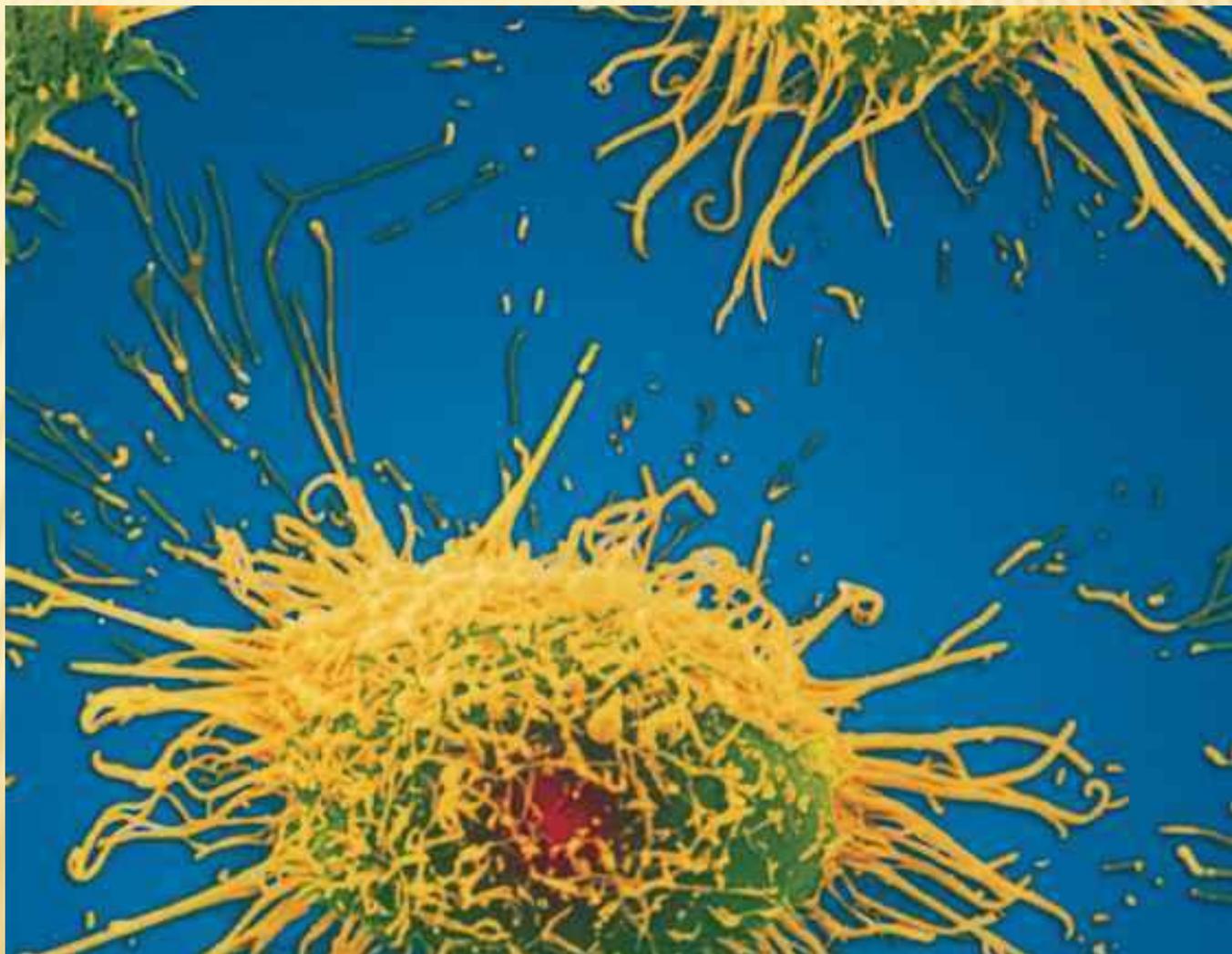


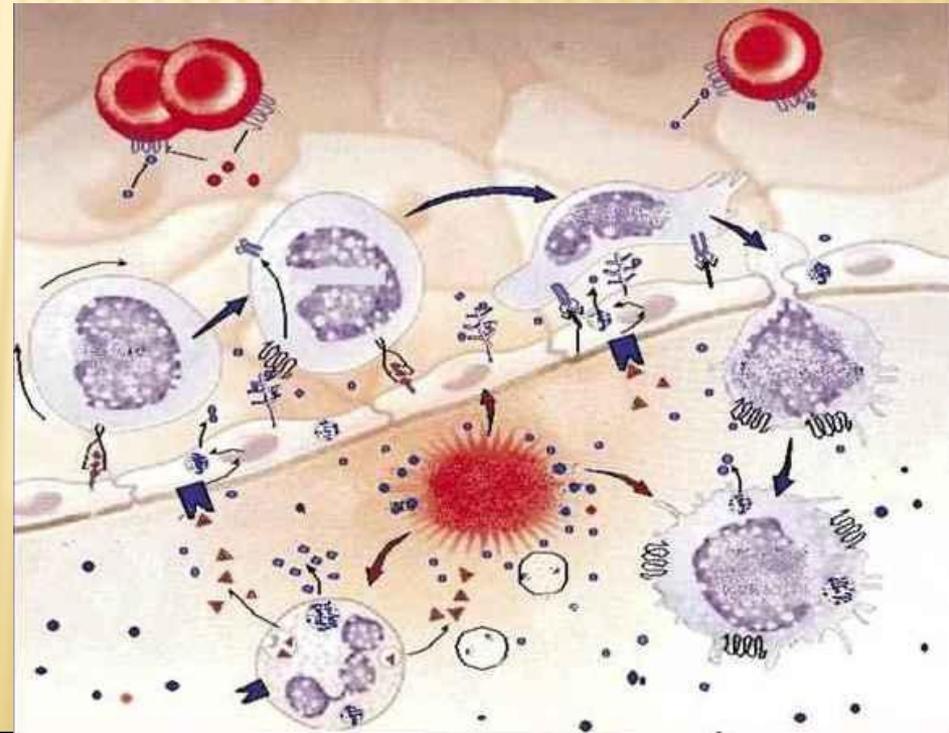
ЛЕКЦИЯ 1

ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА



ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ

Иммунология - наука, изучающая генетические, молекулярные и клеточные механизмы реагирования организма на клеточные чужеродные субстанции, именуемые антигенами



ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ

Задачи иммунологии:

- Решение проблем вакцинации, изыскание новых принципов вакцинации и создание вакцин;**
- Диагностика врожденной недостаточности иммунной системы (первичные иммунодефициты);**
- Своевременное выявление приобретенных иммунологических дефектов (вторичные иммунодефициты);**
- Изучение иммунопатологических проявлений соматической патологии;**
- Решение проблем диагностики и лечения аллергии;**
- Изучение аутоиммунной патологии;**

ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ

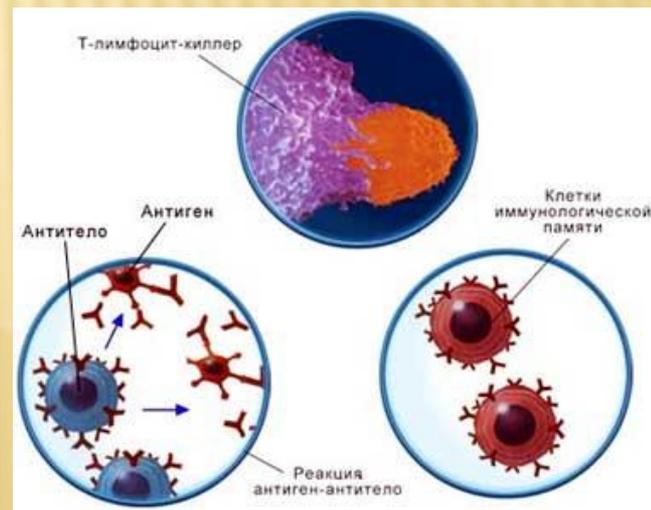
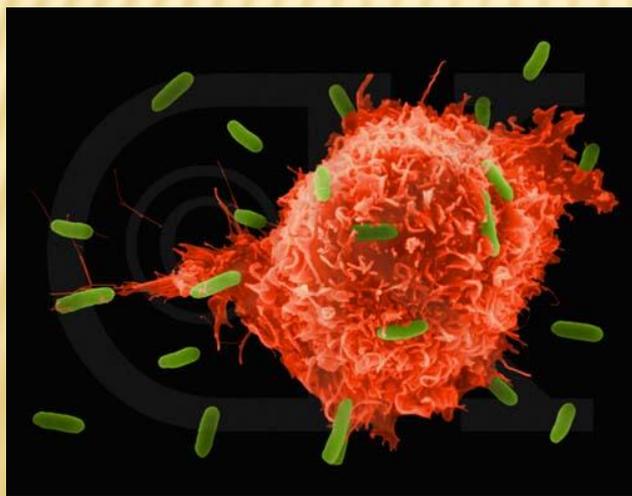
Задачи иммунологии:

- Подбор пары **донор – реципиент** при пересадке органов и тканей;
- Решение проблем трансплантологии;
- Диагностика дефектов иммунной системы при опухолях и их лечение;
- Изучение влияния экологических и экстремальных факторов на организм человека;
- Выявление конкретного иммунологического дефекта и подбор способа иммунокоррекции;
- Изучение проблем иммунопатологии репродуктивной функции;
- Совершенствование методов иммунодиагностики.

ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ

Иммунитет — способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности.

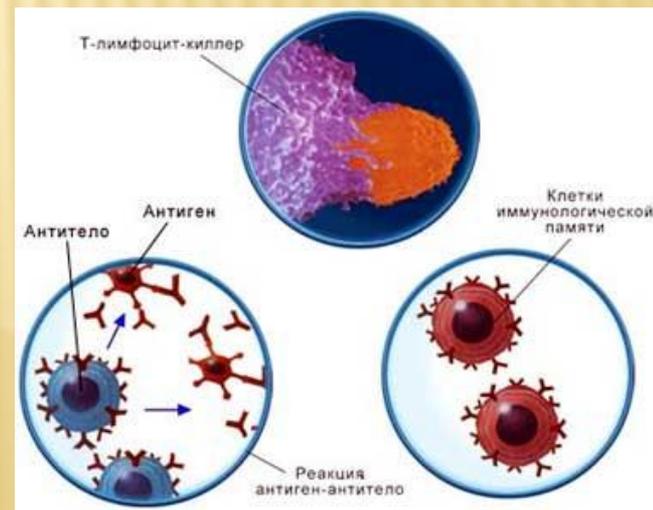
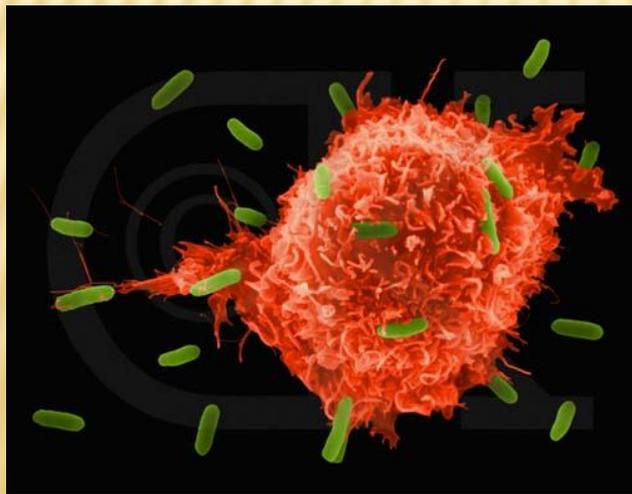
«Живые тела и вещества» - бактерии, вирусы, простейшие, белки, клетки тканей, в том числе измененные клетки собственного организма (поврежденные, состарившиеся, измененные).



ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ

Функция иммунитета - иммунологический надзор за внутренним постоянством многоклеточной популяции организма.

Распознавание и уничтожение генетически чужеродных клеток является следствием данной основной функции.



ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ

Виды иммунитета



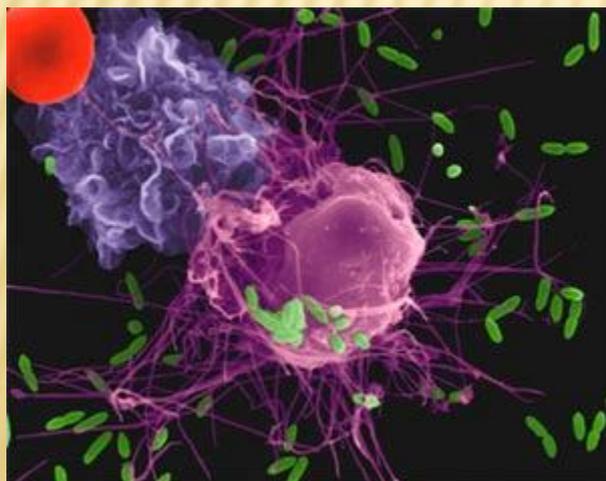
ИММУНИТЕТ

**Естественный/
врожденный/видовой**

Приобретенный

Активный

Пассивный



ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ

Иммунная защита организма



ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ

Естественный, или врожденный (видовой),
иммунитет представляет собой невосприимчивость одного вида животных или человека к микроорганизмам, вызывающим заболевания у других видов.

Естественный иммунитет контролируется генетически

Примером естественной генетической резистентности является невосприимчивость человека к чуме собак, рогатого скота и других животных.

Естественный иммунитет является наиболее прочной формой невосприимчивости.

ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ

Приобретенным иммунитетом называют такую невосприимчивость организма к инфекционным агентам, которая формируется в процессе его жизнедеятельности и характеризуется строгой специфичностью.

Иммунитет, приобретенный:

- в результате перенесенного инфекционного заболевания, называется **постинфекционным**;
- после введения в организм вакцины — **поствакцинальным**.

Тот и другой иммунитет может сохраняться достаточно длительное время.

ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ

Приобретенный иммунитет

```
graph TD; A[Приобретенный иммунитет] --> B[Активный]; A --> C[Пассивный];
```

Активный -

формируется после перенесения того или иного инфекционного заболевания или искусственного введения в организм какого-либо антигена в составе вакцинных препаратов.

В результате в организме происходит:

- **выработка специфических антител,**
- **активируются клеточные реакции,**
- **усиливается фагоцитоз**

Пассивный -

формируется в результате введения в организм готовых антител, взятых из другого иммунного организма (иммунной сыворотки)

ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ

Плацентарный иммунитет — передача антител плоду через плаценту или ребенку с материнским молоком.

Антимикробный (инфекционный) приобретенный иммунитет направлен против различных микроорганизмов; антитоксический — против бактериальных токсинов (например, при столбняке, ботулизме, дифтерии). Данный иммунитет сохраняется в организме в течение того времени, пока в нем находится возбудитель инфекционного заболевания (например, при туберкулезе).

Постинфекционный иммунитет остается после перенесенного инфекционного заболевания, когда организм уже освободился от возбудителя.

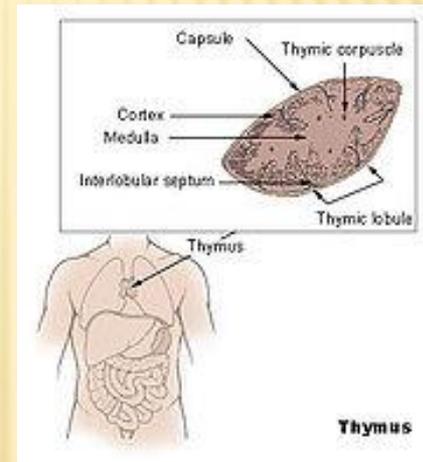
Местный иммунитет — явление невосприимчивости ткани, которая может являться входными воротами инфекции: кожи (при сибирской язве), слизистой желудочно-кишечного тракта (при холере). Обеспечивается местный иммунитет естественными неспецифическими факторами защиты организма.

Иммунная система — орган иммунитета, функциональная система организма, состоящая из лимфоидных клеток и органов, ответственных за специфические иммунные защитные механизмы.



Центральные органы иммунитета являются местами дифференцировки лимфоцитов:

- ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА;

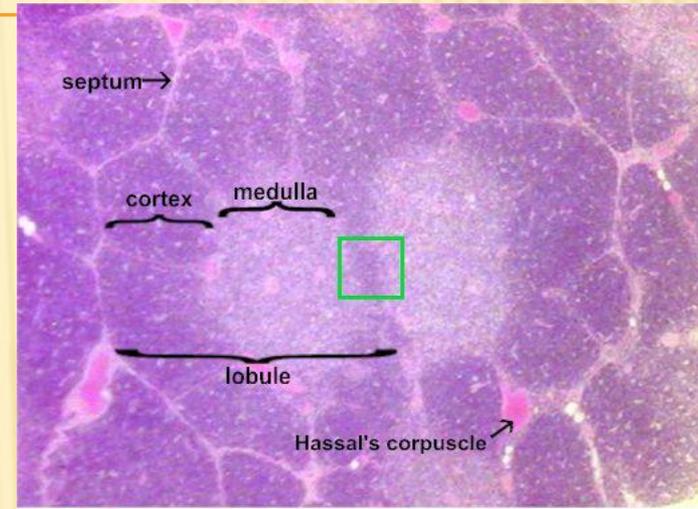


- сумка Фабрициуса (только у птиц).

У человека и млекопитающих роль сумки Фабрициуса выполняет костный мозг.

ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

Вилочковая железа заполнена малыми лимфоцитами, где происходит их активное размножение. Кортикальные лимфоциты отличаются своей незрелостью и дифференцируются в зрелые. При этом они мигрируют в мозговой слой, а оттуда в кровь.



Скопления лимфоцитов, находящихся в процессе деления, называют **пакетами Кларка**.

Формирование вилочковой железы полностью заканчивается к **5 годам**.

Абсолютная масса ее увеличивается до периода полового созревания, затем постепенно снижается, достигая к 60 годам 10%.

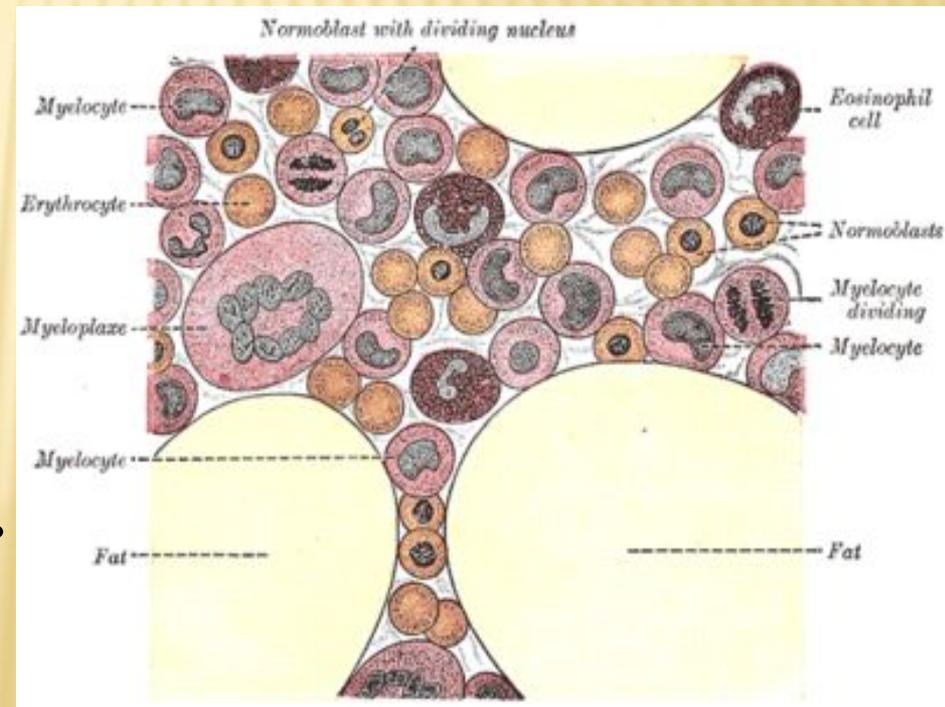
ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

Костный мозг поставляет полипотентную стволовую клетку, необходимую для всех ростков кроветворения и лимфопоэза.

Эти клетки выходят из костного мозга в кровоток, циркулируют в организме, поступают в вилочковую железу и другие лимфатические органы.

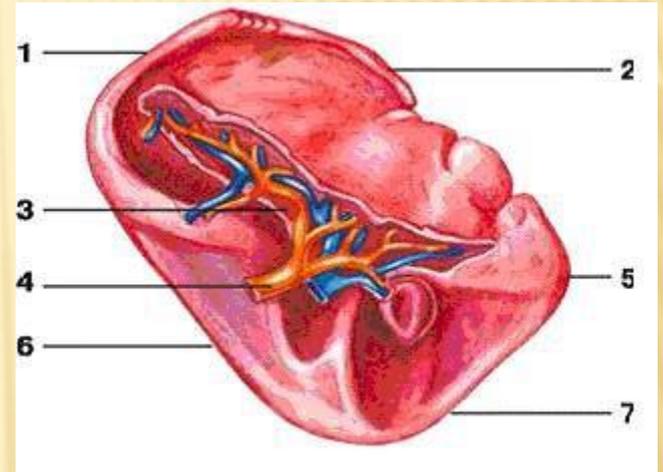
Там осуществляется их дифференцировка.

В костном мозгу из кроветворных стволовых клеток берет свое начало **система В-лимфоцитов.**



Периферические органы иммунной системы:

- селезенка,
- лимфатические узлы,
- миндалины,
- лимфоидная ткань.



Периферические органы иммунной системы заселяются Т- и В-лимфоцитами из центральных органов, причем каждая популяция мигрирует в свою зону — тимусзависимую или тимуснезависимую.

ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

Селезенка:

- осуществляет контроль за клеточным составом крови;
- удаляет из кровотока утратившие функциональную активность эритроциты и лейкоциты;
- образует новые лимфоциты.

Лимфоидная ткань селезенки представляет собой белую пульпу, а красная пульпа заполнена эритроцитами, макрофагами и пронизана венозными синусоидами.



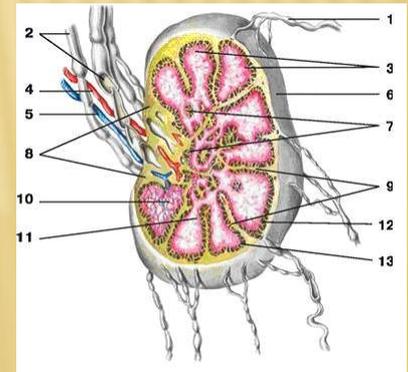
ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

В **лимфатическом узле** кортикальная (тимуснезависимая) зона заполнена **В-лимфоцитами**.

Скопления **Т-клеток** находятся в паракортикальной области (тимуснезависимой).

Лимфоциты поступают в лимфатический узел по афферентным лимфатическим сосудам.

Перемещение лимфоцитов между тканями, кровяным руслом и лимфатическими узлами позволяет антигенчувствительным клеткам обнаружить антиген, сосредоточиться в местах иммунных реакций.



ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

Лимфоидная ткань, диффузно распределена в слизистых покровах организма - самый первый барьер на пути инфекции.

Дыхательные, пищеварительные и мочеполовые пути защищены от инфекции скоплениями лимфоидной ткани (скопления лимфоцитов, плазматических клеток и фагоцитов) или более организованную ткань с хорошо оформленными структурами (**язычные, небные и глоточные миндалины; пейеровы бляшки тонкого кишечника и аппендикс**).



Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, имеет также особую защитную секреторную систему.

Взаимодействие между вторичными лимфоидными органами и остальными тканями организма осуществляется с помощью **рециркулирующих лимфоцитов**, которые переходят из крови в лимфатические узлы, селезенку и другие ткани, а затем обратно в кровь по основным лимфатическим путям.

Клетки иммунной системы

2 типа иммунных механизма

Клеточные реакции

обеспечивают защиту организма от внутриклеточных и грибковых инфекций, внутриклеточных паразитов и опухолевых клеток.

Участвуют тимусзависимые лимфоциты (Т-клетки, созревающие в тимусе).

Гуморальные реакции

направлены против внеклеточных возбудителей инфекций.

Участвуют тимуснезависимые (В-клетки, постоянно образующиеся в костном мозге и продуцирующие антитела).

Т-лимфоциты

Т-хелперы (индукторы) - клетки, генетически запрограммированные «помогать» размножению и дифференцировке клеток другого типа.

Т-хелперы :

- необходимы для осуществления реакции на антиген цитотоксическими Т-клетками и Т-супрессорами;
- необходимы для стимуляции В-лимфоцитов к синтезу антител;
- участвуют в освобождении особых факторов — лимфокинов (интерлейкинов);
- способствуют активации других субпопуляций Т- или В-лимфоцитов.

ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

T-лимфоциты

T-супрессоры

Клетки, генетически запрограммированные для супрессорной (подавляющей) активности по отношению к T-хелперам, В-лимфоцитам, т.е. реакциям клеточного и гуморального иммунитета.

Цитотоксические T-клетки или T-киллеры

Цитотоксические T-клетки защищают от вирусных заболеваний, убивая клетки-мишени, зараженные вирусом, или чужеродные клетки.

Цитотоксические T-клетки принимают активное участие в реализации механизмов противовирусного, противоопухолевого, трансплантационного иммунитета и развития аллергических реакций.

ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

T-лимфоциты, принимавшие участие в иммунном ответе на определенный антиген и обладающие в результате этого фенотипом *памяти*, **мигрируют в нелимфоидные ткани** и органы (в кожу, пищеварительный тракт, на поверхность бронхов и т.д.)

Покоящиеся лимфоциты мигрируют в лимфатические узлы.

Миграция T-лимфоцитов в лимфоидную ткань в норме называется **хомингом** (в основе - специфическое взаимодействие адгезивных молекул на T-клетках и эндотелии сосудов различных тканей).

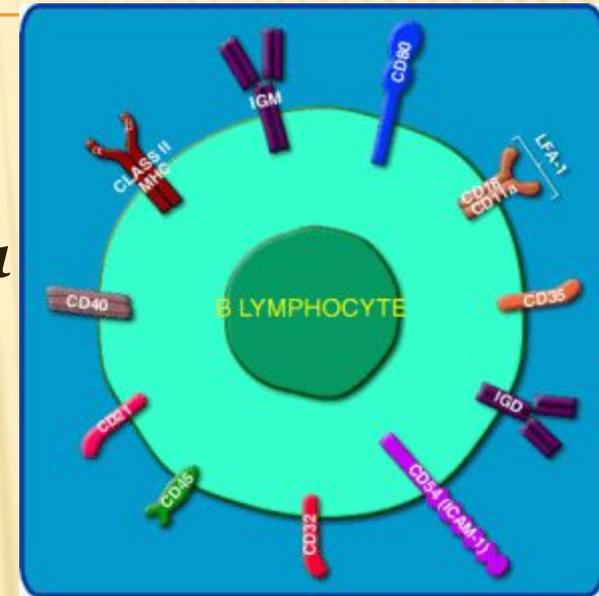
Различные субпопуляции T-лимфоцитов имеют **индивидуальные рецепторы** данного взаимодействия, отличающиеся также и для тканей различной специфичности.

Иммунная система регулирует региональное движение лимфоцитов путем активизации их **рецепторов**. **В норме их число невелико, но при развитии патологического процесса их количество значительно возрастает, а специфичность уменьшается.**

Клетки иммунной системы

В-лимфоциты

(от терминов - сумка Фабрициуса (*bursa of Fabricius*) у птиц и костный мозг (*bone marrow*) у человека и млекопитающих).



Образование В-клеток начинается в эмбриональной печени, а затем перемещается в костный мозг.

ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

2 фазы дифференцировки В-лимфоцитов:

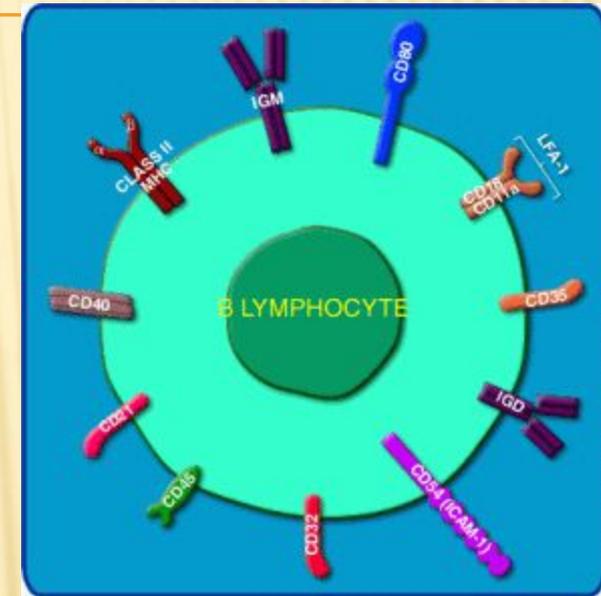
1) Антигеннезависимая

Образуется большое количество В-клеток, не имеющих поверхностных рецепторов для антигена.

2) Антигензависимая

Наступает при участии антигена и Т-хелперов, в результате образуются полноценные зрелые В-лимфоциты.

Они несут на своей поверхности уникальные антигенсвязывающие молекулы иммуноглобулинов, играющие роль первичных рецепторов для антигена.



Клетки иммунной системы

Плазматические клетки

Активация и дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки индуцируется контактом с антигеном и Т-хелпером.

У зрелых плазматических клеток исчезают иммуноглобулиновые рецепторы, они начинают синтезировать молекулы антител.

Хорошо развитый секреторный аппарат позволяет данным клеткам синтезировать несколько тысяч молекул антител в минуту.

Плазматические клетки редко делятся и живут 2—3 дня.



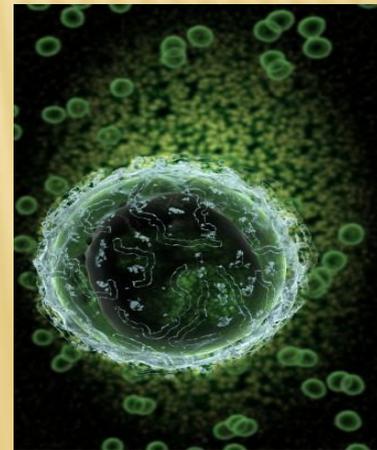
Клетки иммунной системы

В-клетки памяти

Под воздействием антигена и Т-лимфоцитов
остальная часть В-лимфоцитов вновь
превращается в малые лимфоциты.

Живут относительно долго и при повторном
поступлении данного антигена в организм
активизируются гораздо быстрее.

Обеспечивают быстрый синтез большого
количества антител.



ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

Рецепторы и маркеры лимфоцитов

Рецепторы лимфоцитов имеют *иммуноглобулиновую природу*.

На поверхности ***В-лимфоцита*** находится от 50000 до 150000 рецепторов.

Наименее зрелые В-лимфоциты экспрессируют на поверхности IgM.

По мере созревания на их поверхности появляются антитела изотипов IgD.

Одними из наиболее важных поверхностных компонентов В-лимфоцита являются рецепторы к Т-лимфоцитам и фракциям системы комплемента.

На поверхности В-клеток находятся рецепторы гормонов, ферментов, вирусов, антигенов, детерминанты тканевой совместимости, рецепторы к факторам роста и дифференцировки.

Рецепторы и маркеры лимфоцитов

На поверхности **T-лимфоцита** — в 100—1000 раз меньше рецепторов.

T-лимфоциты человека имеют на своей поверхности рецепторы для **Fc-фрагментов иммуноглобулинов**, причем:

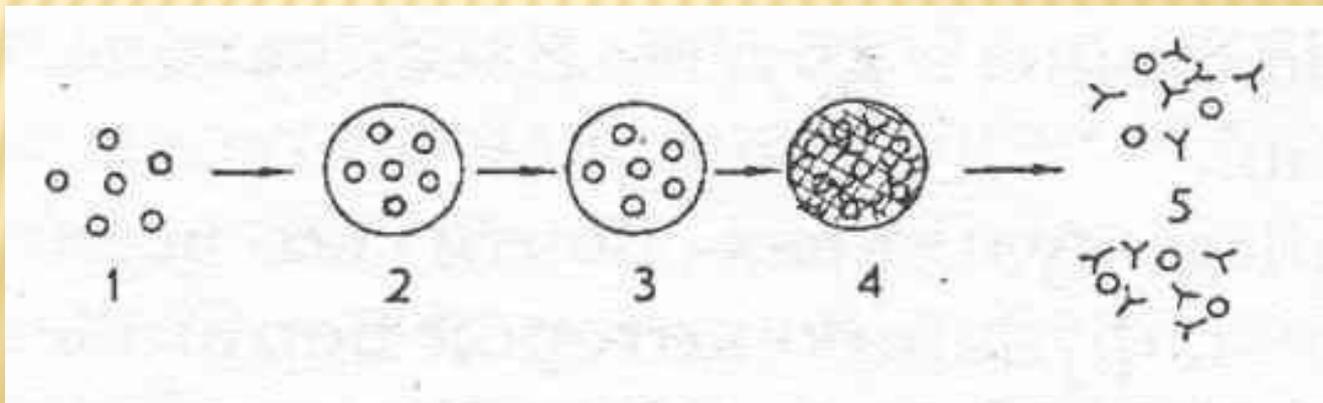
- **T-хелперы** — к **IgM**,
- **T-супрессоры** — к **IgG**,
- **T-киллеры** — к **IgD**.

Имеются рецепторы к митогенам, вирусам, медиаторам (гистамину), специфические рецепторы к различным субпопуляциям собственного класса клеток.

Рецепторы и маркеры лимфоцитов

Маркеры (cluster differentiation или CD) - дифференцировочные антигены Т- или В-лимфоцитов.

Метод получения **клеточных клонов (гибридом)**, продуцирующих антитела одной специфичности, принадлежит **Мильштейну и Келлеру**.



ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

Рецепторы и маркеры лимфоцитов

Гибридомы получают слиянием нормальных лимфоцитов, продуцирующих антитела, с опухолевой линией, затем культивируют и получают одиночные клоны.

Все молекулы иммуноглобулинов, продуцируемые одной гибридомой, являются идентичными.

В иммунопероксидазной реакции с помощью моноклональных антител можно определить количество клеток отдельной субпопуляции Т- или В-лимфоцитов, которой соответствует данный маркер (антиген).

ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

Основные маркеры:

CD2 + — это антиген, присутствующий на поверхности всех циркулирующих Т-клеток;

CD3 + — принимает участие в распознавании антигена, ассоциированного с детерминантами главного комплекса гистосовместимости. Может быть использован для идентификации зрелых Т-клеток;

CD4 + — экспрессируют Т-хелперы(индукторы), составляющие 45% лимфоцитов периферической крови. Слабая экспрессия молекулы 4 может наблюдаться на макрофагах и моноцитах;

CD5 + — выявляется на поверхности всех зрелых форм Т-клеток;

CD8 + — антиген, который экспрессируется на цитотоксических и супресорных Т-лимфоцитах, составляющих 20 — 35% лимфоцитов периферической крови;

CD16 + — выявляется на поверхности естественных киллеров (НК);

CD21 + — антиген пролиферативных форм;

CD22 + — экспрессируется всеми В-клетками;

CD45 + RO — выявляется на Т-клетках, В-лимфоцитах, моноцитах и макрофагах, которые характеризуются как клетки памяти.

Методы определения Т- и В-лимфоцитов:

1) Реакция розеткообразования - способность активных Т-лимфоцитов адсорбировать на своей поверхности эритроциты барана, а активных В-лимфоцитов — эритроциты мыши.

Активными считаются те лимфоциты, на поверхности которых адсорбируется более трех эритроцитов.

Определяется процент активных лимфоцитов (Т- или В-звена) по отношению к общему числу лимфоцитов в поле зрения.

ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

Методы определения Т- и В-лимфоцитов:

2) Непрямая иммунопероксидазная реакция с использованием моноклональных антител.

Каждая линия моноклональных антител способна вступать во взаимодействие только с конкретной субпопуляцией Т-лимфоцитов.

Антитела в ходе реакции метятся флюорохромной меткой, позволяющей достаточно легко определять те лимфоциты, с рецепторами которых они вступают во взаимодействие.

В ходе данной реакции также определяется процент активных лимфоцитов (которые вступают во взаимодействие с отдельным моноклональным антителом) по отношению к общему количеству лимфоцитов в поле зрения.

ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

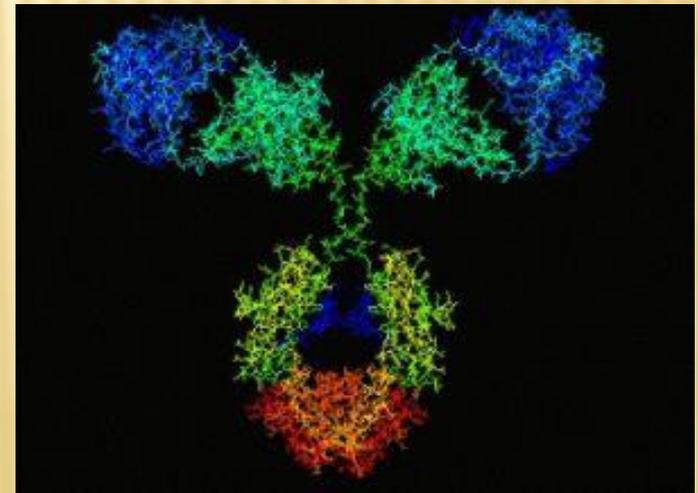
Антитела или иммуноглобулины –

белки плазмы крови, которые по своему химическому составу относятся к ликопротеидам.

Они образуют один из основных классов белков крови (20 % массы).

В организме здорового индивидуума содержится *не менее 108 различных иммуноглобулинов.*

Любая молекула антитела имеет **Y-образную форму** и состоит из 2 тяжелых (H) и 2 легких (L) цепей, связанных между собой дисульфидными мостиками.



ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

Антитела или иммуноглобулины

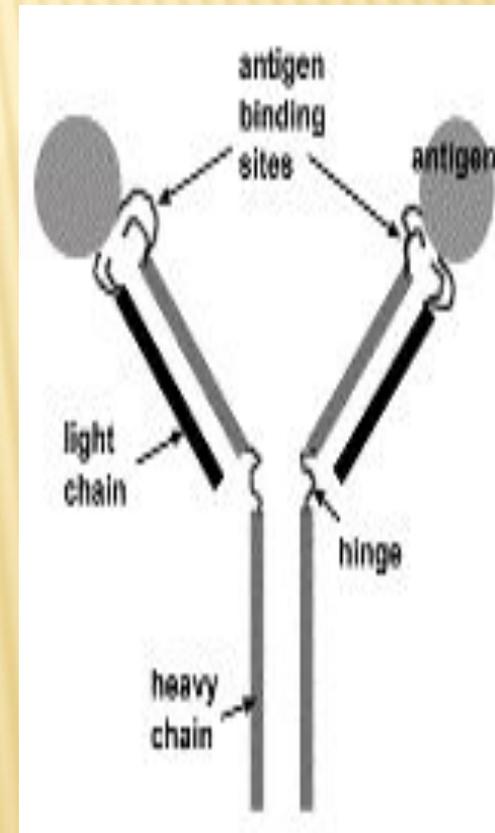
Каждая молекула антитела имеет **два одинаковых антигенсвязывающих фрагмента Fab** (fragment antigen binding) и **один Fc-фрагмент** (fragment crystallizable), с помощью которого антитела комплементарно связываются с Fc-рецептором клеточной мембраны.

Fab_{HH} — тяжелая цепь,

LL — легкая цепь,

Fab — антигенсвязывающий фрагмент (активный центр),

Fc — к рецептору клеточной мембраны Fc.



ВВЕДЕНИЕ В ИММУНОЛОГИЮ. ИММУННАЯ СИСТЕМА

Антитела

Концевые участки — *Fab-фрагменты* — легких и тяжелых цепей формируют **антигенсвязывающий активный центр**.

Остальные участки молекулы иммуноглобулина (*Fc-фрагменты*) относительно неизменны (**константны**)

Функции:

- фиксация и активация системы комплемента по классическому пути после образования комплекса **антиген-антитело**;
- прикрепление **IgG** к **Fc-рецепторам** клеточных мембран;
- прохождение **IgG** через плаценту.

Fc-фрагменты определяют видовую, групповую, антигенную специфичность каждого иммуноглобулина.

В зависимости от строения константных областей тяжелых цепей **иммуноглобулинов** они подразделяются на **5 классов**:

IgA, IgM, IgG, IgE, IgD