

ИММУНИТЕТ. Иммунная система и ее организация

к.м.н. Петровская Ю.А.

к.м.н. Деревянко Л.Н.

к.б.н. Леонов В.В.

Термин «иммунитет» (immunitas, лат)

Юридический термин (освобождение от чего-либо, например, налогов)

Дипломатический иммунитет, свидетельский иммунитет и т.д.

Медицинский термин Лукан (Lucan), I век н.э, Рим – устойчивость к яду змей.

Прокопиус (Procopius). V в, Византия – устойчивость к чуме.

Словарь Литтре (Littrais), 1869, Франция – термин введен в лингвистический обиход.

Пастер (Pasteur), 1880, Франция – термин введен в научный обиход.

**«Под невосприимчивостью к
заразным болезням надо
понимать общую систему
явлений, благодаря которым
организм может выдержать
нападение болезнетворных
микробов».**

И.И. Мечников, 1903

**«Иммунитет (от лат.
Immunitas – свобода от
чего-либо) – способ защиты
организма от живых тел и
веществ, несущих на себе
признаки генетически
чужеродной информации».**

Р.В. Петров, 1976

Определение

**“Иммунитет – способность многоклеточных организмов поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава путем удаления чужеродных молекул, что обеспечивает устойчивость к инфекционным агентам и резистентность к опухолям”
(А.А. Ярилин, 2010)**

ИММУНИТЕТ

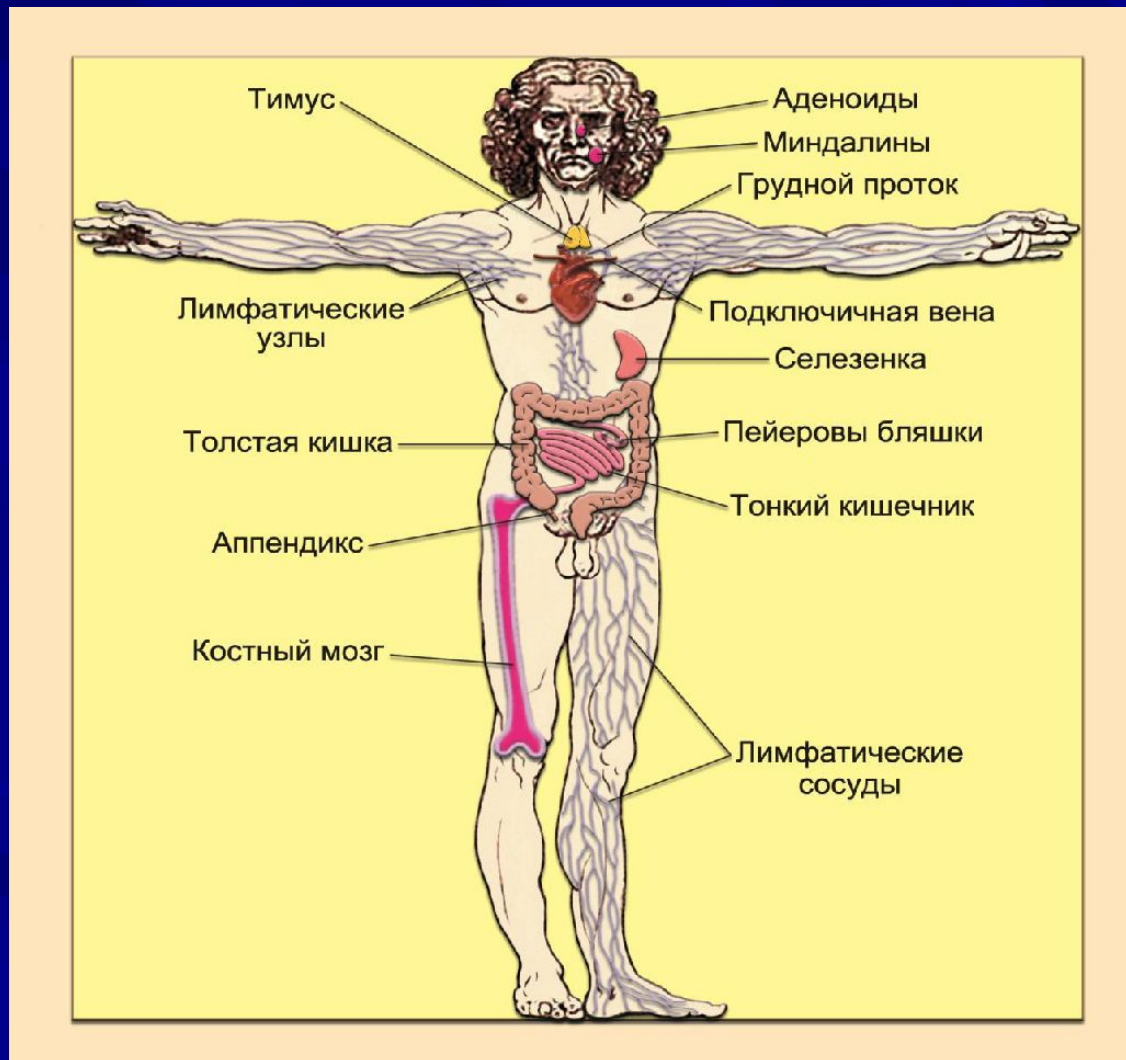


СТРУКТУРА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

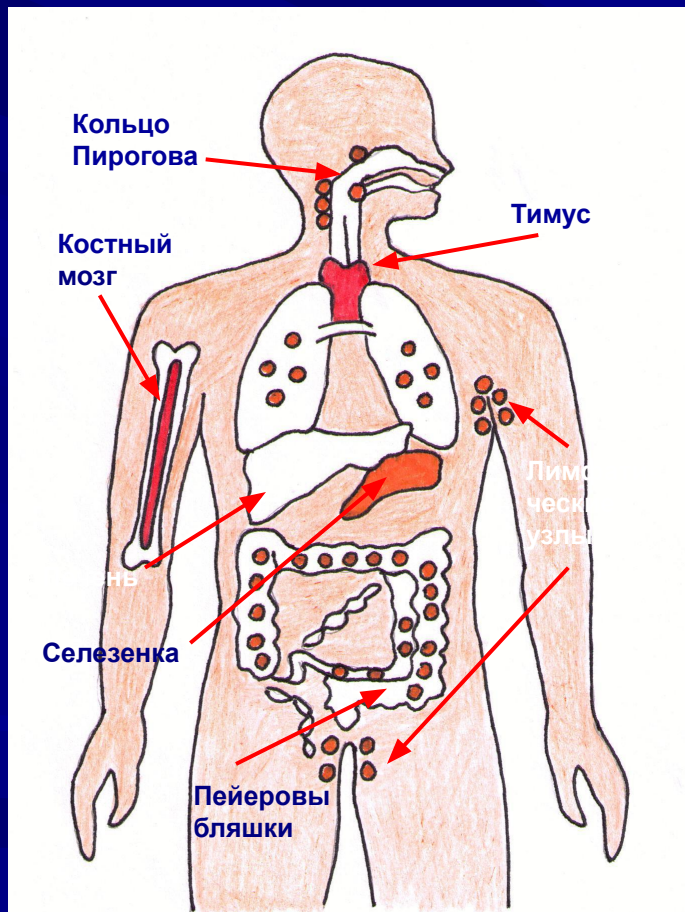
Уровни организации ИС

- Органный
- Клеточный
- Молекулярный

СТРУКТУРА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ



Органы и ткани иммунной системы



Центральные органы:

- костный мозг;
- вилочковая железа (тимус);
- сумка Фабрициуса у птиц.

Периферические органы:

- селезенка;
- лимфатические узлы;
- неинкапсулированная лимфоидная ткань слизистых оболочек и кожи;
- печень;
- периферическая кровь.

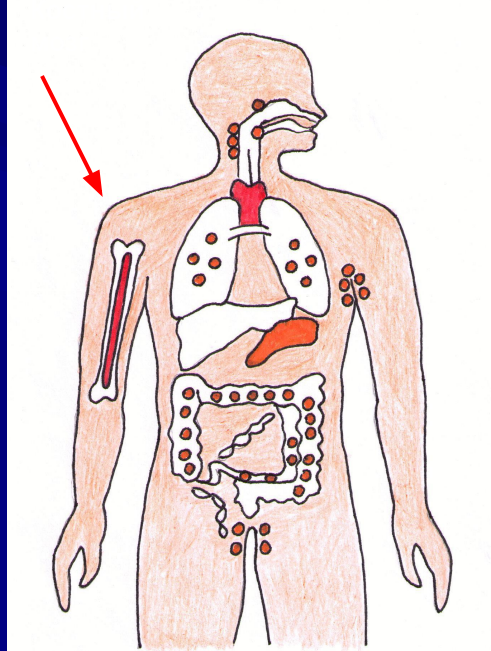
Органы и ткани иммунной системы

Центральными органами иммунной системы называют органы, где происходит АГ- независимая дифференцировка лимфоцитов из стволовой кроветворной клетки (имунопоэз)

Лимфопоэз – это дифференцировка лимфоцитов от стволовой кроветворной клетки до зрелого неиммунного лимфоцита.

Зрелые неиммунные лимфоциты называют наивными (naïve) или девственными (virgine).

Центральные органы иммунной системы

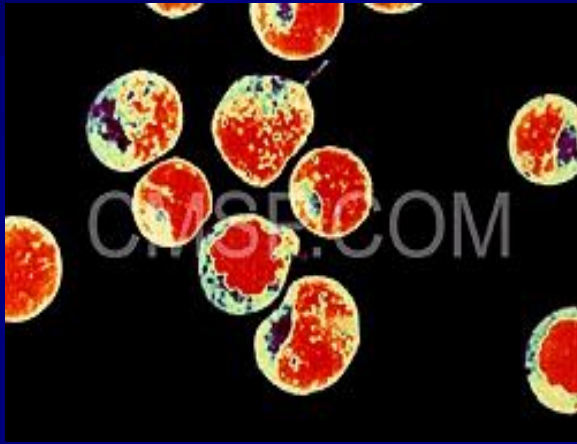


Костный мозг (medulla ossea rubra) – центральный орган всего кроветворения, место обитания пула стволовых кроветворных клеток, которые являются родоначальницами всех форменных элементов крови и соответственно иммунокомпетентных клеток.

Костный мозг локализуется в губчатом веществе костей (эпифизы трубчатых костей, грудина).

Главная функция – продукция иммунокомпетентных клеток из полипотентной стволовой.

Центральные органы иммунной системы



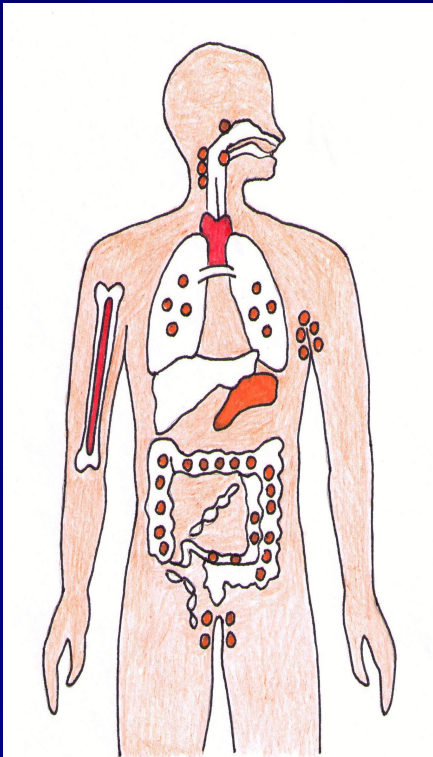
Все клетки крови происходят из общей клетки-предшественницы – стволовой кроветворной клетки (СКК).

На территории костного мозга проходит полный «курс» :

- *эритропоэза* (заканчивается эритроцитами);
- *миелопоэза* (заканчивается лейкоцитами – нейтрофилами, моноцитами, эозинофилами, базофилами);
- *мегакариоцитопоэза* (заканчивается тромбоцитами);
- образуется *общая клетка – предшественник всех лимфоцитов.*

Центральные органы иммунной системы

Тимус (вилочковая железа)(thymus) – специализированный лимфоидный орган, в котором проходит лимфопоэз



Тимус расположен в переднем верхнем средостении, за грудиной, над сердцем.

Строение тимуса:

Тимус состоит из двух больших долей, которые фрагментированы на множество долек, разделенных фиброзными перегородками.

Структурная единица тимуса - долька.

В каждой дольке четко различимы две гистологические зоны: по периферии – корковая, в центре – медуллярная.

Строма тимуса эпителиальная.

Основным элементом коры являются *фолликулы Кларка*, в которых концентрируются эпителиальные и дендритные клетки, макрофаги и лимфоциты (*тимоциты*).

Центральные органы иммунной системы

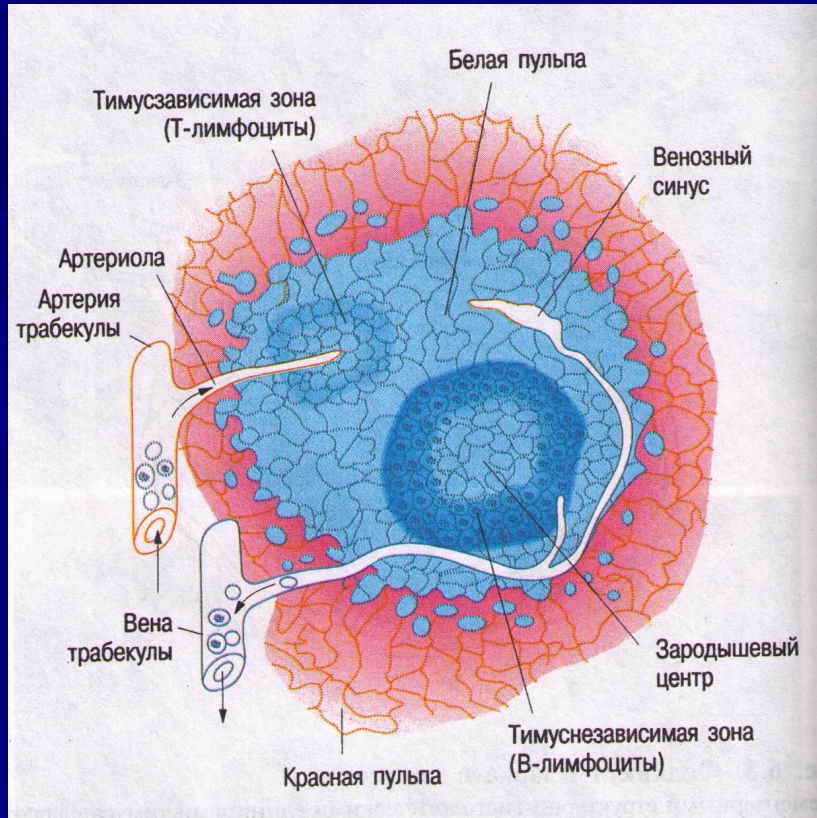
Онтогенез тимуса

1. появляется в период внутриутробного развития и начинает функционировать у 6-недельного эмбриона;
2. к моменту рождения тимус человека весит всего 10-15 г;
3. окончательно созревает к 5-летнему возрасту;
4. к 9-12 годам достигает максимального развития и веса (30-40 г);
5. после периода полового созревания начинается инволюция органа – замещение лимфоидной ткани жировой и соединительной с утратой до 3 % активной ткани ежегодно.

Центральные органы иммунной системы

- В ходе антигеннезависимой дифференцировки в тимусе и в костном мозге формируется репертуар специфических антигенраспознающих рецепторов Т- и В-лимфоцитов и элиминируются аутоагрессивные клоны лимфоцитов.

Периферические лимфоидные органы



Селезенка – относительно большой непарный орган, с массой в среднем 150 г у взрослого человека. Лимфоидную ткань селезенки называют белой пульпой. В белой пульпе имеются тимусзависимые и тимуснезависимые зоны, которые заселяются Т- и В-лимфоцитами,

соответственно

Селезенка – лимфоцитарная «таможня» для антигенов, попавших в системную циркуляцию в кровь.

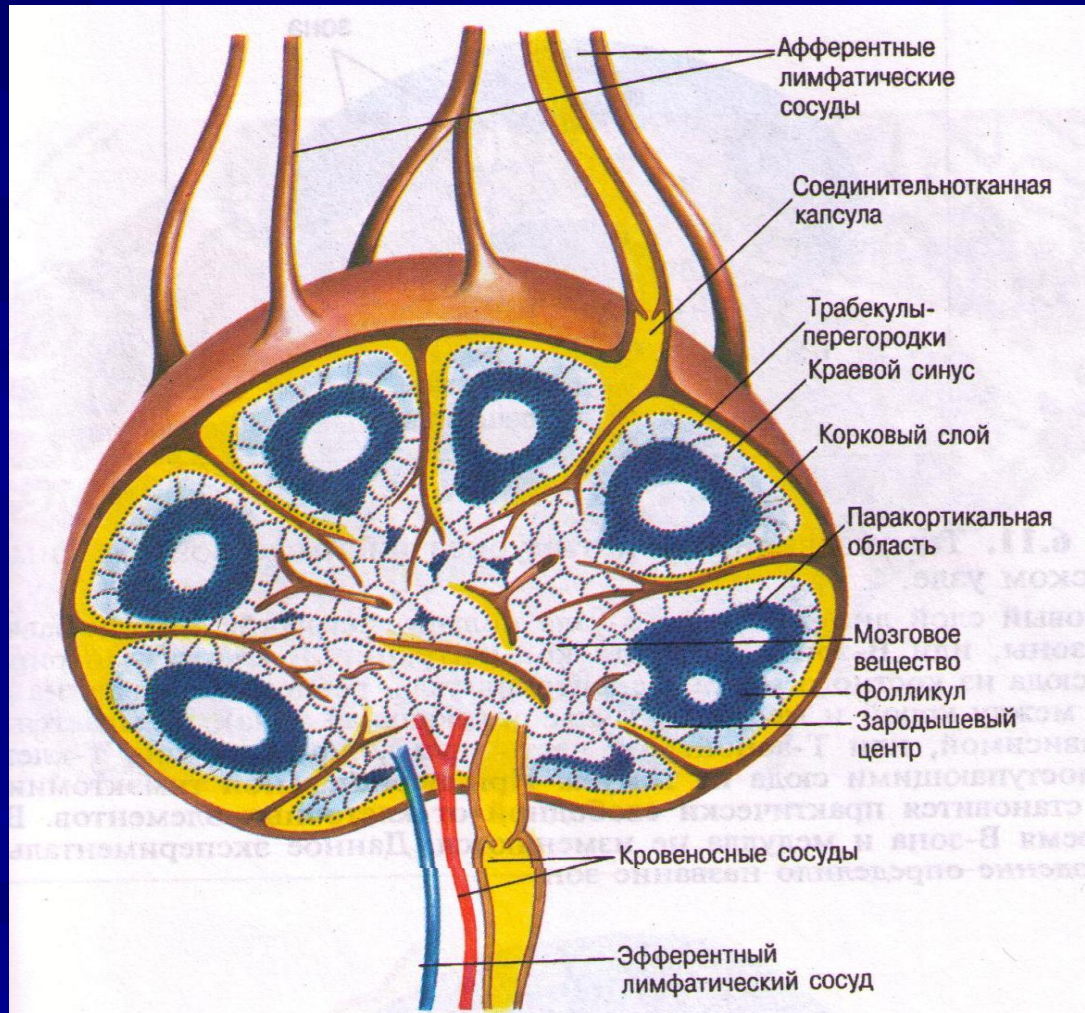
Периферические лимфоидные органы

Лимфатические узлы – множественные, симметрично расположенные по телу, инкапсулированные лимфоидные органы бобовидной формы, размером от 0,5 до 1,5 см. Состоят из заключенной в капсулу паренхимы, содержащей лимфоциты.

Лимфатические узлы через афферентные лимфатические сосуды (которых несколько на один узел) дренируют тканевую жидкость из всех барьерных тканей.

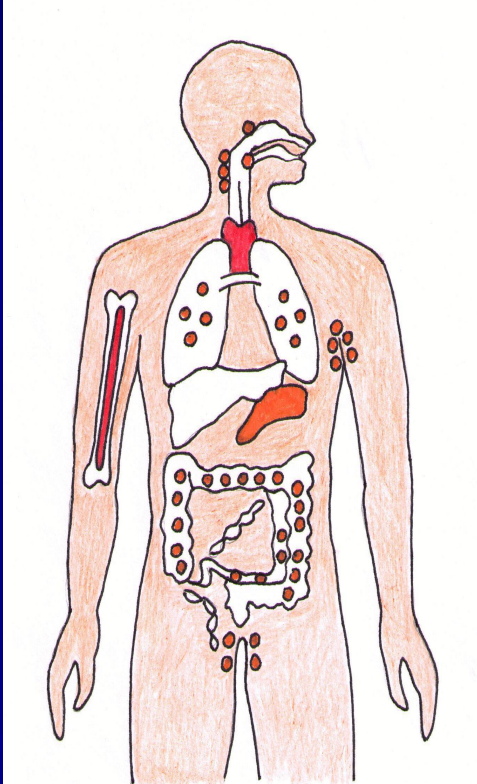
Лимфатические узлы – это «таможня» всех веществ (антигенов), попадающих во внутреннюю среду организма через покровные ткани.

Периферические лимфоидные органы



Периферические лимфоидные органы

*Неинкапсулированная лимфоидная ткань
слизистых оболочек и кожи:*



1. Лимфоидная ткань, ассоциированная с ЖКТ (GALT – gut-associated lymphoid tissue). Это глоточное лимфоидное кольцо Пирогова, пейеровы бляшки тонкой кишки, лимфоидные фолликулы аппендикса. Особой субпопуляцией являются внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки кишки (IEL – intra-epitelial lymphocytes).
2. Лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами и бронхиолами (BALT – bronchial-associated lymphoid tissue). IEL слизистой оболочки дыхательной системы.
3. Лимфоидная ткань других слизистых оболочек (MALT – mucosal-associated lymphoid tissue).

Периферические лимфоидные органы

- Лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей (SALT – skin- associated lymphoid tissue) и субпопуляция диссеминированных внутриэпителиальных лимфоцитов кожи (IEL).
- *Основная функция лимфоидной ткани слизистых оболочек и кожи – поддержание иммуногенеза В-лимфоцитов и их дифференцировка в плазмocyты, продуцирующие иммуноглобулины секреторных классов А и Е.*

Периферические лимфоидные органы

Печень

В печени у человека локализована большая часть натуральных киллеров (NK).

Субпопуляции лимфоцитов в печени «обслуживают» кровь воротной вены, несущей все внешние, всосавшиеся в кишечнике вещества.

Лимфоциты печени обеспечивают постоянное поддержание иммунологической толерантности к пищевым веществам.

В печени находится половина массы всех тканевых макрофагов организма.

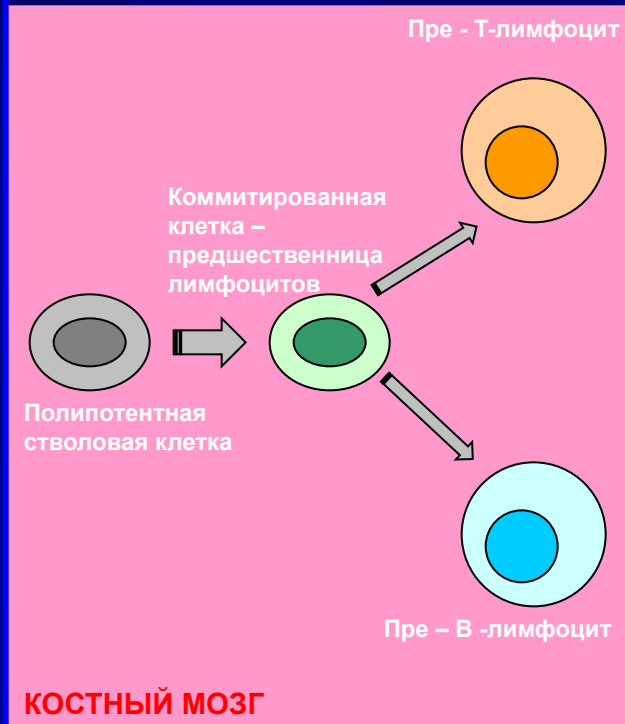
Периферическая кровь – транспортно-коммуникационный компонент иммунной системы.

В ней циркулируют кроветворные и иммунокомпетентные клетки.

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

ЛИМФОПОЭЗ

Антигеннезависимая дифференцировка лимфоцитов

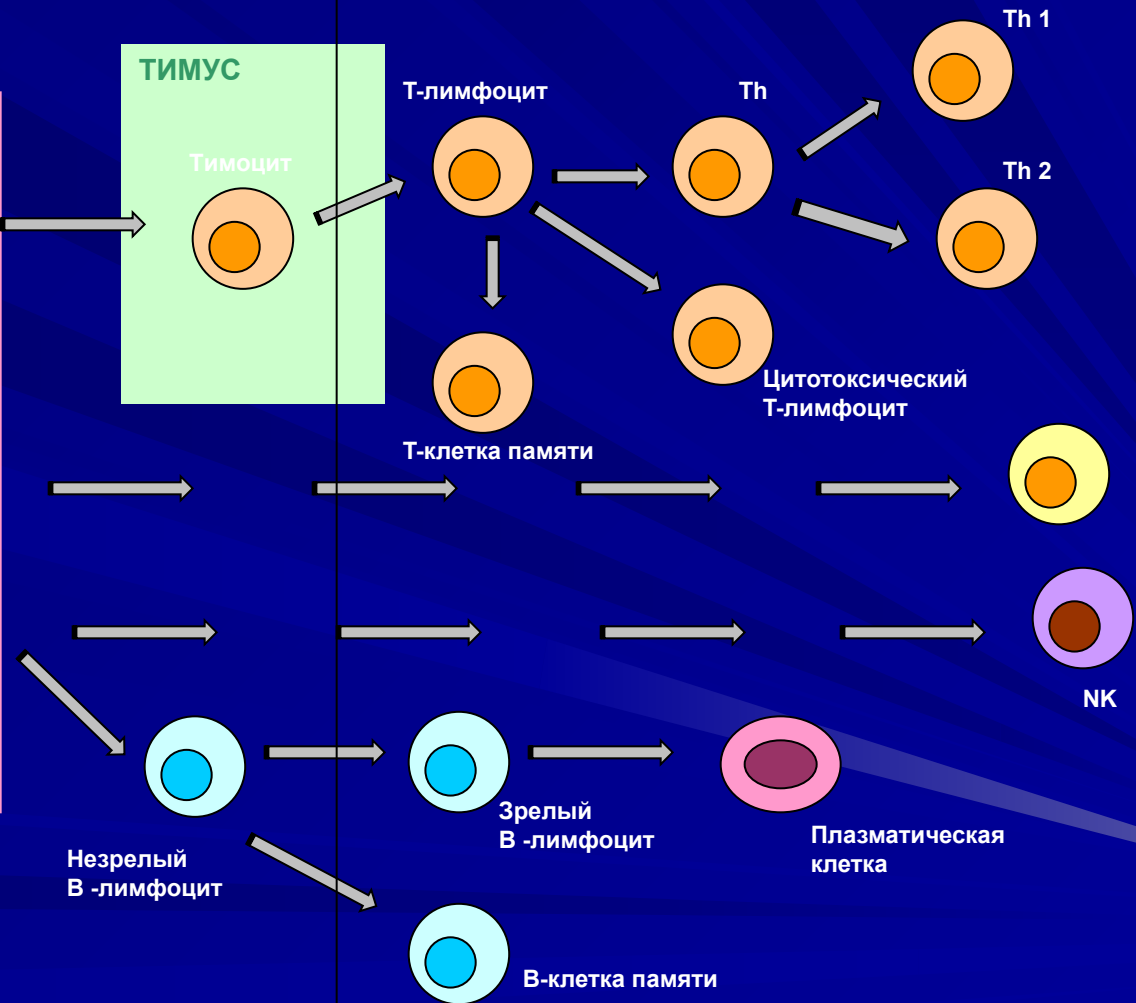


ТИМУС

Тимоцит

ИММУНОГЕНЕЗ

Антигензависимая дифференцировка лимфоцитов



Периферические лимфоидные органы

Основные периоды онтогенеза иммунной системы

<i>Период</i>	<i>Характеристика</i>	<i>Сроки</i>
I	Закладка первичных органов и начальная дифференциация клеток иммунной системы	4-5 неделя – 9 месяц внутриутробного периода
II	Совершенствование и формирование зрелой иммунной системы	С момента рождения до 16-18 лет
III	Зрелость, максимальная функциональная активность иммунной системы	От 16-18 до 55-60 лет
IV	Старение, снижение функций иммунной системы	После 55-60 лет

Клетки иммунной системы

1. Клетки адаптивного иммунитета:

- а) Т-лимфоциты;
- б) В-лимфоциты;

2. Клетки врожденного иммунитета:

- а) макрофаги крови (*моноциты*) – презентируют АГ, осуществляют фагоцитоз
- б) нефагоцитирующие клетки (*клетки Лангерганса, вуалевидные клетки, отростчатые клетки, дендритные клетки, тканевые макрофаги*) – играют антигенпрезентирующую роль для развития дальнейшего иммунного ответа
- в) гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, НК-клетки)

3. Промежуточные клетки:

- а) $\gamma\delta$ Т-лимфоциты
- б) В1-лимфоциты
- в) НКТ-лимфоциты

Понятие о врожденном и адаптивном иммунитете

- **Врожденный иммунитет** – наследственно закрепленная система защиты многоклеточных организмов от любых патогенных/непатогенных микробов, а также эндогенных продуктов тканевой деструкции.
- Все его компоненты (клеточные и гуморальные) передаются по наследству, кодируются генами зародышевой линии и не меняются в течение жизни. Клетки не образуют клонов, клеток-памяти и не подвергаются селекции

Понятие о врожденном и адаптивном иммунитете

- **Клетки врожденного иммунитета** обладают рецепторами, позволяющими осуществлять первичное распознавание патогенов.
Наиболее значимые из них – Toll-подобные рецепторы (TLR)

Понятие о врожденном и адаптивном иммунитете

Адаптивный иммунный ответ - совокупность процессов, происходящих в иммунной системе при введении антигена с участием лимфоцитов.

- Клетками, реализующими адаптивный иммунитет, являются Т- и В-лимфоциты, ключевую роль играют их АГ-распознающие рецепторы (TCR и BCR)

ИММУНИТЕТ

Защита от
ГЧИ

Защита от любой ГЧИ

ГЧИ: все микробы, все
опухоли, все
трансплантаты и т.д.

Естественная резистентность
или
Естественный иммунитет
или
Неспецифическая резистентность
или
Неспецифический иммунитет

Врожденный иммунитет

Защита от конкретной
ГЧИ

ГЧИ: туберкулезная палочка,
аденокарцинома
желудка, пересаженная
почка и т.д.

Адаптивный иммунитет
или
Специфический иммунитет

Приобретенный иммунитет

ФОРМЫ ИММУНИТЕТА ПО ПРОИСХОЖДЕНИЮ



Понятие о врожденном и адаптивном иммунитете

Врожденный и адаптивный иммунитет функционируют сообща.

- Дендритные клетки и макрофаги презентруют АГ Т-лимфоцитам
- Цитокины, вырабатываемые клетками врожденного иммунитета, определяют направление дифференцировки Т-хелперов и тип развития ИО
- Запуск системы С по классическому пути происходит при образовании комплекса АГ-АТ
- Фагоциты и NK распознают опсонизированные антителами мишени с помощью Fc-рецепторов к Ig

ИММУНИТЕТ – 3 ЭШЕЛОНА ЗАЩИТЫ

I. ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

- 4 ЧАСА

- Клеточные (тканевые макрофаги, нейтрофилы, N-киллеры)
- Гуморальные (естественные Ig, комплемент)

II. РАННИЙ ИНДУЦИБЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

- 96
ЧАСОВ

- Клеточные (активированные макрофаги, нейтрофилы и N-киллеры)
- Гуморальный (цитокины, белки острой фазы)

III. АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ: ПРОТЕКТИВНЫЙ, ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ

-
МЕСЯЦЫ,
ГОДЫ

- Клеточный (Тх (CD4); Тц (CD8); Тс (CD3); Тэ)
- Гуморальный (В лимф → Ig G, A, M, E)

Клетки иммунной системы

1. Клетки адаптивного иммунитета:

- а) Т-лимфоциты;
- б) В-лимфоциты;

2. Клетки врожденного иммунитета:

- а) макрофаги крови (*моноциты*) – презентируют АГ, осуществляют фагоцитоз
- б) нефагоцитирующие клетки (*клетки Лангерганса, вуалевидные клетки, отростчатые клетки, дендритные клетки, тканевые макрофаги*) – играют антигенпрезентирующую роль для развития дальнейшего иммунного ответа
- в) гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, НК-клетки)

3. Промежуточные клетки:

- а) $\gamma\delta$ Т-лимфоциты
- б) В1-лимфоциты
- в) НКТ-лимфоциты

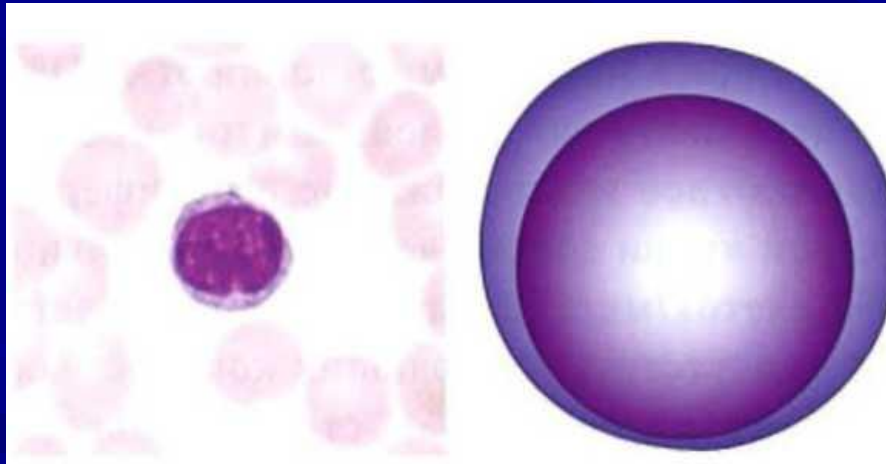
Клетки иммунной системы

По функциональной активности иммунокомпетентные клетки (ИКК) подразделяют на:

1. *Регуляторные ИКК* «управляют» функцией иммунной системы путем выработки медиаторов – цитокинов, обуславливают направление развития иммунной реакции, ее интенсивность и продолжительность.
2. *Эффекторные клетки* являются непосредственными исполнителями иммунного реагирования, действуют на объект либо непосредственно, либо путем биосинтеза биологически активных веществ со специфическим эффектом (иммуноглобулины).

Лимфоциты – клетки адаптивного иммунитета

- В 1969 году И. Ройт ввел в иммунологию понятие Т- и В-лимфоцитов:
- *Т-лимфоциты* – тимус (thymus)
- *В-лимфоциты* (bursa Fabricii у птиц)



Лимфоциты – клетки адаптивного иммунитета

- высокоизбирательно (специфически) распознают антиген с помощью клонально экспрессированных TCR и BCR;
- развивают антигенспецифические иммунные реакции, направленные на элиминацию АГ;
- способны создавать клоны себе подобных клеток после стимуляции антигеном;
- формируют иммунную память;
- способны развивать иммунную толерантность

Лимфоциты – клетки адаптивного иммунитета

- *В-лимфоциты* (15-20 %) – отвечают за развитие гуморального иммунитета, направленного преимущественно на элиминацию внеклеточных инфекционных агентов

Поверхностные рецепторы В-лимфоцитов:

- CD19, CD20
- К компонентам комплемента (CD21)
- Ig-рецепторы (к антигенам)
- К антигенам главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II классов
- К Fc-фрагменту иммуноглобулинов (CD23, CD32)

Лимфоциты – клетки адаптивного иммунитета

- *В-1 субпопуляция (CD5)* локализуется в брюшной и плевральной полостях, сальнике, миндалинах, это клетки естественного иммунитета, а образуемые ими Ig – естественные антитела. (Промежуточные клетки)
- *В-2 субпопуляция (CD19, CD20, CD22)* – обычные В-лимфоциты, имеющие на поверхности Ig-рецепторы для распознавания АГ. При стимуляции АГ созревают в плазмоциты, секретирующие АГ.
- *Плазматические клетки* – результат конечной дифференцировки В-лимфоцитов, не имеют на наружной мембране рецепторов для АГ, направлены на интенсивный синтез Ig.
- *В-лимфоциты памяти* – эффекторы вторичных иммунных реакций.

Лимфоциты – клетки адаптивного иммунитета

Т-лимфоциты (50-75%) – клетки, отвечающие за клеточный иммунитет.

Субпопуляции:

- Нулевые Т-лимфоциты
- Т-хелперы (Th0, Th1, Th2, Th17, Tfh)
- Регуляторные Т-клетки (Treg, Tr1, Th3)
- Эффекторы ГЗТ (Тгзт)
- Цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры)
- Т-клетки памяти

Лимфоциты – клетки адаптивного иммунитета

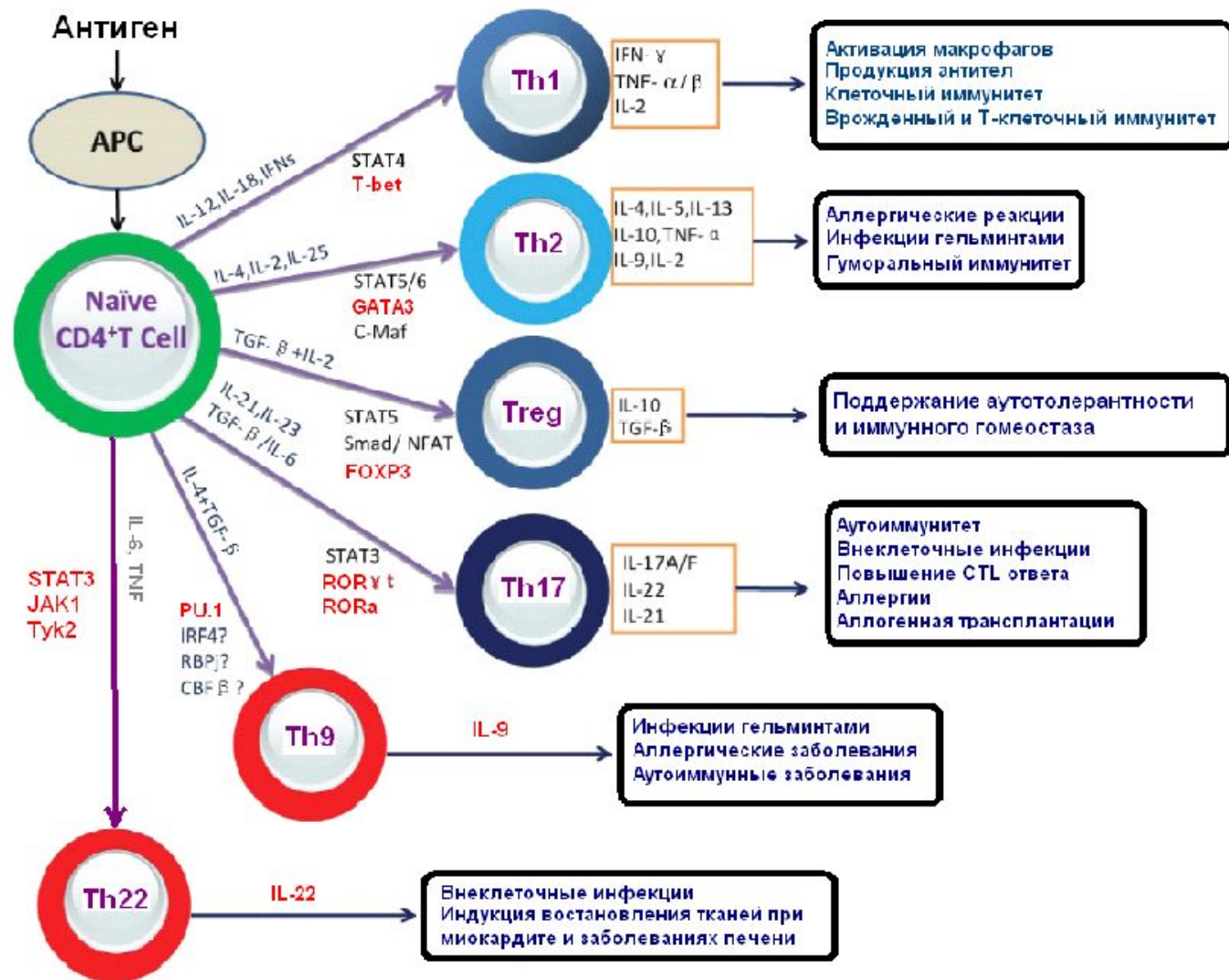
- *Нулевые Т-лимфоциты* (T0) (CD2, CD3) – это тимические, незрелые, «наивные» Т-лимфоциты.
- *Т-хелперы* (CD4) распознают антиген в комплексе с локализованными на мембране клеток-мишеней АГ МНС II класса
Т-хелперы стимулируют пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, выделяя интерлейкины
- Th1 → ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН- γ , ФНО- α – обеспечивают реакции Т-клеточного иммунитета
- Th2 → ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 – стимулируют синтез АТ, т.е. гуморальное звено иммунной системы.

Лимфоциты – клетки адаптивного иммунитета

- *T_H17* – эффекторы реакций гиперчувствительности замедленного типа.
- *T_{reg}* – супрессия аутоагрессивных клонов Т-лимфоцитов и формируют толерантность к пищевым АГ и комменсалам
- *T_r1* и *T_H3* – подавляют ответ эффекторных клеток адаптивного иммунитета, регулируя развитие иммунных реакций

Неоднородность CD4⁺Th клеток.

После активации, индуцированной антиген-представляющими клетками, наивные CD4⁺ T-клетки дифференцируются в различные субпопуляции функциональных Th клеток.



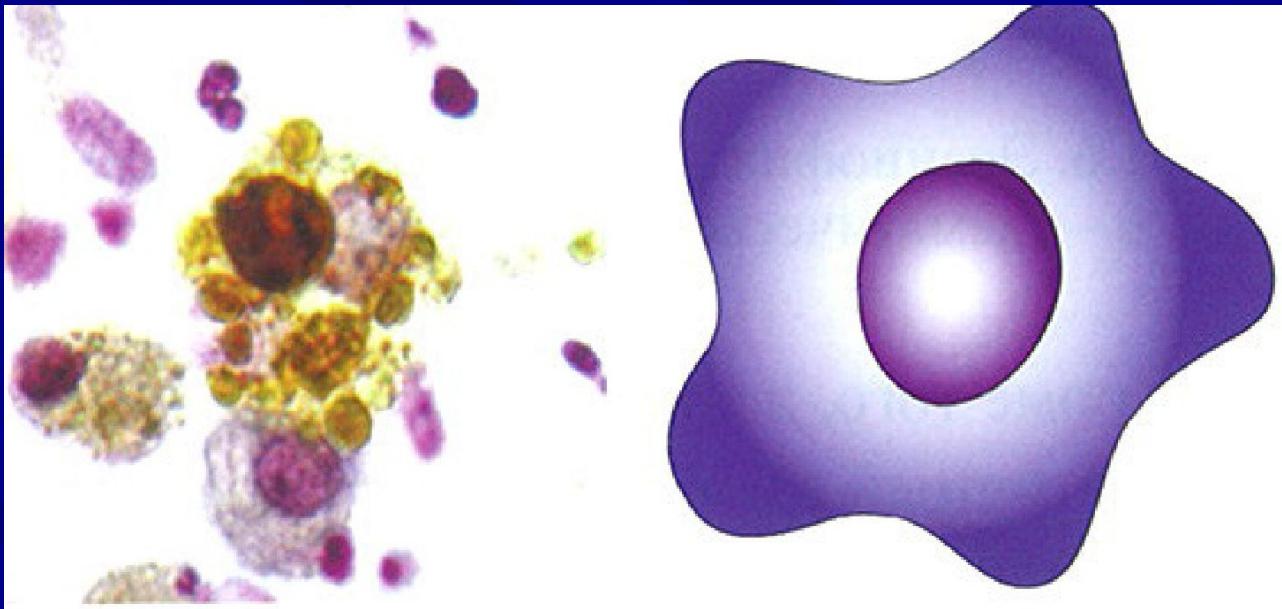
Лимфоциты – клетки адаптивного иммунитета

- *ЦТЛ (CD8* - рецептор для АГ МНС I класса, обеспечивает взаимодействие с клетками-мишенями
- Способны уничтожать инфицированные вирусом клетки-мишени, опухолевые клетки, клетки трансплантата, патологически мутированные клетки.
- *Т-клетки иммунологической памяти (CD45RO)* – это долго живущие Т-хелперы и Т-киллеры, потомки клеток, встречавшихся с антигенами и сохранившие к ним рецепторы

Клетки врожденного иммунитета:

МОНОЦИТЫ

Моноциты (CD11, CD 18) – являются предшественниками тканевых макрофагов, образуются в костном мозге, затем поступают в кровь, но быстро покидают ее и в тканях превращаются в тканевые макрофаги и миелоидные дендритные клетки

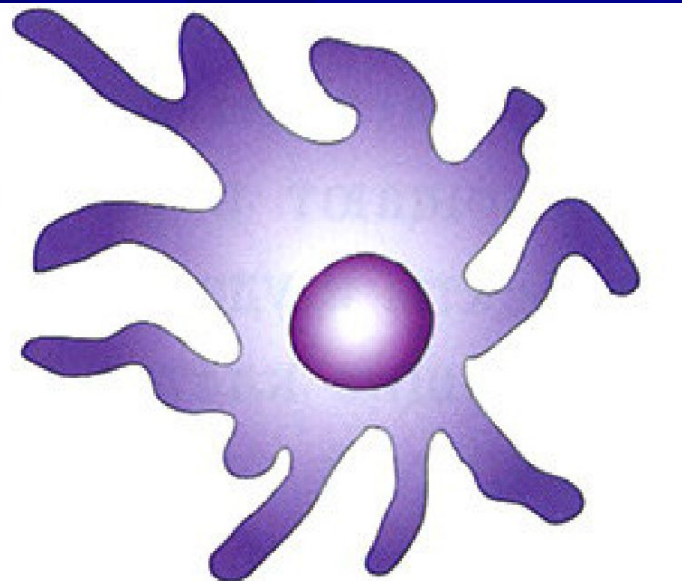
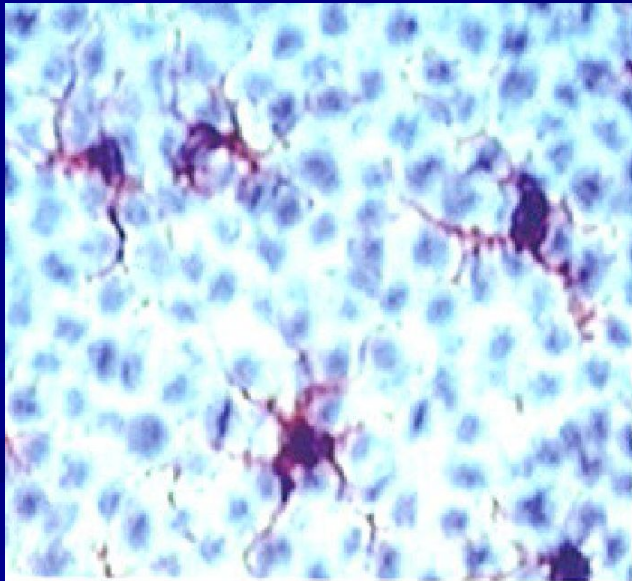


Клетки врожденного иммунитета: макрофаги

- *Синтез биологически активных веществ (цитокины, хемотаксические факторы)*
- *Защита от чужеродных веществ путем киллинга и фагоцитоза*
- *Роль клеток-«мусорщиков», убивающих и разрушающих собственные поврежденные, дефектные, состарившиеся клетки*
- *Киллинг и переваривание собственных клеток, несущих на себе генетически чужеродную информацию (опухолевые клетки)*
- *Процессинг и представление АГ с участием АГ МНС II класса*

Клетки врожденного иммунитета: дендритные клетки

- Презентируют АГ Т-лимфоцитам
- Представлены в коже (клетки Лангерганса), слизистых, в органах иммунной системы
- Подвижны, переносятся с током крови и лимфы



Клетки врожденного иммунитета: гранулоциты

- Нейтрофилы
Ф: обладают мощным биоагрессивным потенциалом, который реализуется путем фагоцитоза с последующим уничтожением и перевариванием источника АГ
- Эозинофилы
Ф: фагоцитоз, внеклеточный цитолиз (простейшие, гельминты), участие в аллергических реакциях 1 типа
- Базофилы, в тканях – тучные клетки
Ф: участие в аллергических реакциях 1 типа

Клетки врожденного иммунитета: NK - клетки

- Большие лимфоцитоподобные клетки;
- CD16, CD 56

Ф: противовирусная, противоопухолевая активность, обусловленная действием перфорин-гранзимового механизма, запускающего апоптоз

NK-клетки не нуждаются в предварительной антигенной стимуляции, являются ранними факторами защиты

Промежуточные клетки

- $\gamma\delta$ T-лимфоциты участвуют в защите от ряда АГ, которые способны распознавать без предварительной сенсibilизации (микобактерии, токсоплазмы и т.д), иммунорегуляция (через синтез цитокинов)
- В1-лимфоциты синтезируют спонтанно (без предварительной активации) естественные IgM низкой специфичности, способные перекрестно реагировать со множеством АГ
- NKT-лимфоциты, CD16 CD56 и антигенраспознающий рецептор, иммунорегуляция через синтез цитокинов)

Молекулярный уровень организации иммунной системы

- Суперсемейство Ig-подобных молекул (классы Ig – M, G, A, E, D; CD-маркеры; АГ HLA)
- Неспецифические белки (белки комплемента, цитокины, острофазные белки и др.)

Молекулярный уровень организации иммунной системы

- CD (cluster differentiation)

Клетки, участвующие в ИО, неоднородны, различаются по генетическим и функциональным особенностям. Для их систематизации предложена классификация CD, в основу которой положены различия между кластерами клеток поверхностных дифференцировочных маркерах

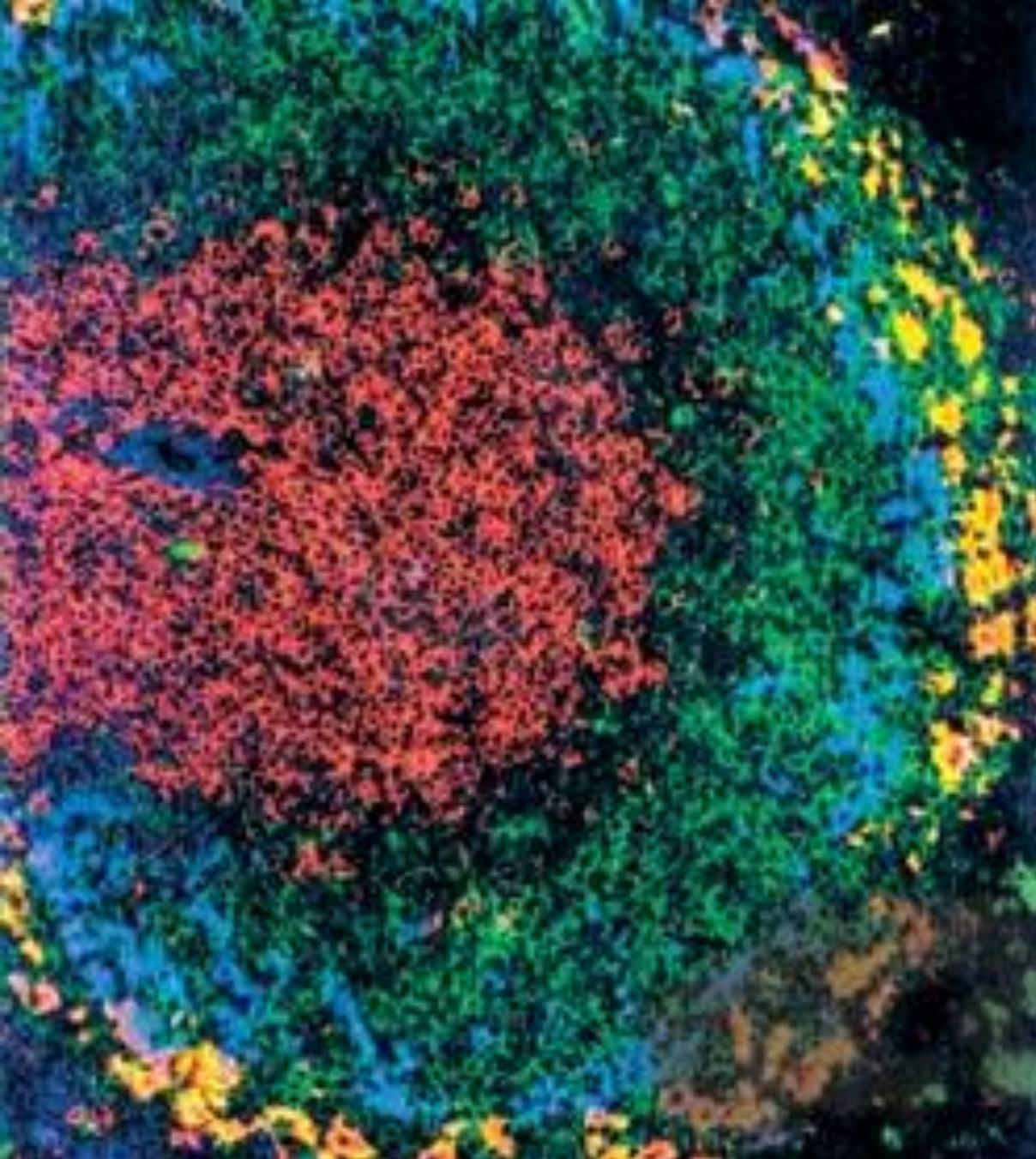
CD - маркер	Тип клетки	Функция
CD1	Т-л/ф	Участвует в представлении АГ
CD3	Т-л/ф	Проведение сигнала активации Т-клетки, маркер зрелых Т-л/ф
CD8	Т-л/ф	Созревание и «+» селекция МНС1рестриктированных Тл/ф в тимусе, маркер ЦТЛ
CD9	В-л/ф	Пре-В л/ф
CD 19, 20, 21	В-л/ф	Регуляция активации и пролиферации В л/ф
CD 16	NK	Активация АГ-зависимой комплемент- опосредованной цитотоксичности и цитокиновой продукции
CD64	Макрофа- ги	Активация макрофагов

Молекулярный уровень организации иммунной системы

- Эти молекулы можно распознать и проанализировать с помощью МАТ (получают методом гибридизации).

Метод МАТ – перспективный метод иммунодиагностики, используется для определения иммунного статуса и категорий злокачественных заболеваний лимфатической системы.

Метод создания новых ЛС (т.н. таргетная терапия)



На снимке: участок ткани, в котором разные типы клеток окрашены четырьмя видами моноклональных At, несущих флуоресцентные маркеры разных цветов