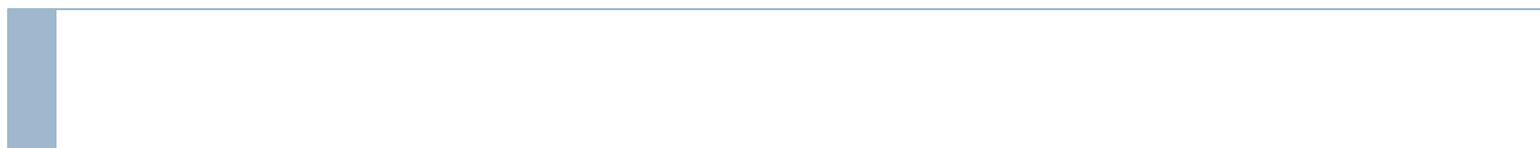
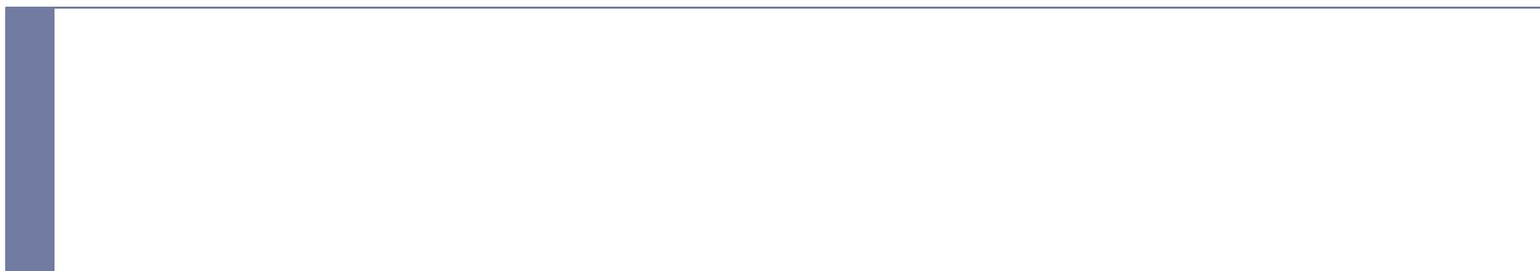


---

# Роль иммунной системы в патологии



- 
- МФК МГУ- 2013/2014, осень



---

**Иммунитет** – это защита организма от генетически чужеродных агентов (антигенов).

Формула иммунитета:

**иммунитет=распознавание+деструкция.**



**Различают:**

- Врожденный или естественный иммунитет**
- Специфический иммунный ответ (истинный или приобретенный иммунитет)**

# Врожденный (естественный) иммунитет

В основе его лежат воспаление и фагоцитоз, включаются быстро.

Ранее считалось, что фагоцитоз неспецифичен, сейчас доказано, что фагоциты с помощью рецепторов распознают молекулы присущие только микроорганизмам и отсутствующие у многоклеточных и таким образом отличают микробы от клеток своего организма.

**Неспецифическая резистентность или система врожденного иммунитета** обусловлена наследственными анатомо-физиологическими особенностями организма (см. учебник).

**Факторы естественной резистентности** включаются в защиту сразу после преодоления возбудителем кожных или слизистых оболочек и внедрения его во внутреннюю среду организма. В течение первых 4-х часов после внедрения микроба, они являются практически единственными защитниками организма.

# Специфический иммунный ответ (истинный или приобретенный

- иммунитет ~~адаптивный~~ или приобретенный, вырабатывается в процессе жизни индивида.
- активируется после размножения лимфоцитов и их дифференцировки в эффекторные клетки.
- в его основе – способность лимфоцитов распознавать антигены (их в природе  $\approx 10^{18}$ ) и организовывать их деструкцию.

**Иммунитет = распознавание аг+ деструкция.**

- **Антигены** – это генетически чужеродные вещества, вызывающие иммунный ответ. Антигены могут быть полными и неполными.
- **Полные антигены** – это макромолекулярные соединения (в основном белки и белоксодержащие соединения). *Молекула полного антигена состоит из 2-х частей – информационной и несущей.*
- **Неполные антигены (или гаптены)** – это низкомолекулярные небелковые антигены, которые имеют в своем составе только информационную часть.



- Молекула полного Аг состоит из 2-х частей – информационной и несущей.

**Информационная** часть (Аг детерминанта) определяет специфичность антигена,  
**несущая** - способствует проникновению аг в организм.

- **Эпитоп** - наименьшая распознаваемая единица Аг.

У одного «большого» Аг может быть множество различных эпитопов. Чем сложнее молекула тем с большей вероятностью она проявит себя как иммуноген.

# Органы иммунной системы

---

- К **центральному органам** относятся костный мозг и тимус;
- к **периферическим** – селезенка, лимфатические узлы и лимфоидные образования в коже (клетки Лангерганса) и слизистых оболочках глотки, бронхов и кишечника.



# **Основными функциями иммунной системы являются:**

---

- Защита от «чужого»,
- Удаление «модифицированного своего» (опухолевые, инфицированные, стареющие и другие клетки),
- Регуляция роста и развития клеток и тканей.



# Клетки иммунной системы

- ❑ **Антигенпредставляющие клетки:** макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты;
- ❑ **Регуляторные клетки:** Т-хелперы и др.;
- ❑ **Эффекторные клетки:** плазматические клетки, цитотоксические Т-лимфоциты (К-клетки), ТГЗТ-лимфоциты, натуральные киллеры (НК-клетки), моноциты/макрофаги, тучные клетки, гранулоциты – нейтрофильные, эозинофильные и базофильные.
- ❑ **Клетки памяти:** Т- и В-клетки памяти.



Главными клетками иммунитета являются **лимфоциты**. Они имеют следующие отличительные особенности:

---

- Постоянная «патрульная» рециркуляция по организму;
- Способность распознавать «свое» и «чужое» (отсутствие своего или наличие чужого в своем);
- Клональная (или групповая) организация;
- Способность к непрерывным перестройкам в своем геноме;
- Умение запоминать антигены.



# Молекулы клеточных мембран лимфоцитов

- Выделяют 4 основных типа молекул:
- CD-молекулы (cluster of differentiation – кластеры дифференцировки). Их около 130. Они служат своего рода маркерами, позволяющими отличать одну клетку от другой.
- TCR – специфический рецептор Т-лимфоцитов для распознавания и связывания определенного антигена;
- BCR – специфический рецептор В-лимфоцитов для распознавания и связывания определенного антигена;
- Синтез и экспрессия на мембране лимфоцита TCR и BCR происходит во время лимфопоэза, т.е. в отсутствие антигена.
- Антигены главного комплекса гистосовместимости (Human leukocytes antigens – HLA или MHC);

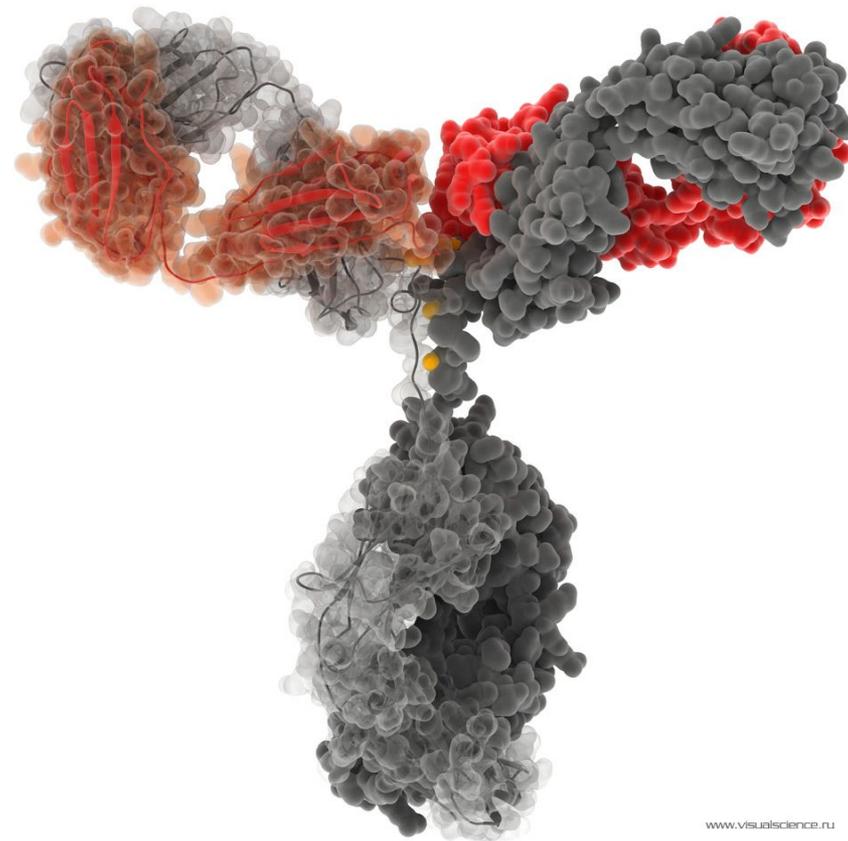
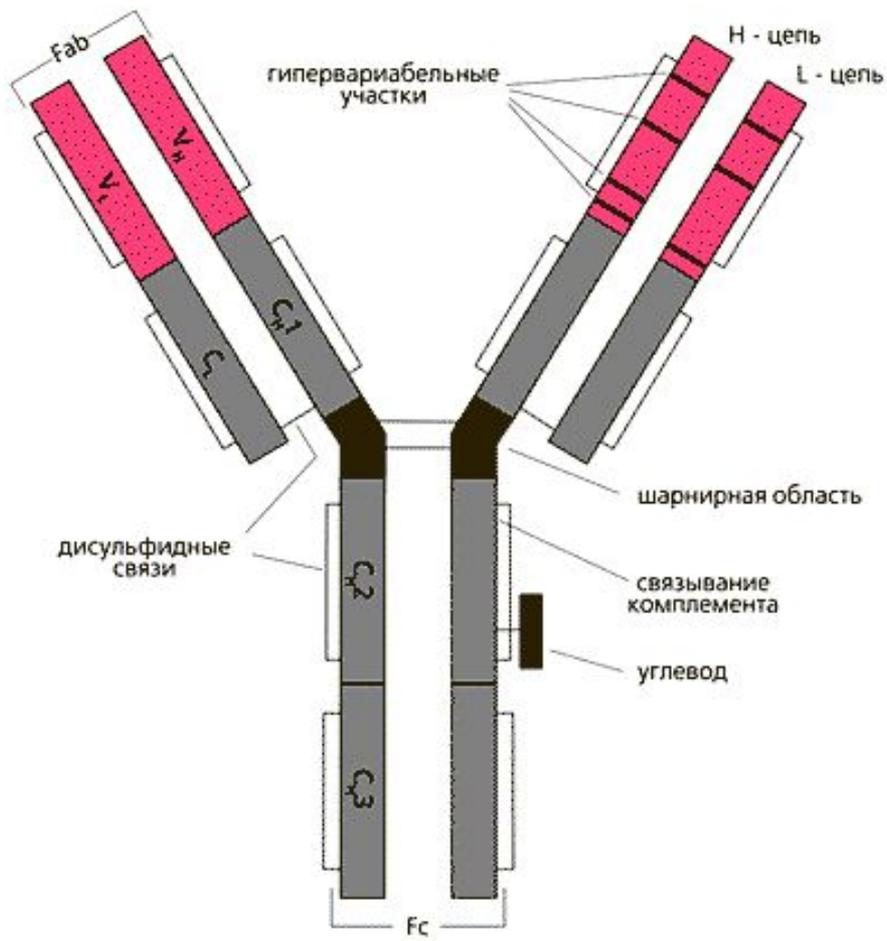
# Гуморальные факторы иммунитета

---

- ▣ **I. Антитела** – это глобулярные белки плазмы крови, обладающие способностью специфически связываться с антигенами с целью их инактивации и удаления из организма.

**Имуноглобулины 5 классов: M, G, A, E и D.**





**2. Цитокины** – это биологически активные вещества, секретируемые клетками в ответ на специфические и неспецифические стимулы. Продукция цитокинов присуща не только лимфоцитам, но и другим клеткам (например, макрофагам).

Среди цитокинов выделяют:

- ▣ **Интерлейкины.** Их 18;
- ▣ **Интерфероны  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ;**
- ▣ **Факторы некроза опухоли  $\alpha$  и  $\beta$**  (Tumor necrotic factor - TNF);
- ▣ **КСФ:** гранулоцитарный, макро-фагальный и гранулоцитарно-макрофагальный;
- ▣ **Трансформирующий фактор роста  $\beta$**  (Transformic Grows Factor – TGF) и др.



□ **Иммунный ответ** – это процесс взаимодействия клеток иммунной системы, который индуцируется антигеном и приводит к образованию эффекторных клеток, уничтожающих данный антиген. Несмотря на свою специфичность, иммунный ответ всегда сопровождается такими неспецифическими реакциями как фагоцитоз, активация комплемента, НК-клеток и т.д.

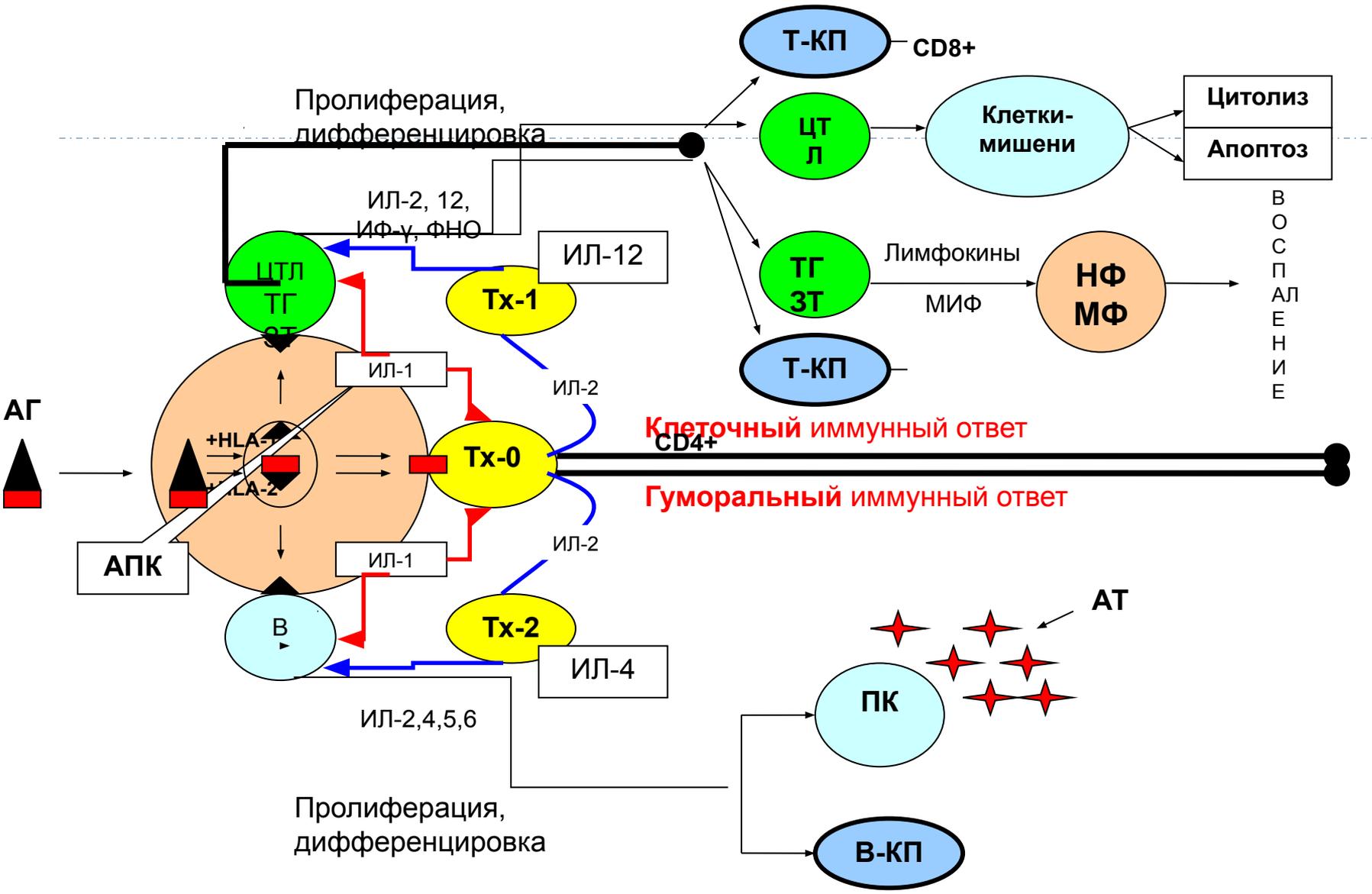


# По механизму формирования различают 2 типа иммунного ответа: гуморальный и клеточный.

- Гуморальный иммунный ответ является основой антитоксического, антибактериального и антигрибкового иммунитета.
- Клеточный иммунный ответ формируется в основном на антигены вирусов, опухолевых клеток и пересаженных чужеродных клеток.

■





**МЕЖКЛЕТОЧНАЯ КООПЕРАЦИЯ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ**



# Основные эффекторные клетки

---

□ Т-лимфоциты: CD8+ - **ЦТЛ**

CD4+Т-клетки воспаления ,  
ответственные за гиперчувствительность замедленного  
типа – **ТГЗТ**-лимфоциты, а также Т-клетки памяти.



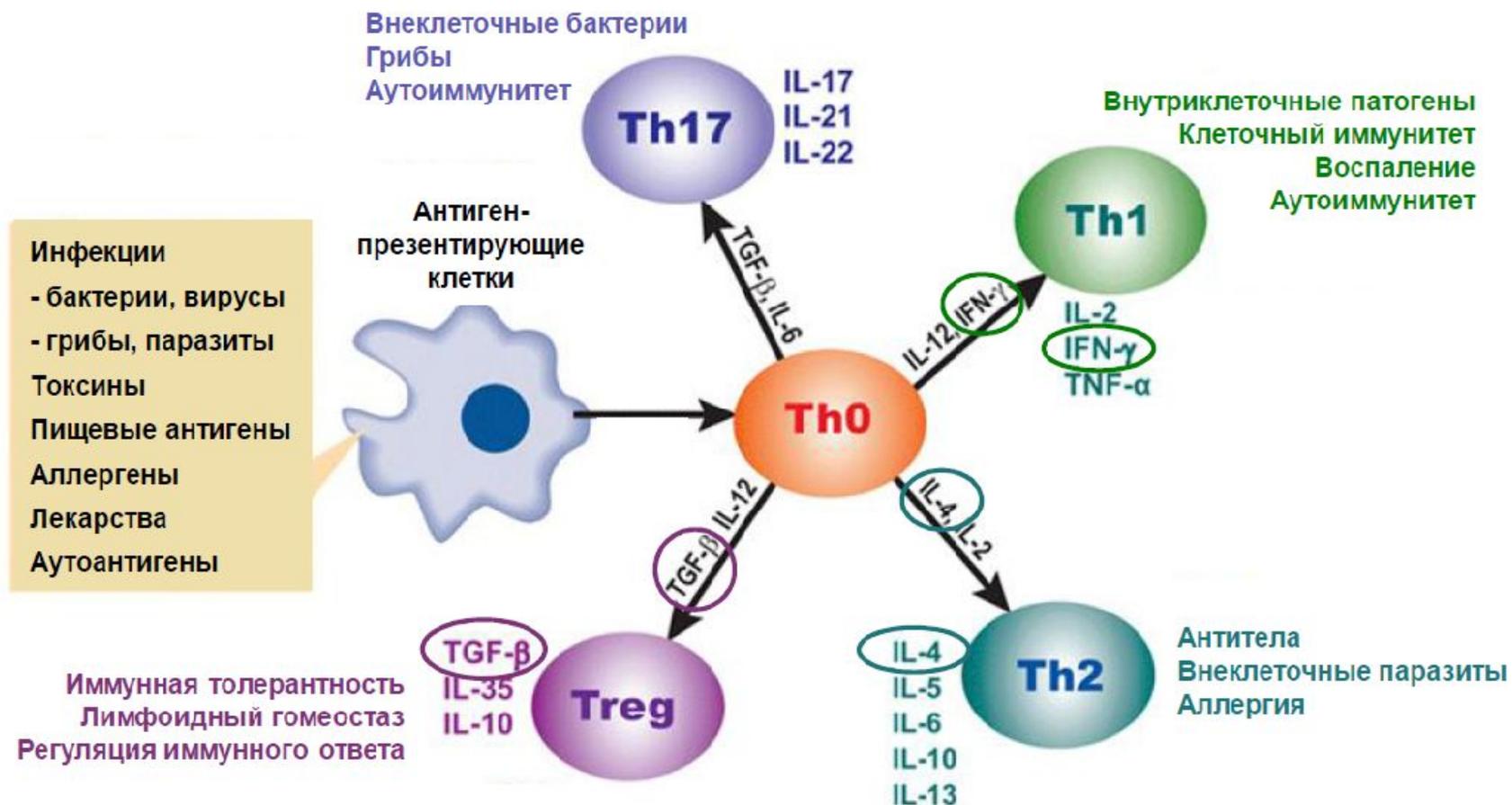
# T-хелперы 1-го, 2-го и 3-го типа.

---

- **T-хелперы 1-го типа** выделяют ИЛ-2, I2,  $\gamma$ -интерферон и TNF .
- **T-хелперы 2-го типа** выделяют ИЛ-2, 4, 5, 6, I0, I3 и др.
- T-хелперы 3-го типа (**Treg**) выделяют продуцирующие трансформирующий фактор роста  $\beta$ , который является главным фактором супрессии иммунного ответа.



# Дифференцировка Т-хелперов



Цветным текстом обозначены основные защитные и патологические функции каждой субпопуляции Т-хелперов, и цитокины, которые они производят. Черным цветом указаны цитокины, необходимые для дифференцировки в соответствующую субпопуляцию, и производимые АПК, активированными соответствующими стимулами.

IFN $\gamma$  - активация макрофагов  
IL4 - дифференцировка В-клеток  
TGF $\beta$  - иммуносупрессия



# Стадии иммунного ответа

---

- Поглощение антигена, его переработка и презентация лимфоцитам;
  - Распознавание антигена лимфоцитами;
  - Активация лимфоцитов;
  - Клональная пролиферация лимфоцитов;
  - Дифференцировка лимфоцитов в функционально зрелые клетки;
  - Деструкция антигена.
- 



# 1. Стадия поглощения, переработки и презентации антигена

- Антиген проникает во внутреннюю среду организма. Его поглощают **дендритные клетки и макрофаги**, по «дороге» расщепляющие АГ (ДК способны мигрировать в лимфоузлы, поэтому в первичном иммунном ответе они являются основной АПК).
- расщепленный аг **загружается** на молекулу **HLA(МНС)** и выводится на поверхность клетки для презентации лимфоцитам.
- при **связывании аг с рецептором лф** **активируется** и с этого момента начинается **иммунный ответ**.

Вероятность контакта специфических клонов лф (т.е. лф с рецептором, комплементарным данному антигену) с АПК крайне мала, но существует механизм улавливания циркулирующих

лимфоцитов:

**Дендритные** клетки м.б. **миелоидного** или **лимфоидного** происхождения (по другим данным ДК – происходят из монобластов), презентируют АГ лимфоцитам.

Без взаимодействия лигандов CD 28 на Тлф и стимулирующих молекул В7-1 на дендритных клетках – неполная активация, анергия или апоптоз лф.

Контакт **АГ** с **неспецифического** звена иммунитета приводит к секреции **цитокинов**, определяющих ход иммунного ответа.

**Тлф**, продуцирующие общий набор цитокинов относят к **Th-0**.

**Ил-12** и **ИФН-γ** переводят нулевые в **Th-1**

**ИЛ-4, 6** стимулируют их дифф-ку в **Th-2**

Эффекторы **клеточного** пути - фагоциты и ЦТЛ, **гуморального** - плазмоциты

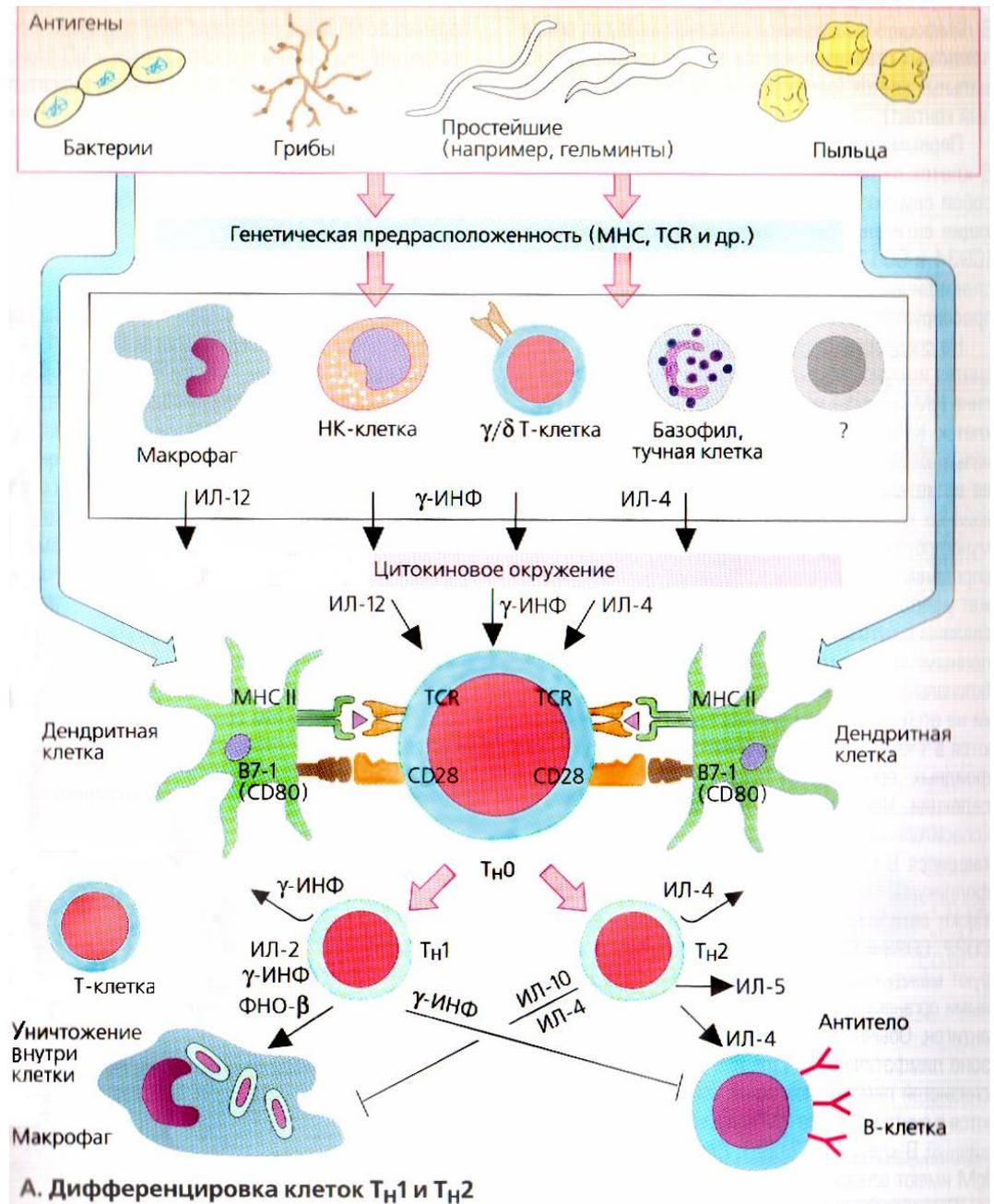
**ЦТЛ** уничтожают □ с вирусными или опх АГ (экспрессия вирусных АГ опережает сборку вирионов ⇒ важно для остановки распространения инфекции).

Эффективная защита от внутриклеточных патогенов не может обеспечиваться только АТ.

При **дисбалансе** между Th-1 и Th-2

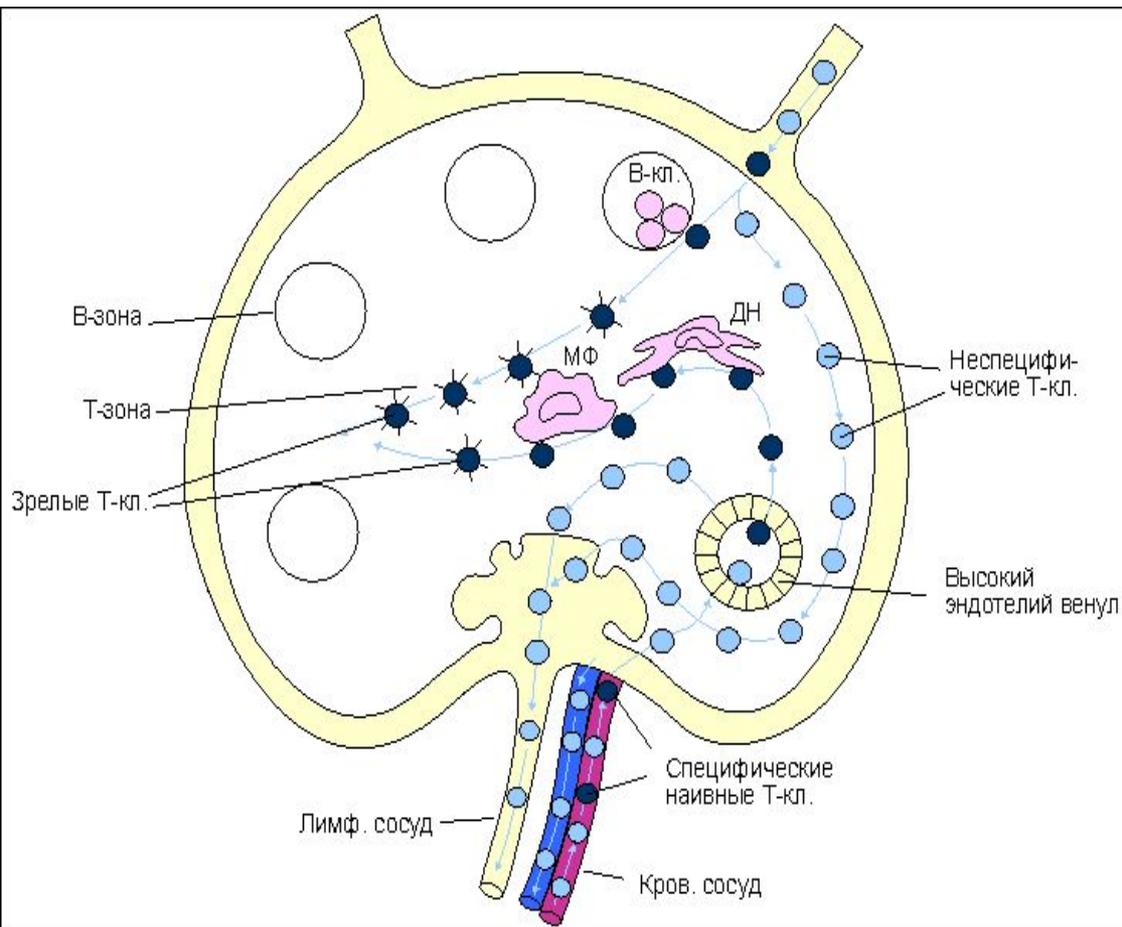
- склонность к **аллергии** (преобладание Th-2)

- **реже инфекции** с внутриклеточными патогенами (преобладание Th-1)



**А. Дифференцировка клеток Т<sub>H</sub>1 и Т<sub>H</sub>2**

## Рециркуляция Т-клеток после проникновения антигена в лимфоидную ткань.



Таким образом в лимфоузлах избирательно скапливаются лф тех клонов, которым предстоит реагировать на этот АГ.

При вирусной (или бактериальной) агрессии локально развивается процесс воспаления, в него вовлекаются региональные лимфоузлы, в них задерживаются циркулирующие лф, туда же поступают АПК, несущие антигенный пептид. Контакт АПК с лимфоцитами специфического клона останавливает его движение, а остальные клоны продолжают циркуляцию.

## 2. Стадия распознавания антигена

T-хелперы могут узнать чужеродный АГ на поверхности макрофага только на фоне собственной HLA-молекулы (так называемое двойное распознавание) ⇒ соединение антигена с HLA необходимо.

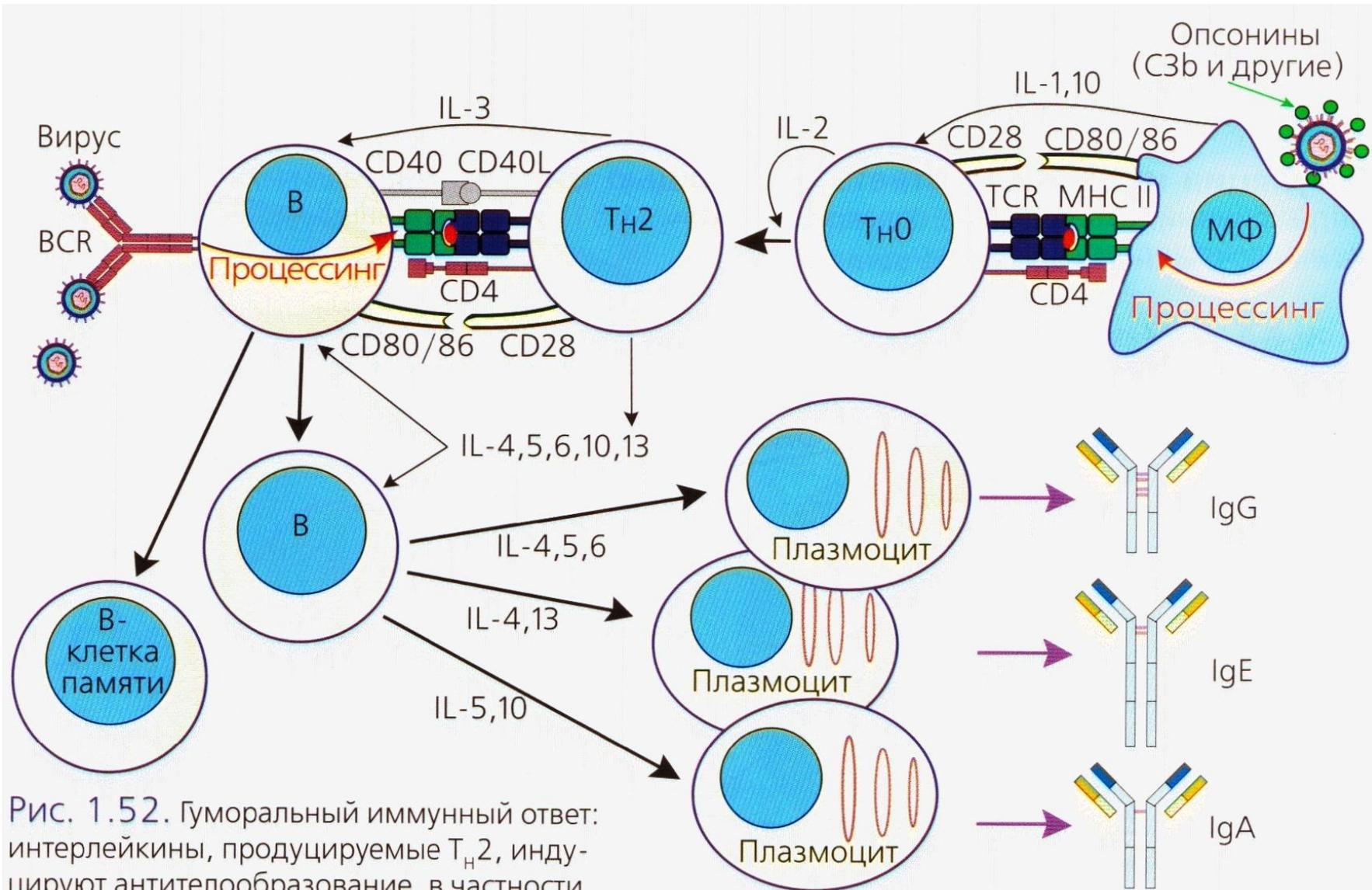
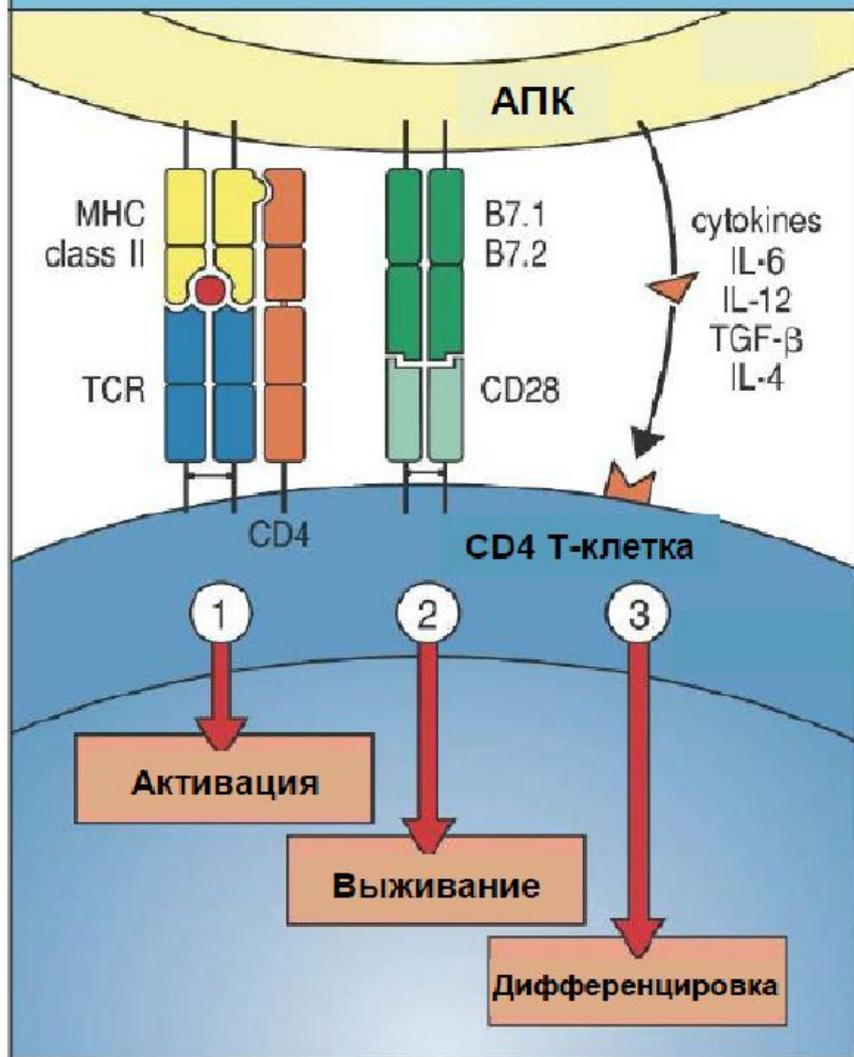
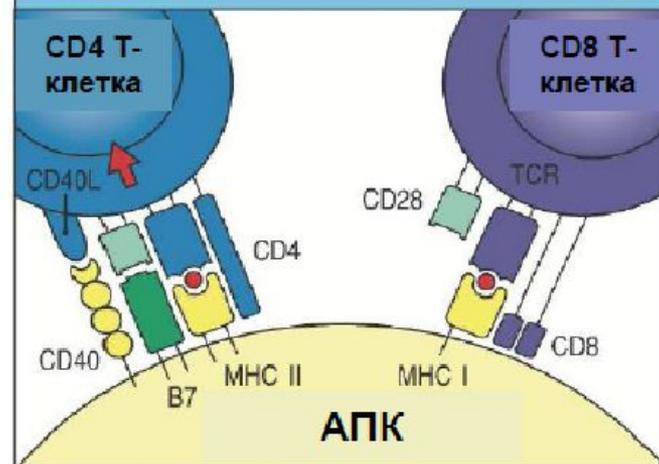


Рис. 1.52. Гуморальный иммунный ответ: интерлейкины, продуцируемые T<sub>H2</sub>, индуцируют антителообразование, в частности ИЛ-4 и ИЛ-13 индуцируют синтез IgE

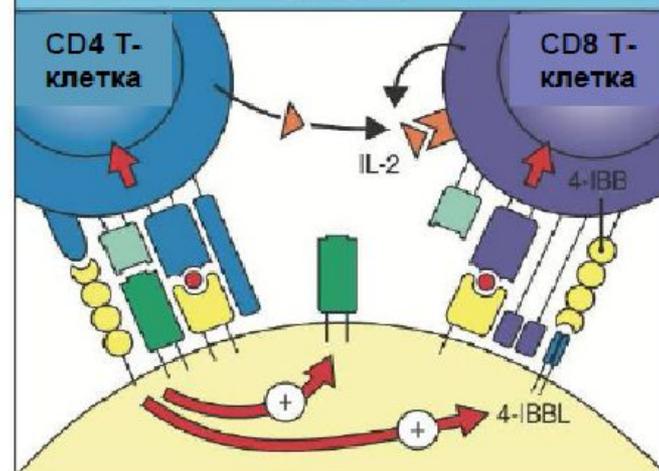
## АПК передают наивным Т-клеткам три типа сигналов



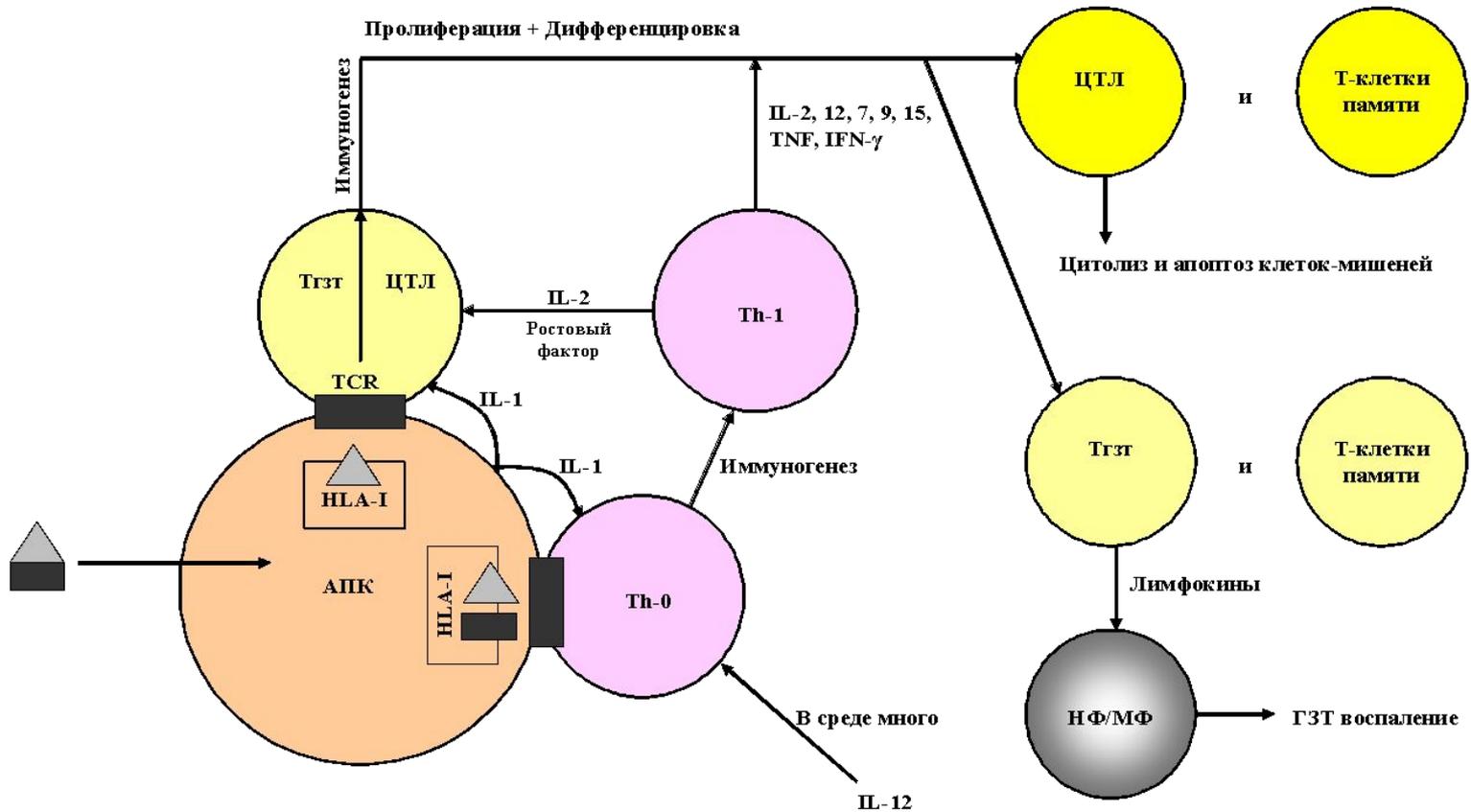
## Получив сигналы от АПК, CD4 клетка производит CD40L и IL2



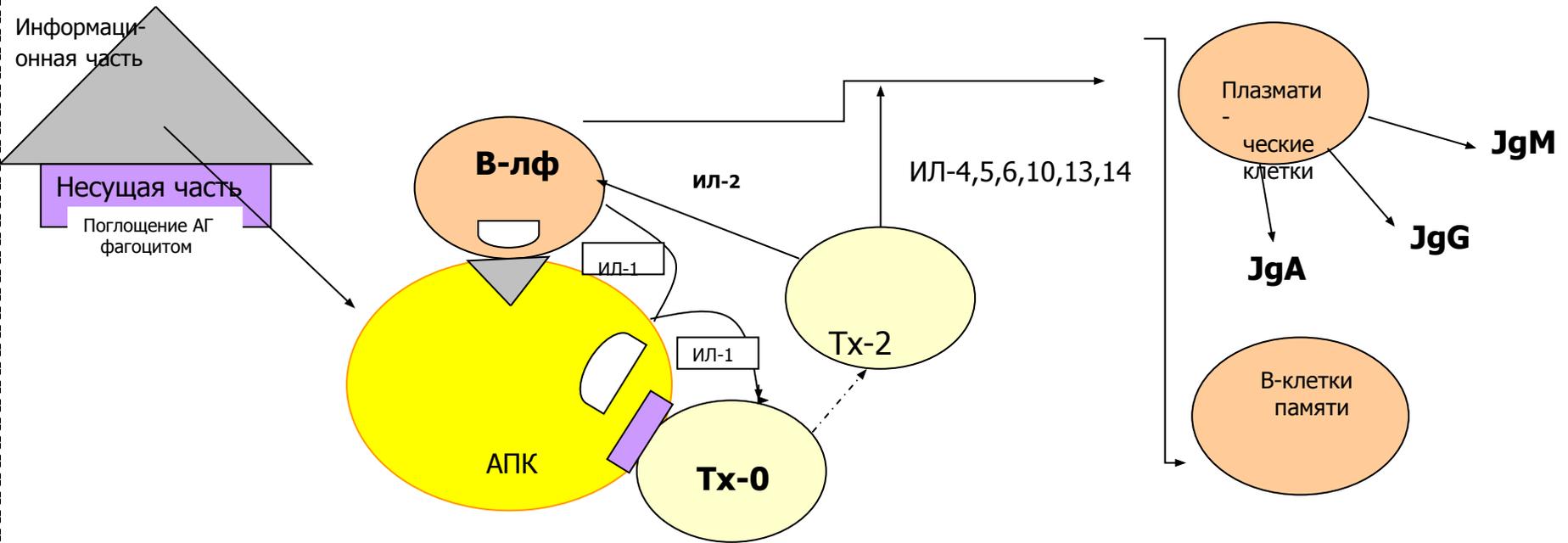
## АПК получает CD40 сигнал и стимулирует CD8 клетку. IL2 действует напрямую



# Клеточный иммунный ответ



## Идёт иммуногенез: пролиферация и дифференцировка Влф



### Гуморальный путь иммунного ответа

В лимфоузле АПК представляет расщепленный антиген лимфоцитам. В этом процессе участвуют Влф, контактирующий с информационной частью аг и наивный Тх0 лф, который контактирует с несущей (?) частью антигена, а также получает цитокиновый сигнал – ИЛ 4 от АПК и тучных  $\square$  и дифференцируется в Т-хелпер 2-го типа. **В-лф** распознаёт **информационную** часть антигена с помощью **BCR** (это поверхностные IgM и D, ассоциированные с CD-молекулами (19, 21, 79, 81)). Т-хелпер распознаёт антиген, с помощью **TCR** (некоторые Т-независимые бактериальные АГ распознаются рецептором BCR без помощи Т-хелперов). Каждый рецептор – BCR или TCR распознаёт одновременно  **$\alpha$ -цепью антиген,  $\beta$ -цепью  $\rightarrow$  HLA.**

# 3. Стадия активации.

Ещё во время распознавания и В-лф и Т-лф должны получить три стимула – один специфический и 2 неспецифических:

- **специфический сигнал** – связывание АГ с BCR или TCR
- **неспецифические сигналы активации:**
  - а) взаимодействие лф с цитокинами
  - б) сигнал от костимулирующих молекул.

# Механизм активации

Для пролиферации требуется экспрессия генов, кодирующих ИЛ-2 (ключевой ростовой фактор)

После активации **T<sub>H</sub>1** выделяют цитокины - модуляторы клеточного ответа.

**T<sub>H</sub>2** секретируют цитокины – опосредующие гуморальный ответ.

## 4. Стадия пролиферации

## 5. Стадия дифференцировки.

**Цитокины Th1** стимулируют в лимфоузлах и селезенке размножение и созревание Т-лф (ЦТЛ или ТГЗТ) в зрелые клетки и **Т-клетки памяти**

**Цитокины Th2** способствуют образованию из В-лф **плазматических** клеток, которые мигрируют в костный мозг и слизистые оболочки, и там синтезируют **антитела**. Часть активированных Влф сохраняется как долгоживущие **В-клетки памяти**.

Очередное воздействие того же Аг вызывает более быстрый и выраженный (по сравнению с первичным) вторичный ответ. Иммунологическая память сохраняется длительно.

## 6. Стадия деструкции антигена

происходит с привлечением неспецифических факторов защиты.

**Деструкция антигена при клеточном ответе:**

- а) цитолиз** клеток-мишеней лимфоцитами
- б) индукция апоптоза** лимфоцитами
- в) фагоцитоз** клеток - мишеней

**ТГЗТ-лф** с помощью цитокинов (ИФН- $\gamma$  и МИФ) привлекают фагоциты в очаг воспаления и активируют их. Активированные макрофаги и нейтрофилы уничтожают клетки-мишени.

# Деструкция антигена при гуморальном ответе:

---

- Комплементзависимый лизис антигена, связанного с антителом;
  - Фагоцитоз макрофагами растворимых комплексов антиген+антитело и расщепление их в лизосомах;
  - Опсонизация бактерий с последующим фагоцитозом;
  - Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ).  
Реализуется путем разрушения клетками-киллерами покрытых антителами клеток-мишеней через присоединение к Fc-фрагменту антитела. Такими АЗКЦ-киллерами могут быть НК-клетки, моноциты/макрофаги, гранулоциты;
- 



# Иммунологическая толерантность

Под иммунологической толерантностью понимают отсутствие специфической продуктивной иммунной реакции на конкретный антиген. Это не обязательно означает, что антиген не распознается.

В дополнение к центральной толерантности к собственным антигенам, существует несколько уровней периферической. На каждом уровне действуют свои молекулярные и клеточные механизмы.

Молекулярная структура эпитопов, распознаваемых Т и В лимфоцитами, принципиально не отличается между собственными и чужеродными антигенами. Поэтому распознавание своего и чужого требует дополнительных сигналов от физиологического микроокружения (stroma первичных лимфоидных органов) и системы врожденного иммунитета (костимуляторные сигналы, цитокины).

Система сигналов врожденного иммунитета не идеальна, поэтому необходим эволюционно приемлемый компромисс между толерантностью к собственным антигенам и эффективной защитой от патогенов.

Недостаточная толерантность выражается в аутоиммунных заболеваниях и репродуктивных проблемах. Недостаточная защита - в хронических инфекциях и злокачественных опухолях.



# Механизмы ауто толерантности

Тип толерантности	Механизм	Где действует
Центральная толерантность	Делеция клона или редактирование рецептора	Костный мозг, тимус
Сегрегация антигена	Физическое отделение аутоантигена от лимфоидной системы	Иммунопривилегированные и некоторые другие органы
Периферическая анергия	Инактивация клеток сигналом в отсутствие костимуляции	Вторичные лимфоидные органы
Регуляторные Т-клетки	Супрессия цитокинами и внутриклеточными сигналами	Вторичные лимфоидные органы и очаги воспаления, злокачественные опухоли
Функциональная девиация	Дифференцировка в регуляторные клетки	
Клеточная гибель, индуцированная активацией	Апоптоз	

# Регуляторные Т-клетки

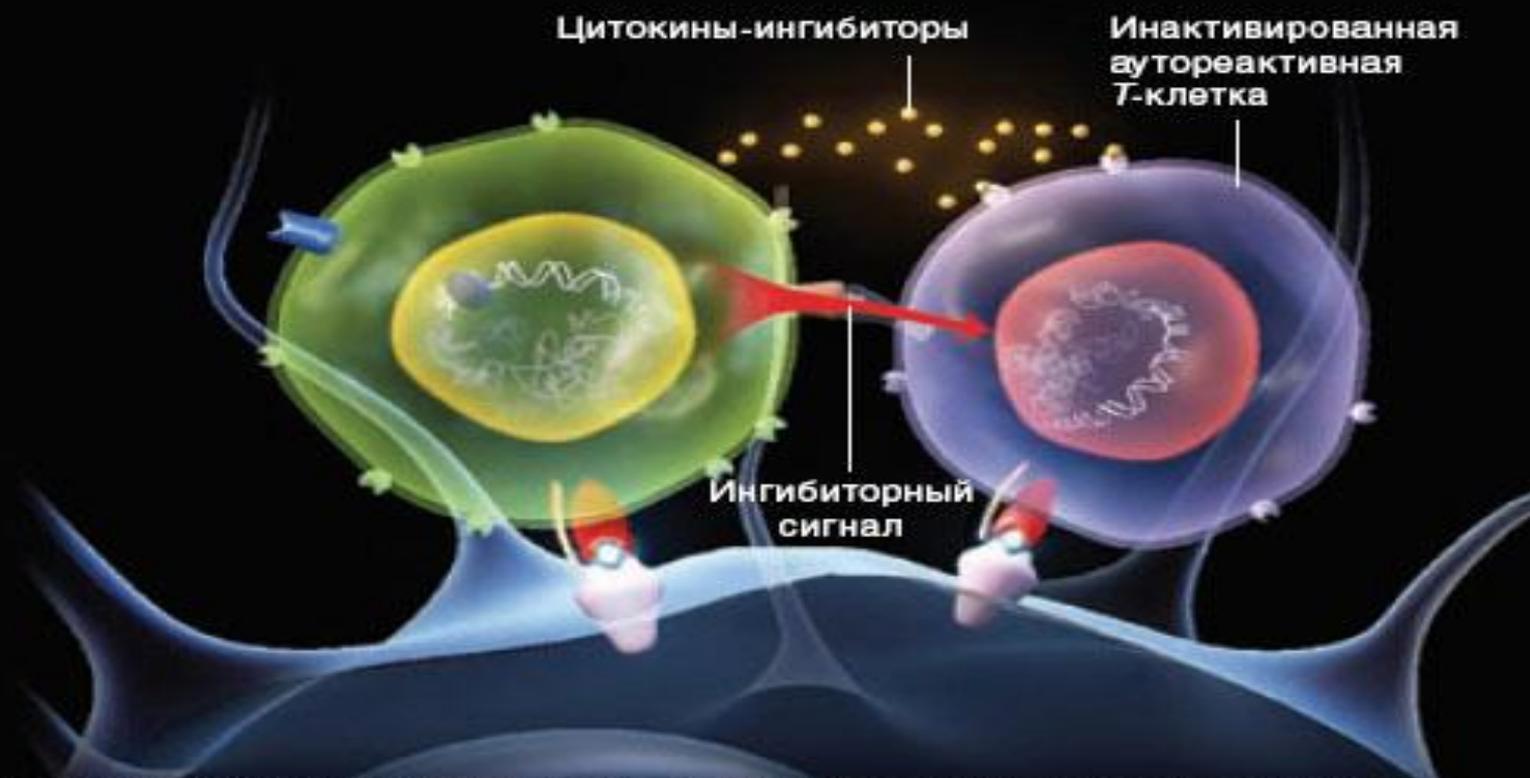
- Будучи частью популяции CD4<sup>+</sup>-Тлф, они поддерживают согласие между иммунной системой и организмом, подавляя чрезмерную активность и пролиферацию эффекторных лф.
- Определяют реакцию иммунной системы на инфекцию, опухолевые клетки, трансплантат, клетки плода при наступлении беременности и т. д

# Свойства T-reg

- T-reg-клетки подавляют **аутоиммунную** реакцию,
- улучшают **иммунологическую** память и помогают организму, противостоять повторному заражению патогенными микробами,
- защищают от уничтожения полезные бактерии, населяющие **кишечник**.
- способствуют нормальному протеканию **беременности**, причиной спонтанных абортов у некоторых женщин оказывается низкая активность T-reg-клеток.
- **Отрицательные** свойства: помогают раковым клеткам избежать атаки со стороны иммунной системы.

рецептор (ТКР) хелперной или цитотоксической клетки сочтет представленный антиген чужеродным и получит соответствующие сигналы от АПК, то *T*-клетки направят оружие против носителя антигена — даже если последний принадлежит самому организму, а не патогену. ТКР клеток *T-reg* тоже распознают определенные антигены и подавляют активность тех *T*-клеток, которые нацелены именно на данные антигены

### ***T-REG* САМА ПОДАВЛЯЕТ АКТИВНОСТЬ ДРУГИХ *T*-КЛЕТОК**



*T-reg* использует антигенпредставляющую клетку как подспорье для установления контакта с другой *T*-клеткой, тоже присоединившейся к АПК. Затем *T-reg* инъецирует ингибирующие молекулы непосредственно в *T*-клетку или посылает ей сигналы, распространяющиеся на короткие расстояния

# Регуляция иммунного ответа

---

Виды регуляции:

- Внутрисистемная (или саморегуляция)
- Печеночная
- Нейро-эндокринная
- Генетическая



## **Нарушения иммунитета:**

- иммунодефицитные состояния,
- аутоиммунные заболевания
- аллергии.

**Иммунодефициты** - состояния, обусловленные функциональной недостаточностью иммунной системы вследствие отсутствия или снижения уровня одного или нескольких факторов иммунитета.

### **Клинические проявления:**

- снижение резистентности к инфекциям,
- доброкачественные или злокачественные (лимфомы, лимфосаркомы) опухоли.

# Иммунодефициты –

---

состояния, обусловленные функциональной недостаточностью иммунной системы вследствие отсутствия или снижения уровня одного или нескольких факторов иммунитета.



# Классификация иммунодефицитов

---

## По происхождению:

- Первичные (врожденные)
- Вторичные (приобретенные)

## По характеру нарушений выделяют:

- дефицит фагоцитов;
  - дефицит системы комплемента;
  - дефицит В-звена иммунитета;
  - дефицит Т-звена иммунитета;
  - комбинированные иммунодефициты.
- 



## **Нарушения иммунитета:**

- иммунодефицитные состояния,
- аутоиммунные заболевания
- аллергии.

**Иммунодефициты** - состояния, обусловленные функциональной недостаточностью иммунной системы вследствие отсутствия или снижения уровня одного или нескольких факторов иммунитета.

### **Клинические проявления:**

- снижение резистентности к инфекциям,
- доброкачественные или злокачественные (лимфомы, лимфосаркомы) опухоли.

# □ Аутоиммунные

заболевания – это болезни, обусловленные формированием иммунного ответа на аутоантигены - антигены собственных тканей.

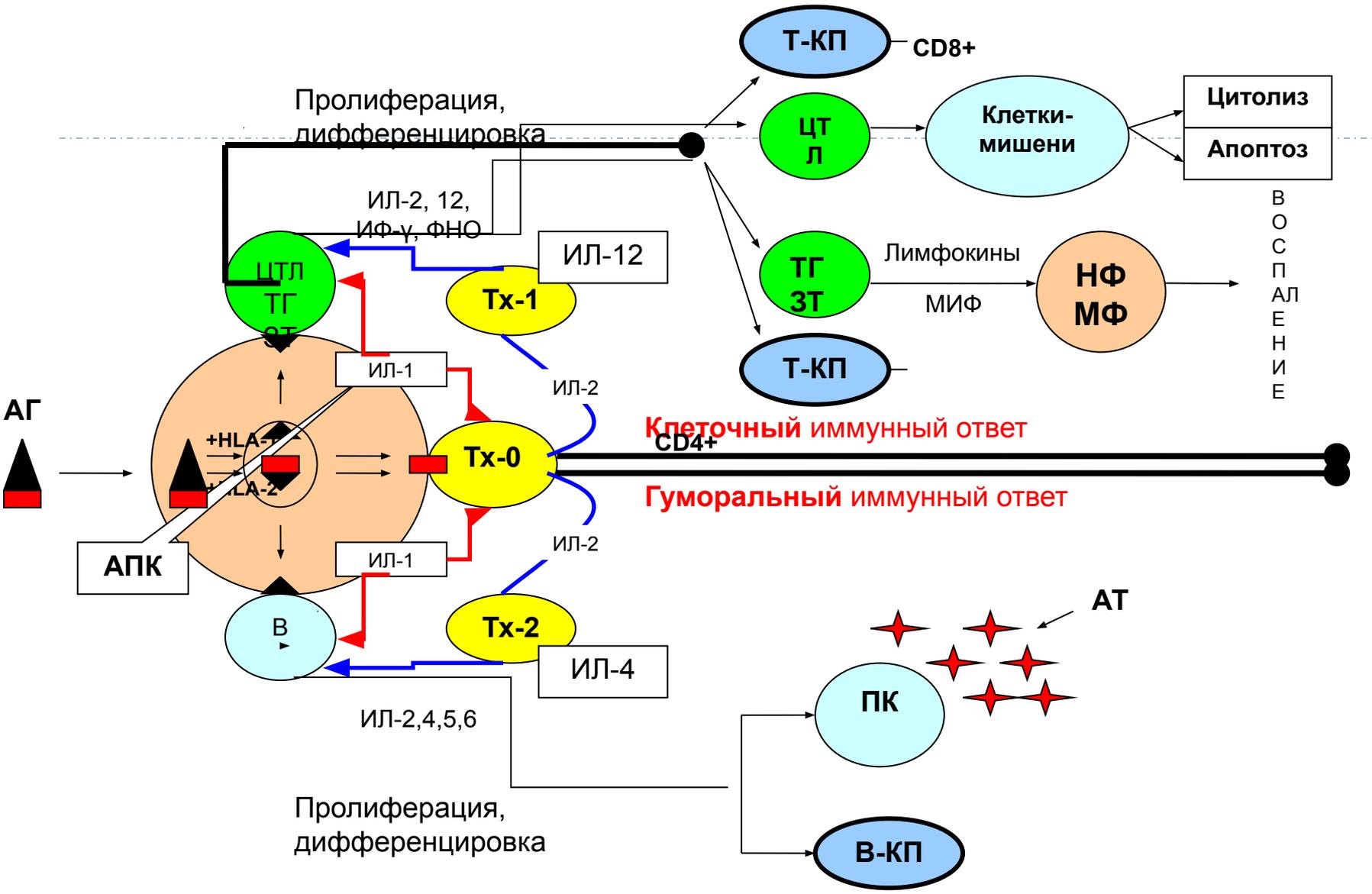


# Аутоиммунные заболевания

обусловлены иммунным ответом на антигены собственных тканей

## Основные механизмы развития аутореактивности:

1. Нарушение регуляции иммунитета при **функциональной** слабости Т-reg
2. Нарушение клональной делеции и активация сохранившихся аутореактивных В- и Т-клеток при инфицировании микроорганизмами, имеющими общие с хозяином (перекрестные) антигены. Например – ревматизм – инфекционно-аллергическое поражение сердца и суставов как результат стрептококковой инфекции.
3. Поликлональная активация В-лф вирусами (мононуклеоза, гепатита).
4. Поступление в кровоток антигенов тканей, в норме изолированных от иммунной системы (мозг, хрусталик, щитовидная железа, тестикулы), например, при травме.
5. Молекулярная аномалия и связанная с этим выработка аутоантител. Например, ревматоидный артрит, когда вырабатываются аутоантитела к дефектному IgG (обнаружен дефект гликозилирования Fc фрагментов антител этого класса ⇒ аномальные молекулы образуют м/д собой конгломераты с сильными иммуногенными свойствами).
6. Представление антигена клетками, неспециализированными для этой функции. Примером является тиреоидит как результат аномальной экспрессии HLA - 2 на клетках щитовидной железы.
7. Уничтожение «своей» клетки, несущей чужеродные антигены (аг вирусов, лекарств).



**МЕЖКЛЕТОЧНАЯ КООПЕРАЦИЯ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ**

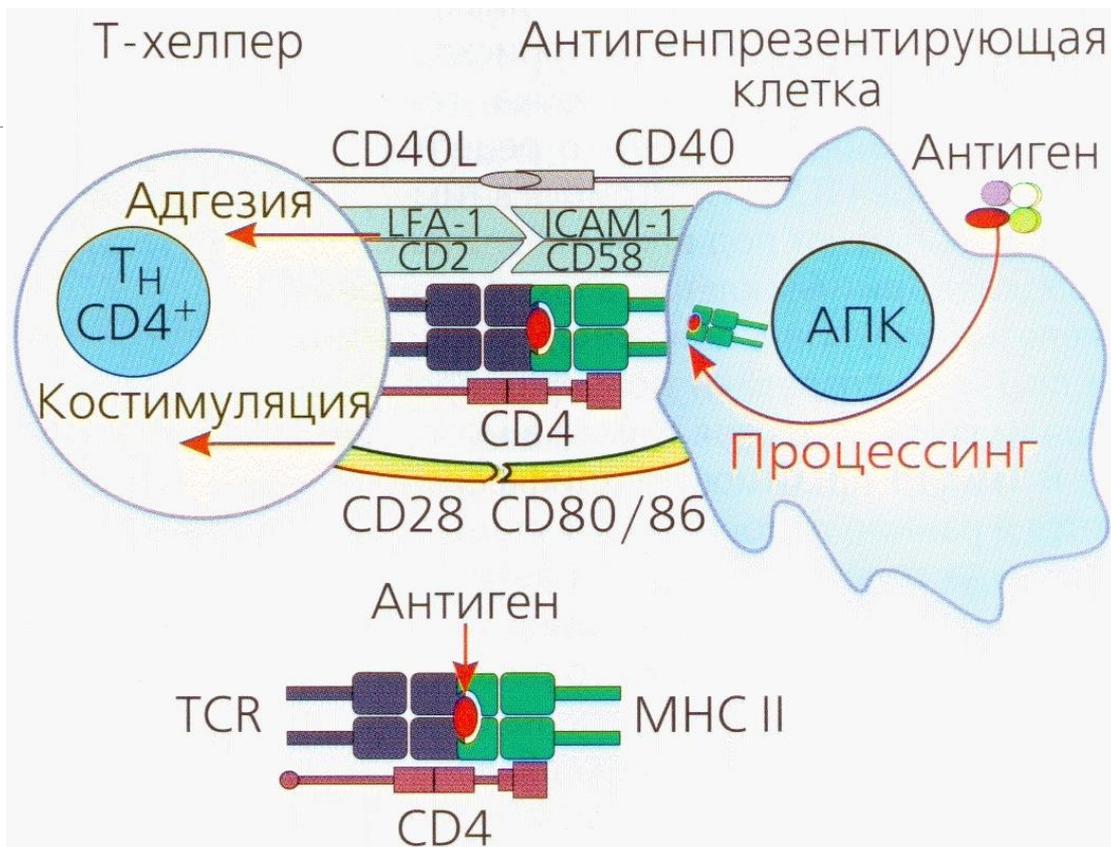


Рис. 1.46. Взаимодействие (через иммунный синапс)  $CD4^+$  Т-хелпера и АПК. Важными корецепторными взаимодействиями клеток является образование пар: CD154 (прежде известный как CD40-лиганд, или CD40L) – CD40 и CD28 – CD80. Кроме этого на Т-лимфоците имеются молекулы CD11a/CD18 (LFA-1) и CD2, которые взаимодействуют с молекулами CD54 (ICAM-1) и CD58 (LFA-3) антиген-презентирующей клетки

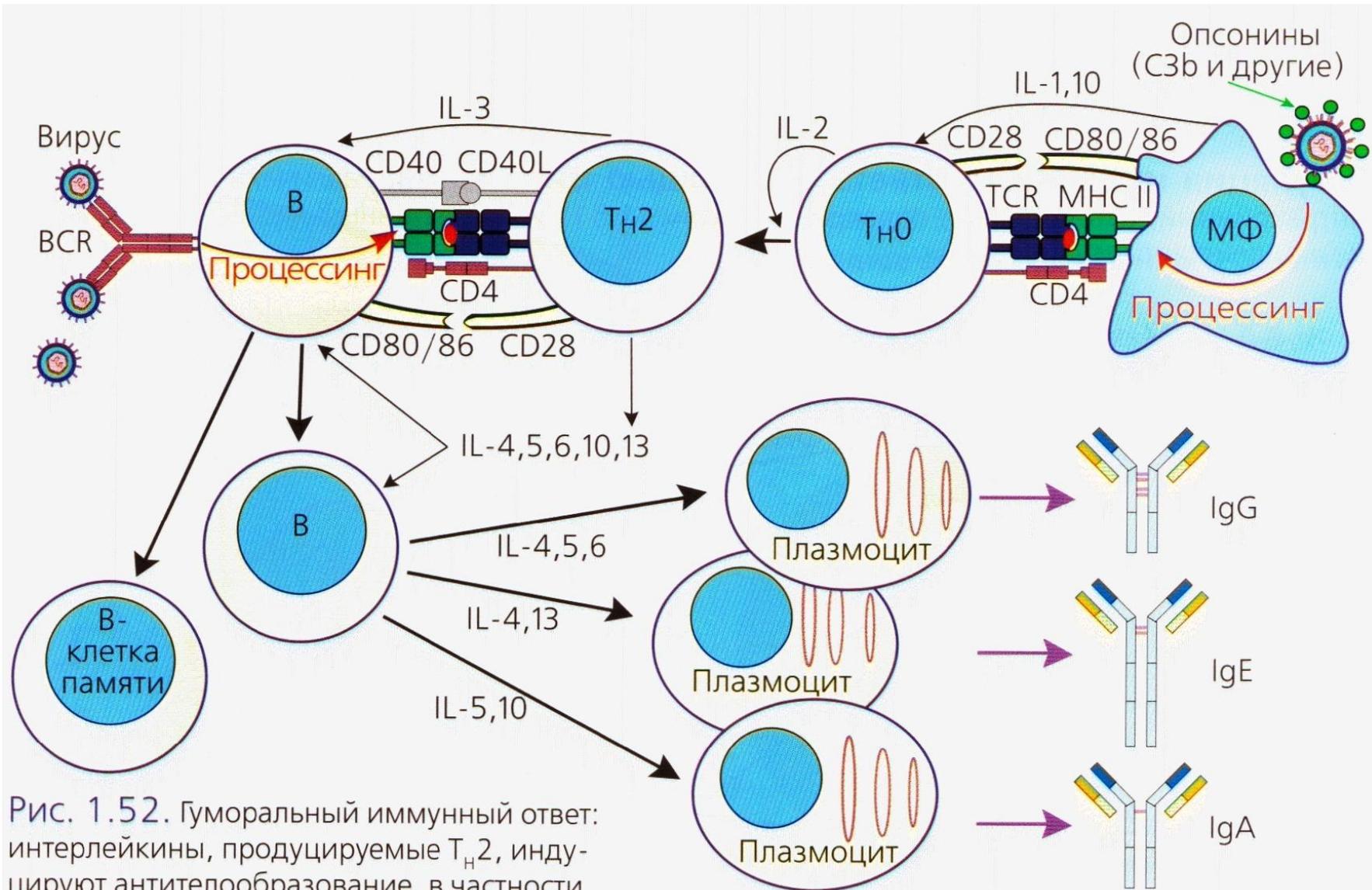
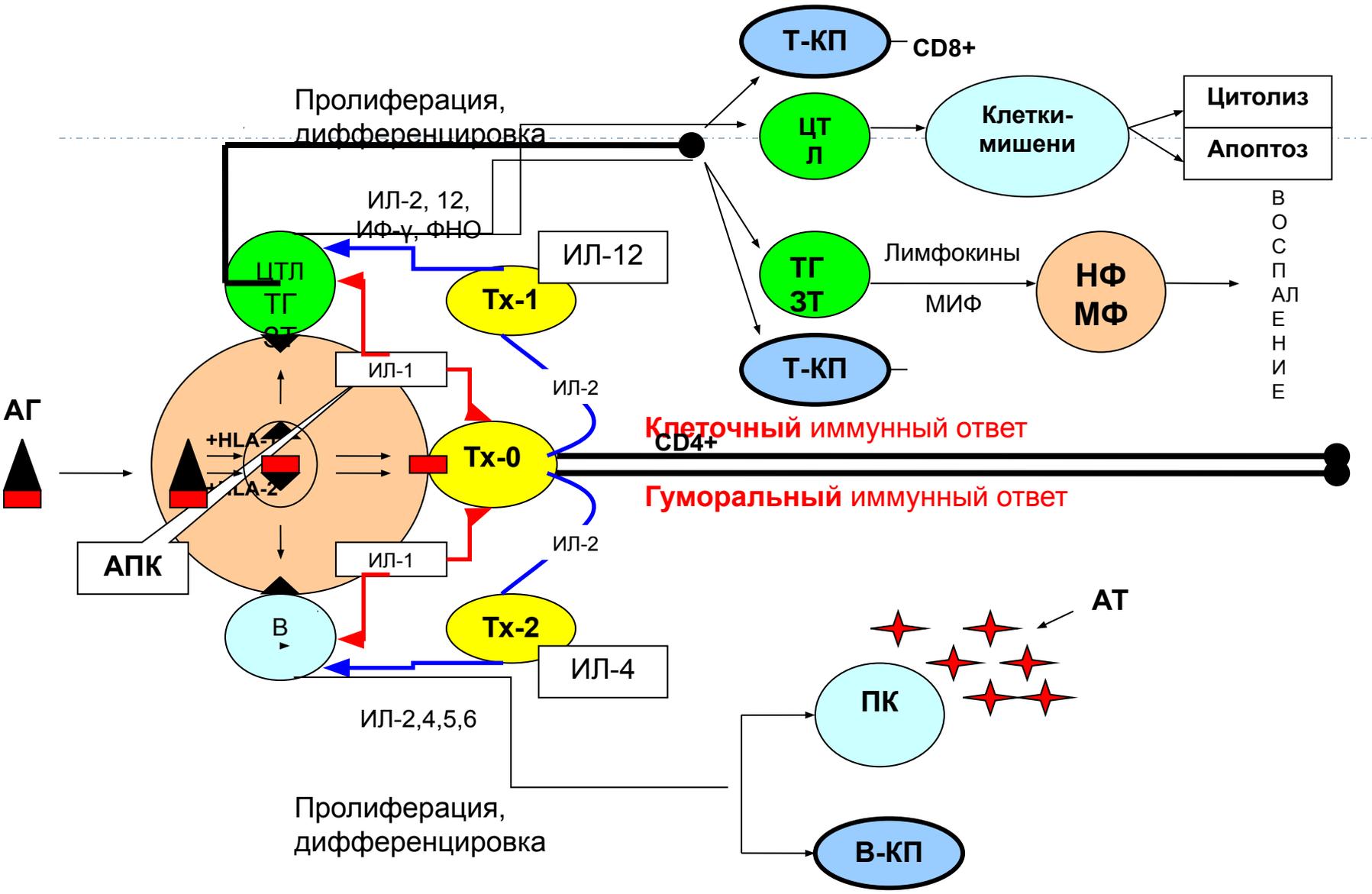


Рис. 1.52. Гуморальный иммунный ответ: интерлейкины, продуцируемые T<sub>H2</sub>, индуцируют антителообразование, в частности ИЛ-4 и ИЛ-13 индуцируют синтез IgE



**МЕЖКЛЕТОЧНАЯ КООПЕРАЦИЯ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ**

# Иммунологическая толерантность

- 1. Клональная делеция. Суть этого явления – уничтожение аутореактивных лимфоцитов (реагирующих на «свои» антигены) на этапе эмбрионального развития организма.
- 2. Супрессорный. Считается, что толерантность – это активное состояние, поддерживаемое Т-супрессорами, которые способны подавлять аутореактивные лимфоциты.
- 3. Блокада антигеном антигенсвязывающих рецепторов на В- и Т-клетках.



