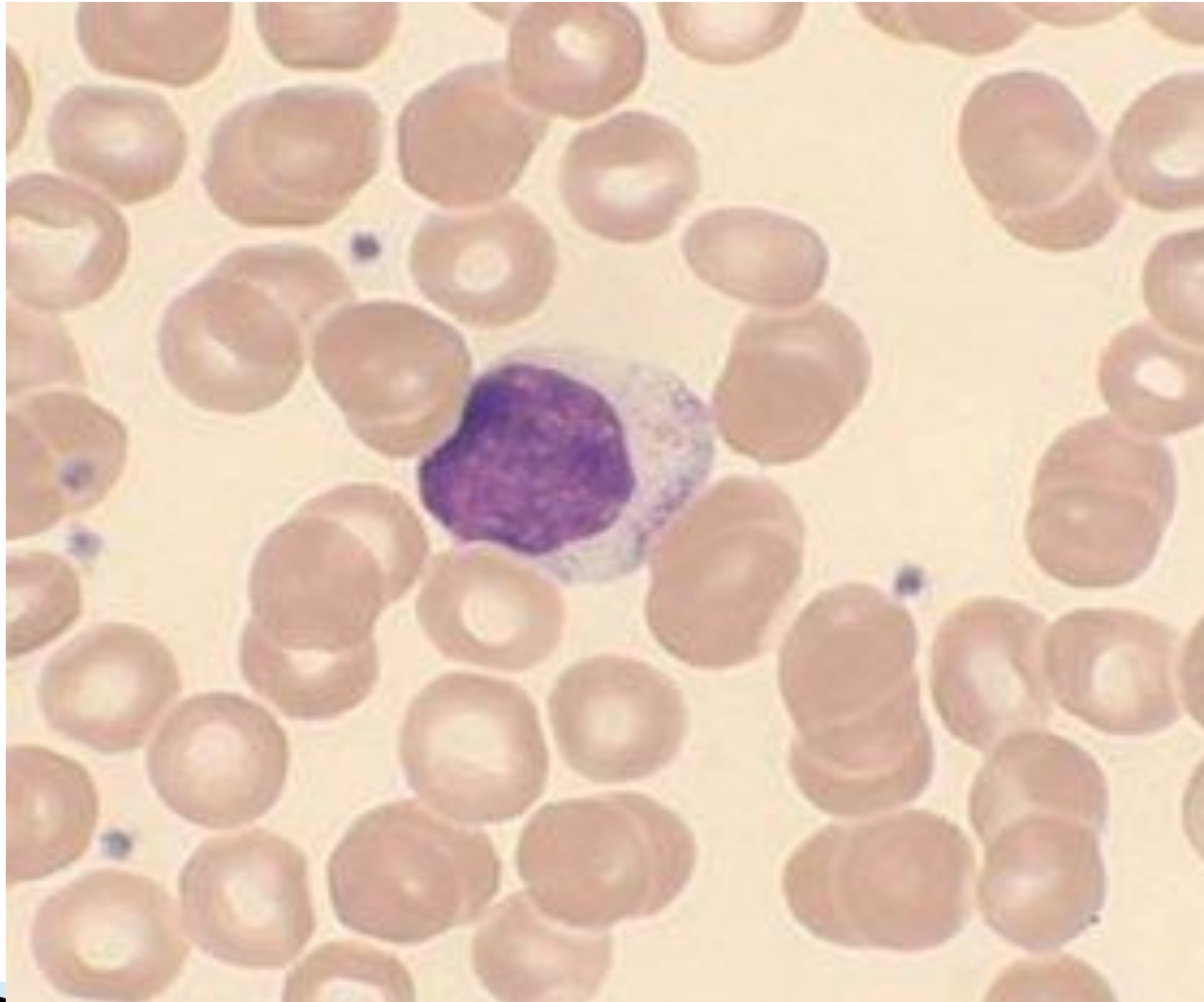
# МАЛЫЙ ЛИМФОЦИТ



# СРЕДНИЙ ЛИМФОЦИТ



# БОЛЬШОЙ ГРАНУЛОСОДЕРЖАЩИЙ ЛИМФОЦИТ

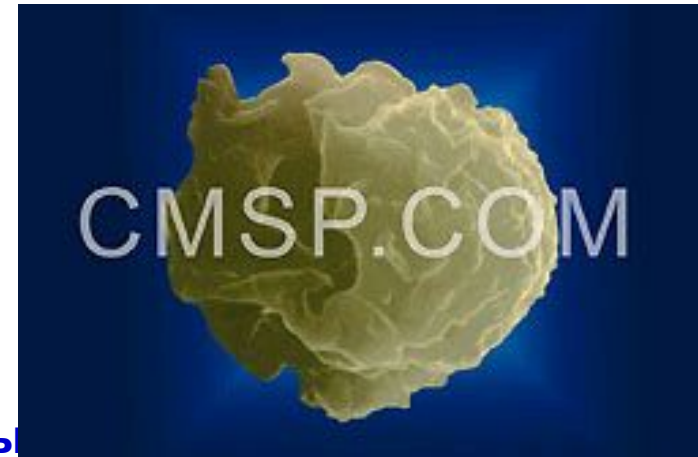


### **Поверхностные рецепторы Т-лимфоцитов:**

1. CD2 (рецептор к эритроцитам барана).
2. CD3 (рецепторы к антигенам).
3. К Fc-фрагменту иммуноглобулинов.
4. К белкам системы комплемента (но не имеют рецепторов к C3b).
5. К интерлейкинам.

### **Субпопуляции Т-лимфоцитов:**

- нулевые Т-лимфоциты;
- Т-хелперы;
- эффекторы ГЗТ ( $T_{ГЗТ}$ );
- цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры);
- Т-супрессоры;
- Т-клетки памяти.





**Т-хелперы (CD4)** распознают антиген в комплексе с локализованными на мембране клеток-мишеней антигенами МНС II класса.

---

**Т-хелперы** стимулируют пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, выделяя интерлейкины.

Среди них различают:



**Т-хелперы первого типа (Th1)**, выделяющие ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  – обеспечивают реакции Т-клеточного иммунитета.

**Т-хелперы второго типа (Th2)**, секретирующие ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 – стимулируют синтез антител, т.е. гуморальное звено иммунной системы.

**$T_{ГЗТ}$  – эффекторы** реакций гиперчувствительности замедленного типа.

**Нулевые клетки (0-клетки, ни В-, ни Т-лимфоциты) составляют 5-10 % лейкоцитов периферической крови.**

---

**Среди нулевых клеток по функциональным характеристикам выделяют:**

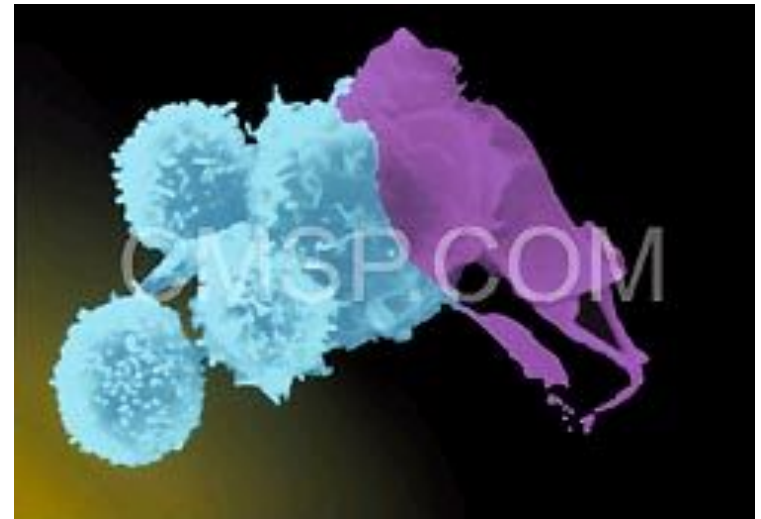
- **естественные киллеры (NK-клетки);**
- **эффекторы антителозависимой клеточной цитотоксичности (К- и L-клетки).**

**Осуществляют главнейшую функцию иммунной системы – сохранение генетического гомеостаза организма путем киллинга всех клеток, несущую генетическую чужеродность: мутанты (в основном опухолевые клетки), клетки, зараженные вирусом, или клетки трансплантата.**

---

***NK-клетки*** оказывают цитотоксическое действие при первичном контакте с клеткой, генетически чужеродной организму. На их поверхности выявлены маркеры **CD16** и **CD56**, а также рецепторы к Fc-фрагменту антител.

***NK-клетки*** не нуждаются в предварительной антигенной стимуляции, т.о. ***NK-клетки*** являются ранними факторами защиты от патогенов, вступая с ними во взаимодействие задолго до формирования антигенспецифического ответа иммунной системы.

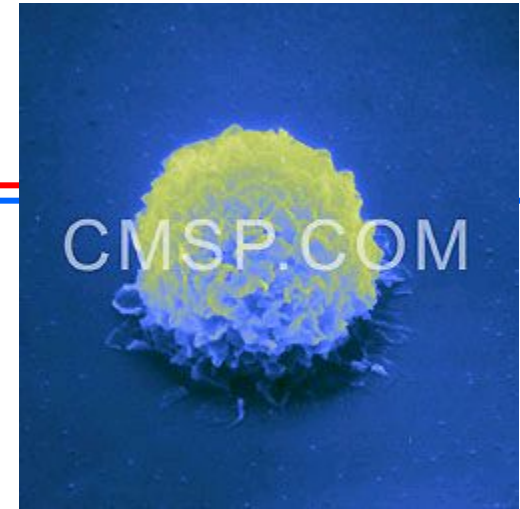


## Цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры)

---



Несут на своей поверхности антиген **CD8**, который служит рецептором для антигенов к молекулам главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса. После активации антигеном **Т-киллеры** связываются с антигенами на поверхности клеток и, выделяя цитотоксин (белок перфорин), разрушают их. **Т-киллеры** уничтожают различные опухолевые клетки, клетки чужеродных трансплантатов, патологически мутированные клетки, клетки, инфицированные вирусами.



***T-супрессоры*** регулируют интенсивность иммунного ответа, подавляя активность CD4-лимфоцитов.

***T-супрессоры:***

- предотвращают развитие аутоиммунных реакций;
- защищают организм от нежелательных последствий иммунных реакций;
- обеспечивают толерантность матери к чужеродным антигенам, представленным на клетках вынашиваемого плода.

***T-клетки иммунологической памяти (CD45RO)*** – это долго живущие Т-хелперы и Т-киллеры, потомки клеток, встречавшихся с антигенами и сохранившие к ним рецепторы.

# Основные субпопуляции клеток, участвующих в иммунных реакциях

Типы клеток	Поверхностные маркеры	Свойства
Т-лимфоциты	CD2, CD3	Участие в клеточных и гуморальных иммунных реакциях, регуляции иммунного ответа
Т-хелперы	CD4	Распознавание антигена в комплексе с HLA-D; стимуляция дифференцировки В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов; активация макрофагов
Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ)	CD8	Распознавание антигена в комплексе с HLA-A,B,C; уничтожение клеток, экспрессирующих антигены
В-лимфоциты	CD19, CD20, CD22, Ig, C3R	Распознавание антигена; дифференцировка в плазматические клетки, секретирующие антитела; презентация антигена
Естественные киллеры (ЕК)	CD16, CD56	Распознавание антигена; уничтожение клеток, экспрессирующих антигены; антителозависимая цитотоксичность; регуляция иммунного ответа
Макрофаги (фагоцитирующие клетки моноцитарного ряда)	CD16, HLA-D, FcγR, C3R	Фагоцитоз, уничтожение микроорганизмов и опухолевых клеток; презентация антигена; регуляция иммунного ответа
Нефагоцитирующие клетки моноцитарного ряда дендритные клетки	HLA-D, FcγR, C3R	Презентация антигена

- В организме имеется **жесткая система остановки** антителообразования после прекращения действия антигена.
- Начавшееся антителообразование в плазматических клетках **по принципу обратной связи** тормозит выход и дифференцировку новых В-лимфоцитов.
- Они не выйдут в дифференцировку до тех пор, пока в данном лимфоузле не начнется **гибель антителопродуцирующих клеток**, и лишь при условии, что в нем еще будет **антигенный стимул**.

# Иммунологическая толерантность

- ▣ **ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ** – это специфическая ареактивность к тому или иному антигену.
- ▣ Ее индуцирует предшествующий контакт с антигеном. В этом случае в ответ на повторное введение антигена организм вместо энергичной быстрой выработки иммунитета проявляет **ареактивность**, не отвечает иммунной реакцией, т. е. **толерантен к антигену.**



## □ НА РАЗВИТИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ ВЛИЯЮТ:

□ возраст

□ степень чужеродности антигена для данного организма

□ доза антигена

□ длительность пребывания его в организме

## **В ОСНОВЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ ЛЕЖАТ:**

- или обычные нормальные механизмы функционирования иммунной системы (Т-супрессия, реакция антиген/антитело)**
- или причины, созданные в экспериментальных условиях (блокада рецепторов, подавление эффекторных клеток)**

# ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

- ▣ функциональные изменения Т- и В-лимфоцитов;
- ▣ - быстрое связывание антигена антителами и выведение его из организма;
- ▣ - в случае толерантности к собственным антигенам может играть роль элиминация из организма клонов лимфоцитов, реагирующих на собственные антигены.

# Виды толерантности:

---

**Естественная (врожденная) толерантность** развивается по отношению к аутоантигенам и сохраняется годами. Ее состояние развивается до рождения ребенка.

**Искусственная (приобретенная) толерантность** может индуцироваться различными веществами, попавшими в организм в начальном периоде постнатального развития. Такие вещества называют толерогенами. Приобретенная толерантность сохраняется всего лишь несколько месяцев.

**Поливалентная толерантность** возникает одновременно на все антигенные детерминанты, входящие в состав конкретного антигена.

**Моновалентная (расщепленная) толерантность** – избирательная невосприимчивость каких-то отдельных антигенных детерминант, т.е. гаптенов. При введении гаптенов развивается расщепленная толерантность: антитела не образуются, но сохраняются клеточные реакции иммунитета, или наоборот, имеются антитела при отсутствии клеточных реакций.

**Иммунный паралич** – близкое к толерантности состояние, развивающееся после введения больших доз антигена.