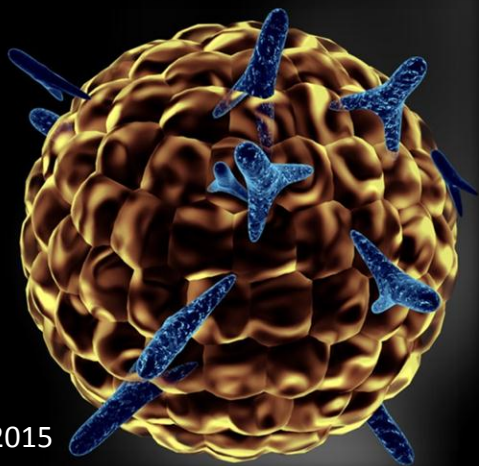


# Иммунология-2

# Иммунная система

■ Иммунная система представляет собой иерархическое единство органов (центральных и периферических органов иммунной системы), свободных клеток и молекул, имеющих общее происхождение и функционирующих как единое целое.



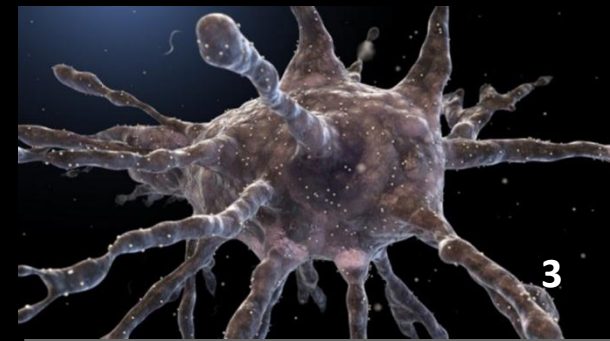
# Иммунитет



- ❑ **Чужеродные** для организма молекулы – **антигены**.
- ❑ Для защиты от антигенов эволюция создала специальную систему противодействия им.
- ❑ Система противодействия антигенам – **иммунная**, а ее функция защиты от антигенов – **иммунитет**.
- ❑ Конечной целью иммунной системы является **уничтожение чужеродного агента**, которым может оказаться болезнетворный микроорганизм, инородное тело, ядовитое вещество или переродившаяся клетка самого организма.

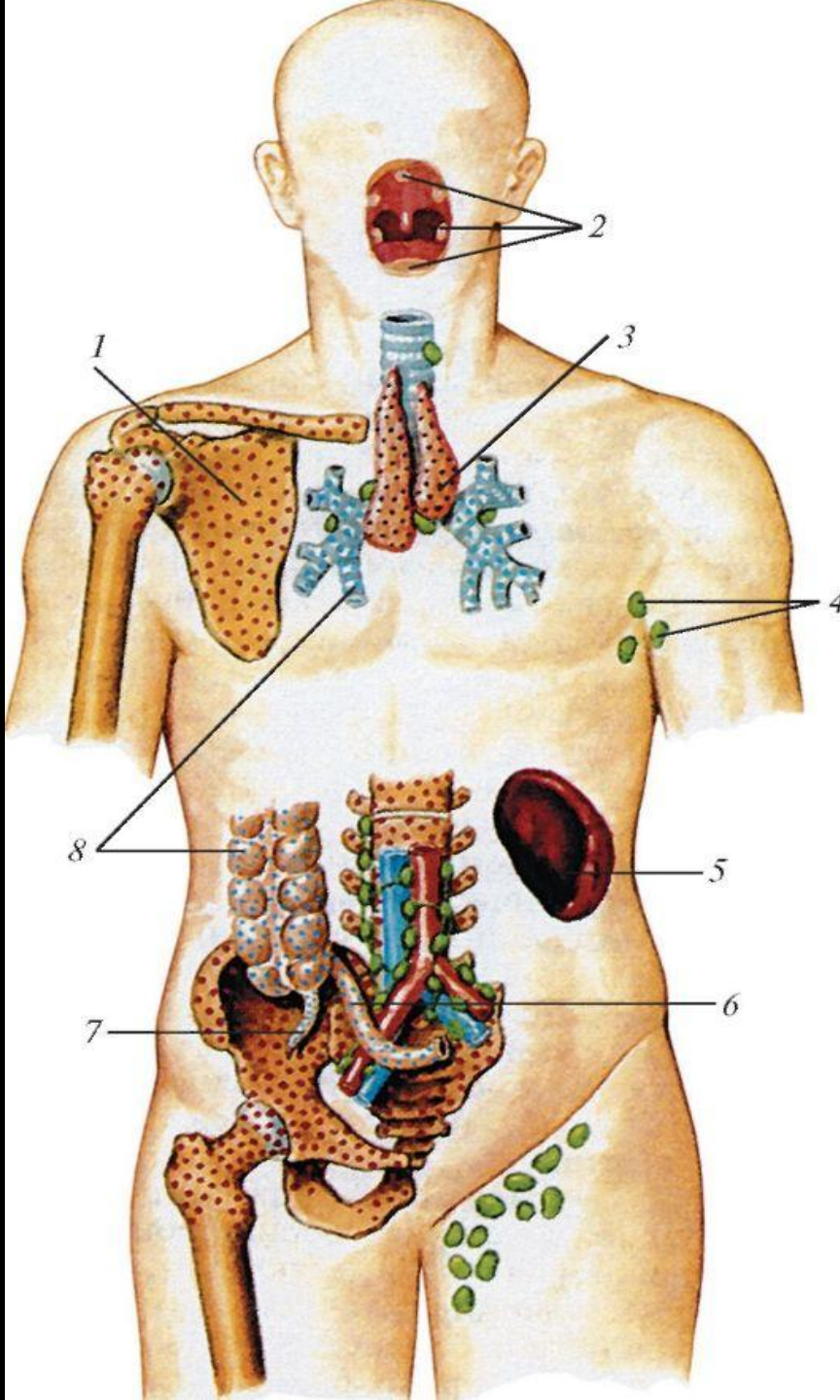


Интердигитатная дендритная клетка




Макрофаг нападает на бактерию, которая уже начала делиться




# Строение иммунной системы человека



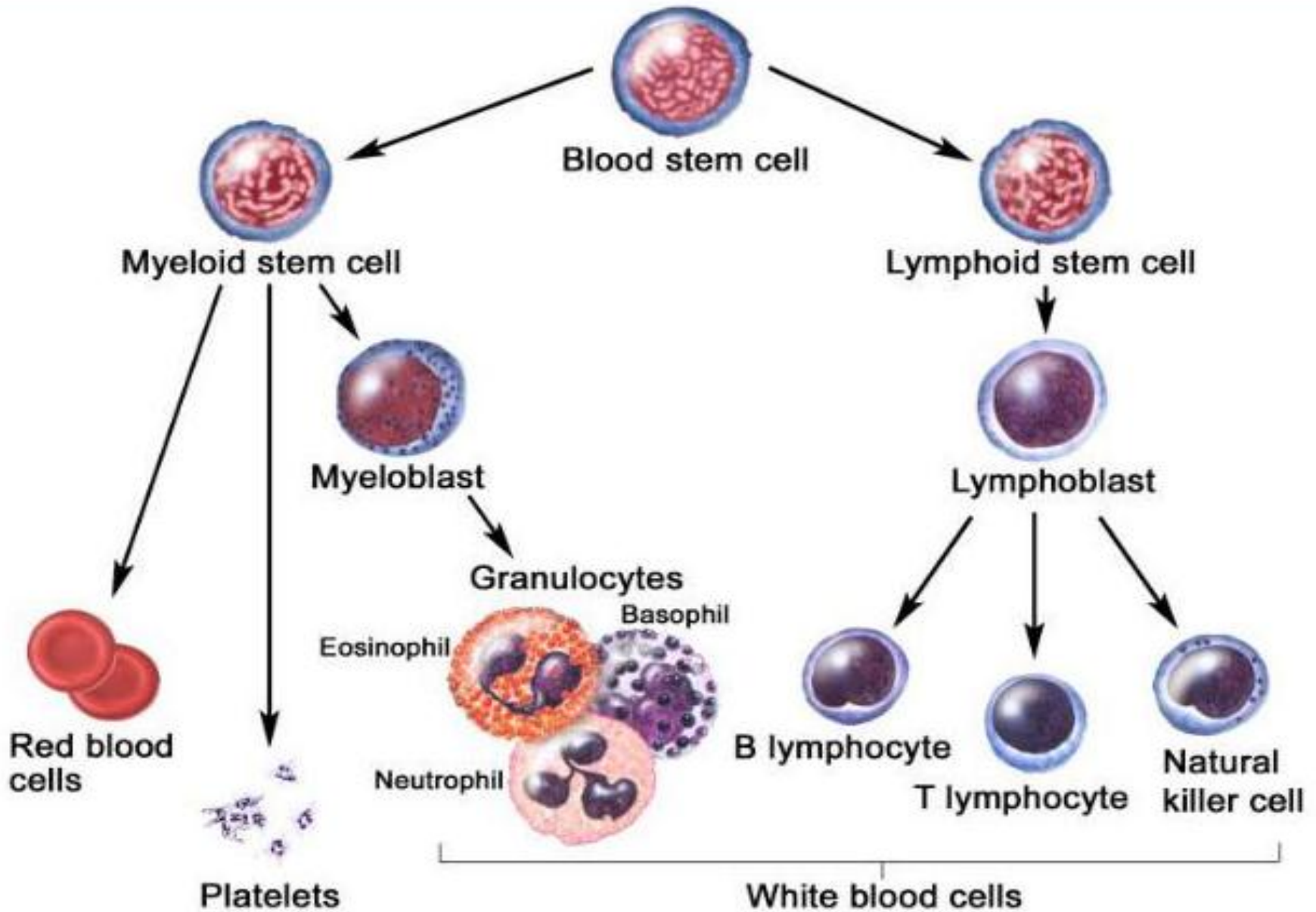
- 1 - костный мозг;
- 2 - миндалины лимфоидного глоточного кольца;
- 3 - тимус;
- 4 - лимфатические узлы (подмышечные);
- 5 - селезенка;
- 6 - лимфоидная (пейерова) бляшка;
- 7 - аппендикс;
- 8 - лимфоидные узелки

 **Иммунная система (ИС)** состоит из различных компонентов – органов, тканей и клеток, отнесённых к этой системе по *функциональному критерию* – выполнение иммунной защиты организма

## Органы ИС:

-  первичные или **центральные** органы (костный мозг и тимус), где происходит формирование и созревание иммуноцитов.
-  вторичные или **периферические** органы (селезенка, л/у), где происходит дальнейшая пролиферация и дифференцировка лимфоцитов.
-  также выделяют **неинкапсулированную** диффузно расположенную лимфоидную ткань – отдельные лимфоидные узелки (фолликулы) и скопления лимфоидной ткани под слизистыми оболочками (например, пейеровы бляшки, глоточное лимфоидное кольцо и др.). Эта лимфоидная ткань также выполняет функции периферических органов.

# Клетки иммунной системы



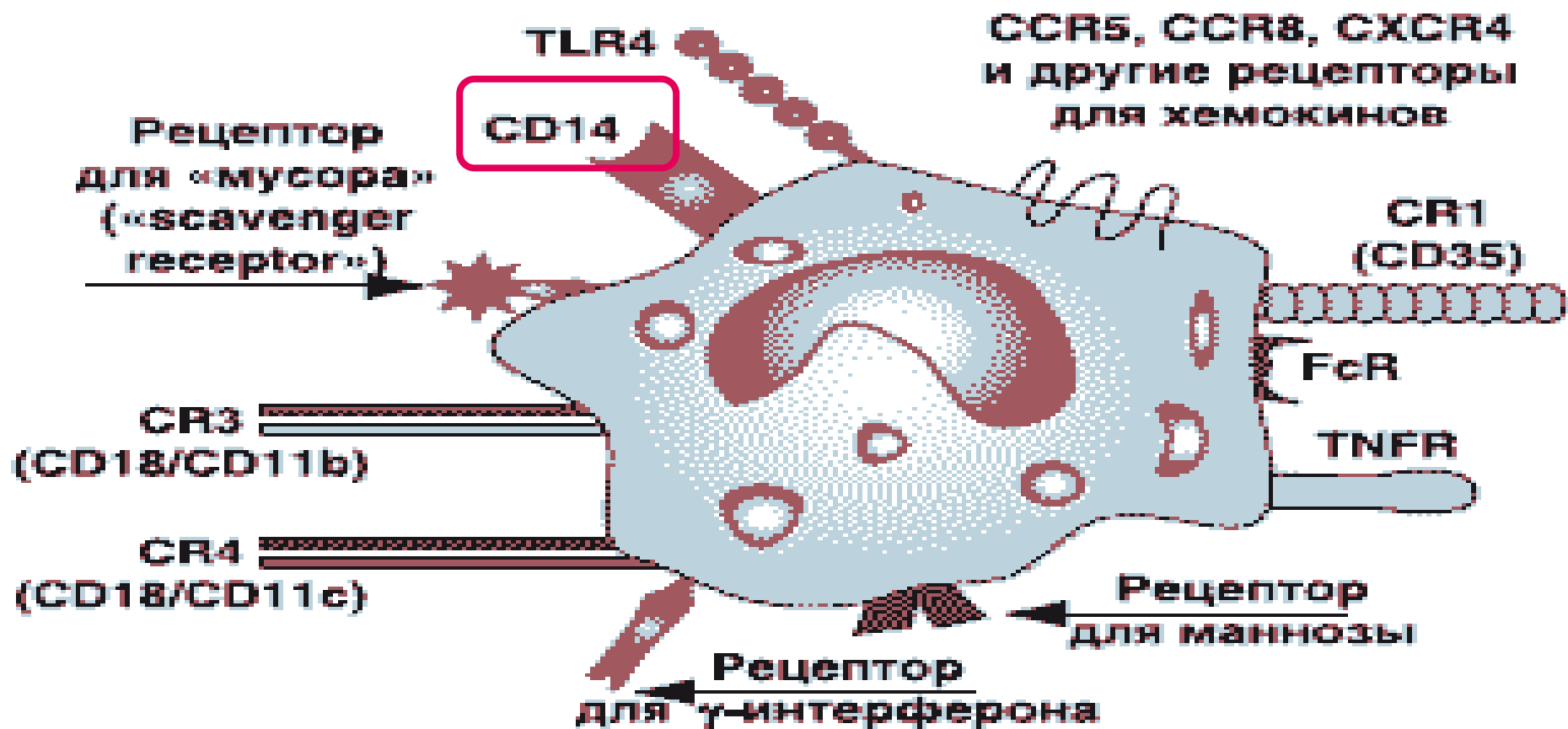


Рис. 2. Спектр рецепторов мононуклеарного фагоцита (макрофага), через которые эта клетка врожденного иммунитета воспринимает активационные сигналы:

CCR – варианты рецепторов для хемокинов;

**CD14** – рецептор для ЛПС грамотрицательных микроорганизмов;

CR – варианты рецепторов для компонентов комплемента;

FcR – рецептор для постоянного фрагмента Ig;

TLR – один из вариантов Toll-like-рецепторов;

TNFR – рецептор для TNF- $\alpha$  (по А.А. Воробьеву и соавт. [10])

# Строение иммунной системы

## Органы

## Ткани

## Клетки

Центральные

Периферические

Тимус  
Костный мозг

Лимфоузлы  
Селезенка  
Лимфоидные  
скопления в тканях

Лимфоидная  
ткань

Антигенпредставляющие  
Лимфоциты  
Медиаторные клетки

↓  
Антигеннезависимая  
дифференцировка  
лимфоцитов  
(созревание)

↓  
Антигензависимая  
дифференцировка  
лимфоцитов

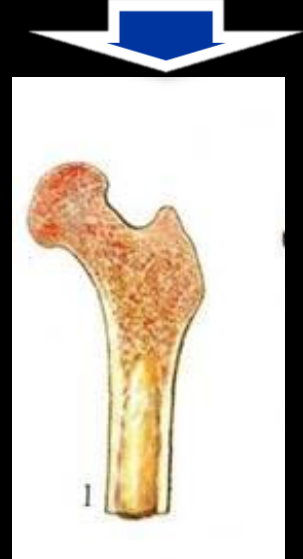
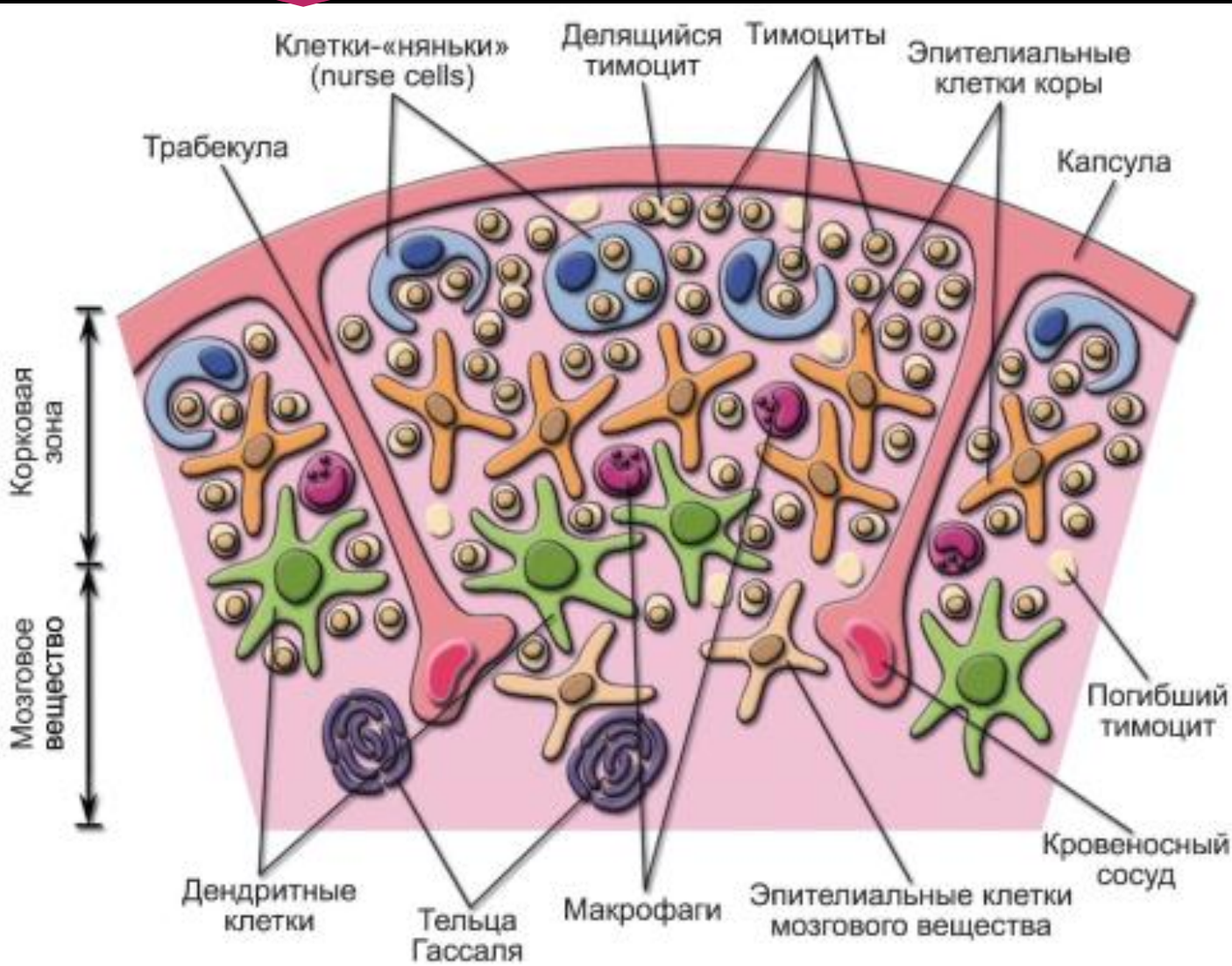
Органно-циркуляторный принцип организации иммунной системы:  
лимфоциты не являются строго резидентными клетками, а интенсивно рециркулируют между лимфоидными органами и нелимфоидными тканями через лимфатические сосуды и кровь.



# Центральные органы иммунной системы

Строение долики тимуса

Красный костный мозг



# Периферические органы – лимфатические узлы

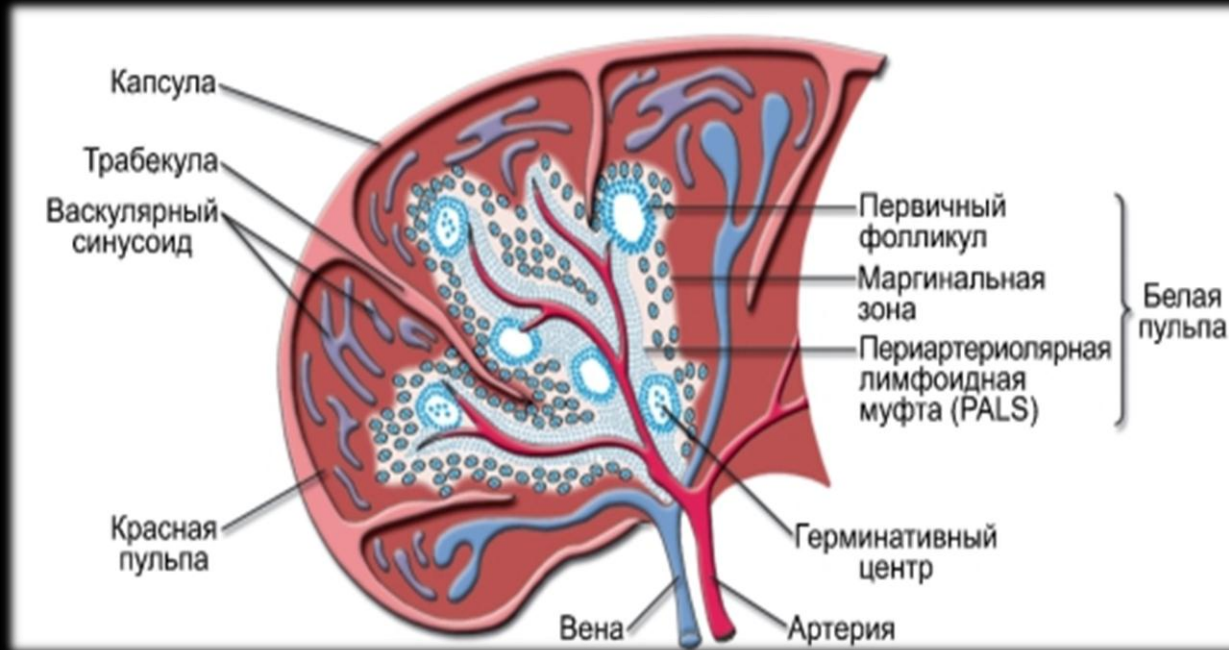
6



Л/у обеспечивают неспецифическую резистентность организма (фильтр). Также л/у служат местом формирования антител и эффекторных лимфоцитов – специфический иммунитет.

- Тимусзависимая зона - розовый цвет, тимуснезависимая зона - жёлтый.
- Т-лимфоциты поступают в паренхиму узла из посткапиллярных венул и вступают в контакт с фолликулярными дендритными клетками и В-лимфоцитами

# Периферические органы – селезенка



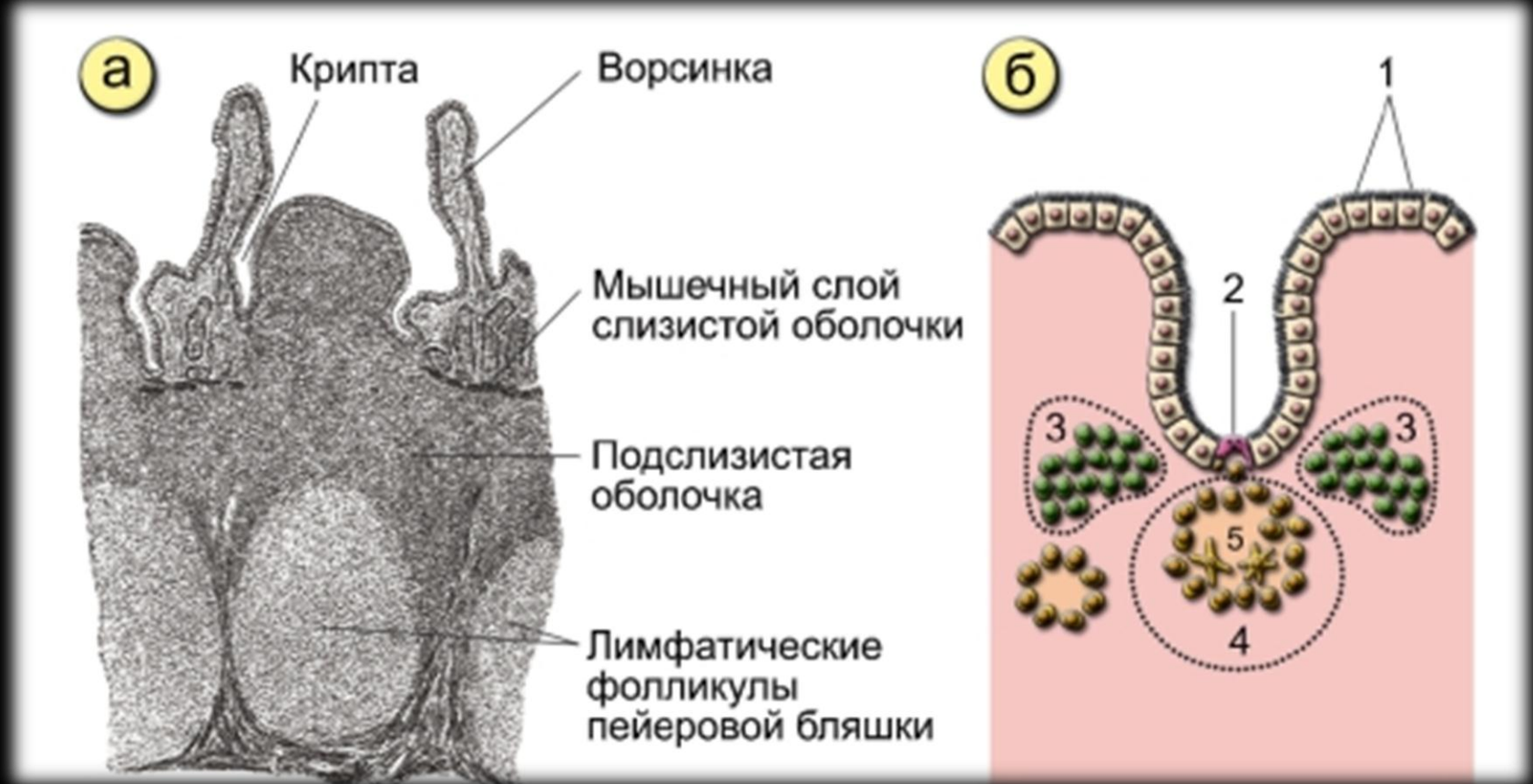
Тимусзависимая и тимуснезависимая зоны селезёнки.

Скопление Т-лимфоцитов (зелёные клетки) вокруг артерий, вышедших из трабекул, образует тимусзависимую зону.

Лимфатический фолликул и окружающая его лимфоидная ткань белой пульпы формируют тимуснезависимую зону. Так же как и в фолликулах л/у, здесь присутствуют В-лимфоциты (жёлтые клетки) и фолликулярные дендритные клетки.

Вторичный фолликул содержит герминативный центр с быстроделющимися В-лимфоцитами, окружёнными кольцом малых покоящихся лимфоцитов (мантей)

# Неинкапсулированная лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми – MALT

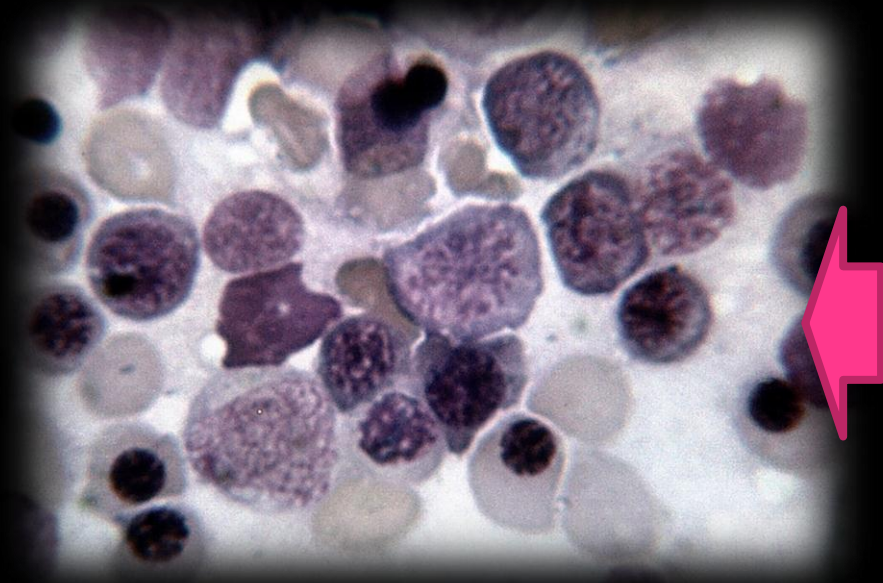


**Пейерова бляшка в стенке тонкой кишки (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*):**

- 1 - энтероциты (эпителий кишки); 2 - М-клетки;  
3 - Т-клеточная зона; 4 - В-клеточная зона; 5 - фолликул.

# Печень

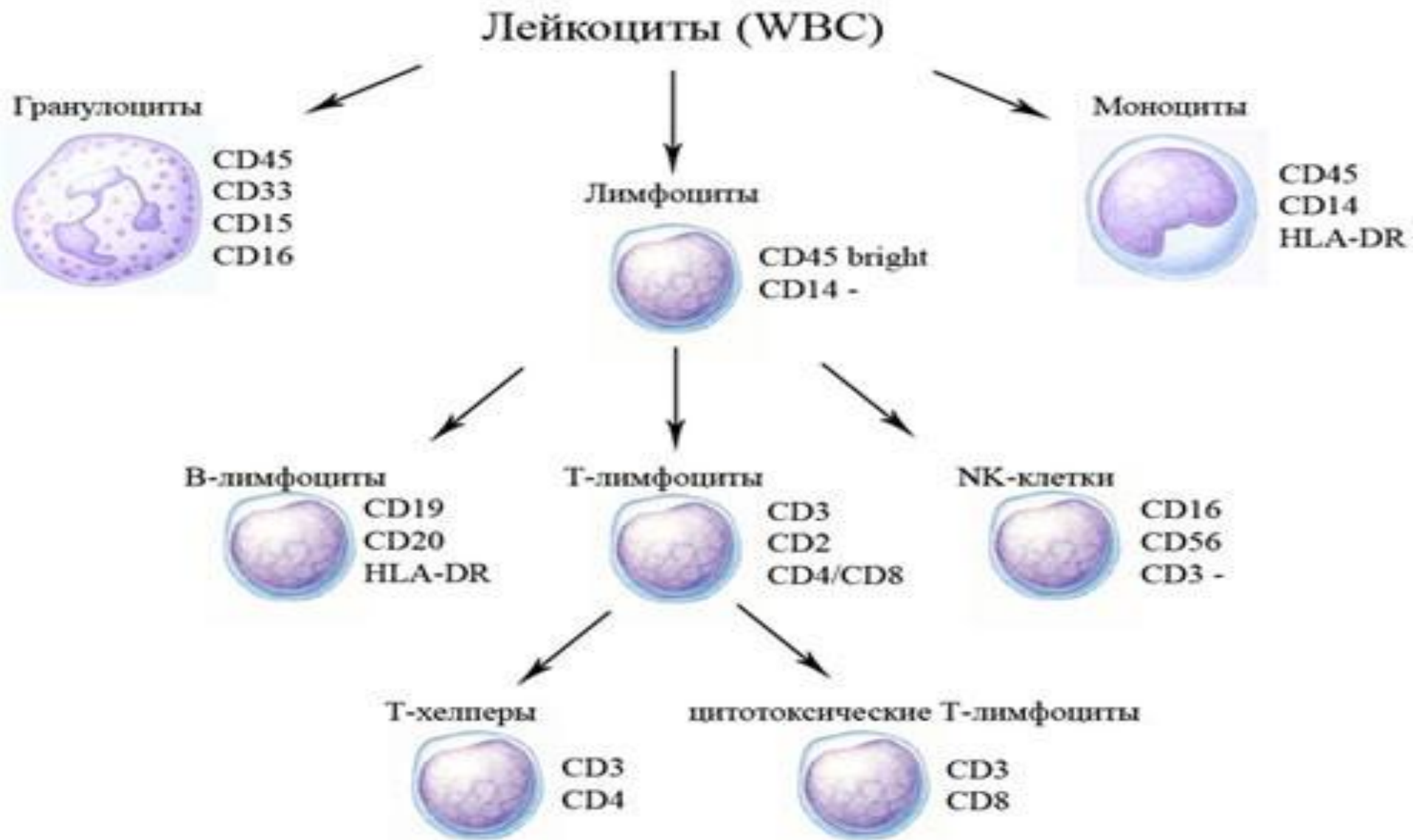
- печень – мощный орган лимфопоэза в эмбриональном периоде;
- в печени содержатся разные субпопуляции лимфоцитов, в том числе уникальные лимфоциты, сочетающие признаки Т- и NK-клеток (NKT-клетки).
- печень синтезирует белки острой фазы (СРБ, МВЛ и др.), а также белки системы комплемента.



Гемопоэтические клетки эмбриональной печени являются аналогом костного мозга благодаря наличию стволовых кроветворных клеток и клеток-предшественников, но имеют пролиферативную активность в десятки раз выше клеток костного мозга



# Клетки иммунной системы





# Лимфоциты

Свойства клеток	В-лимфоциты	Т-лимфоциты	NK-клетки
Органы, где идет развитие клеток	Костный мозг	Костный мозг, тимус	Костный мозг, селезёнка
Морфологические особенности	Малые лимфоциты	Малые лимфоциты	Большие гранулярные лимфоциты
Антигенраспознающий рецептор	Иммуноглобулин	Т-клеточный рецептор - димер	Отсутствует
Содержание в крови (% от общего числа лимфоцитов)	8-20 %	65-80 %	5-20 %
Функции	Предшественники антителопродуцентов (плазмацитов)	Предшественники эффекторных и регуляторных клеток	Естественные (натуральные) киллеры



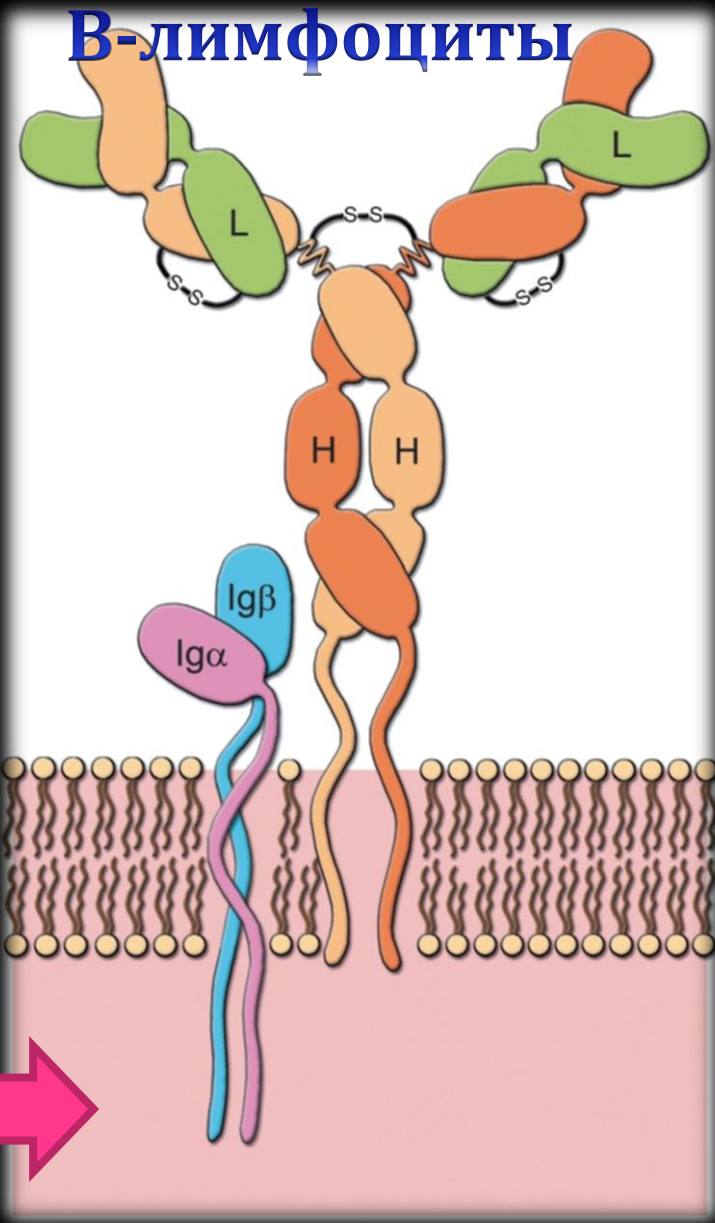
# В-лимфоциты

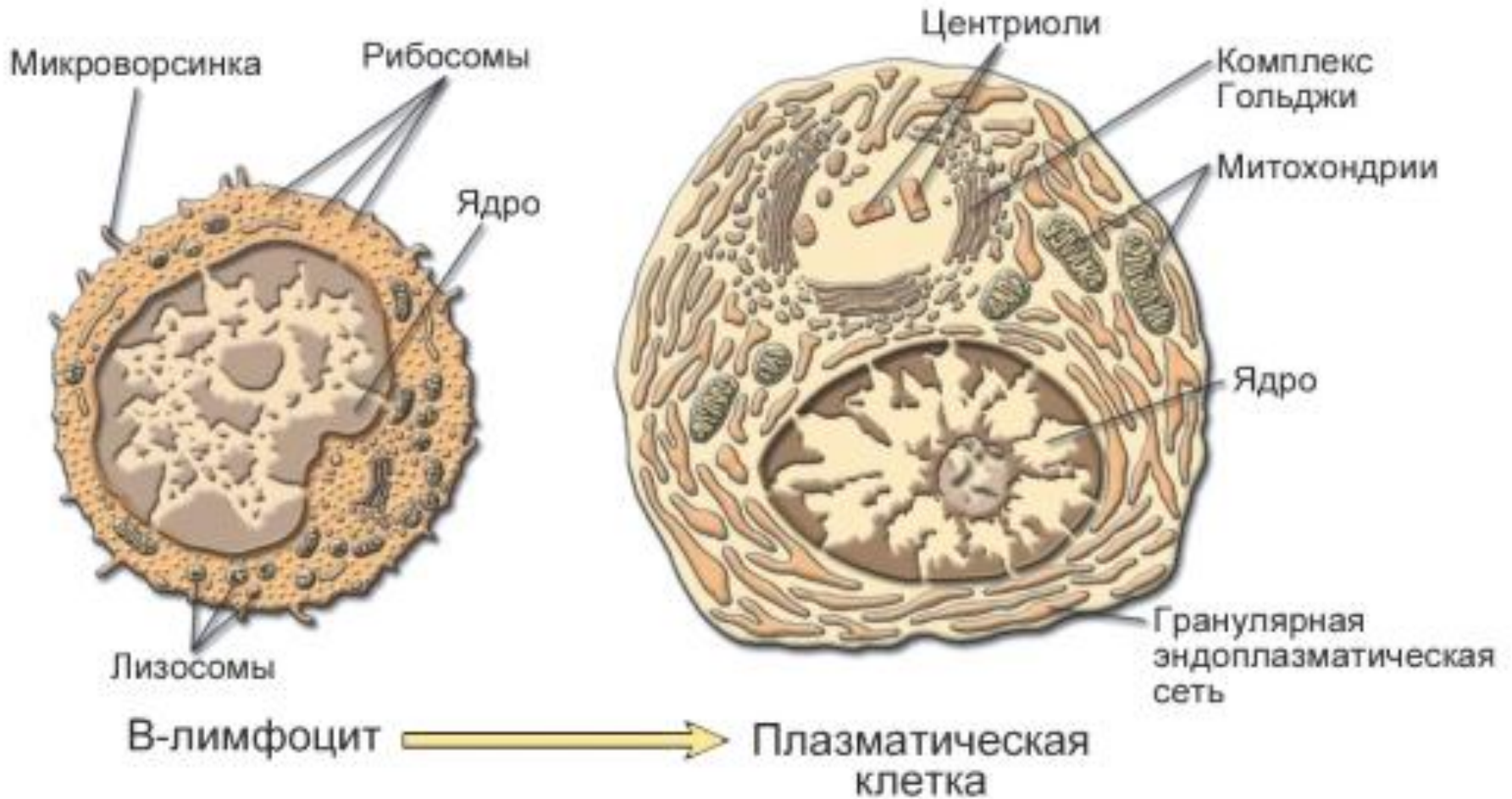
- Образование В-клеток у плода происходит в печени, в дальнейшем – в костном мозге, где они **созревают**.
- Зрелые В- лимфоциты покидают костный мозг и заселяют периферические органы ИС (селезенку, л/у и другие скопления лимфоидной ткани), где, после встречи со “своим” антигеном, осуществляется антиген-зависимая **дифференцировка**.
- Основная функция В-клеток – эффекторное участие в гуморальных иммунных реакциях, т.е. **продукция антител** (после дифференциации в плазматические клетки).
- Существует несколько популяций В-лимфоцитов:
  - ◆ **В1** (синтезируют только IgM),
  - ◆ **В2** (синтезируют все классы Ig человека),
  - ◆ **В-клетки памяти**.

■ Т.о., главной функцией В-лимфоцитов является **специфическое распознавание антигена**, которое ведет к их активации, пролиферации и дифференцировке в плазматические клетки — продуценты специфических антител — иммуноглобулинов, т. е. к **гуморальному** иммунному ответу.

■ Чаще всего В-лимфоциты для развития гуморального иммунного ответа нуждаются в помощи Т-лимфоцитов **в виде продукции активирующих цитокинов**.

Мономер молекулы IgM, встроенный в плазматическую мембрану В-лимфоцитов, это антигенраспознающий рецептор В-лимфоцита



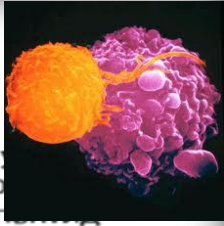
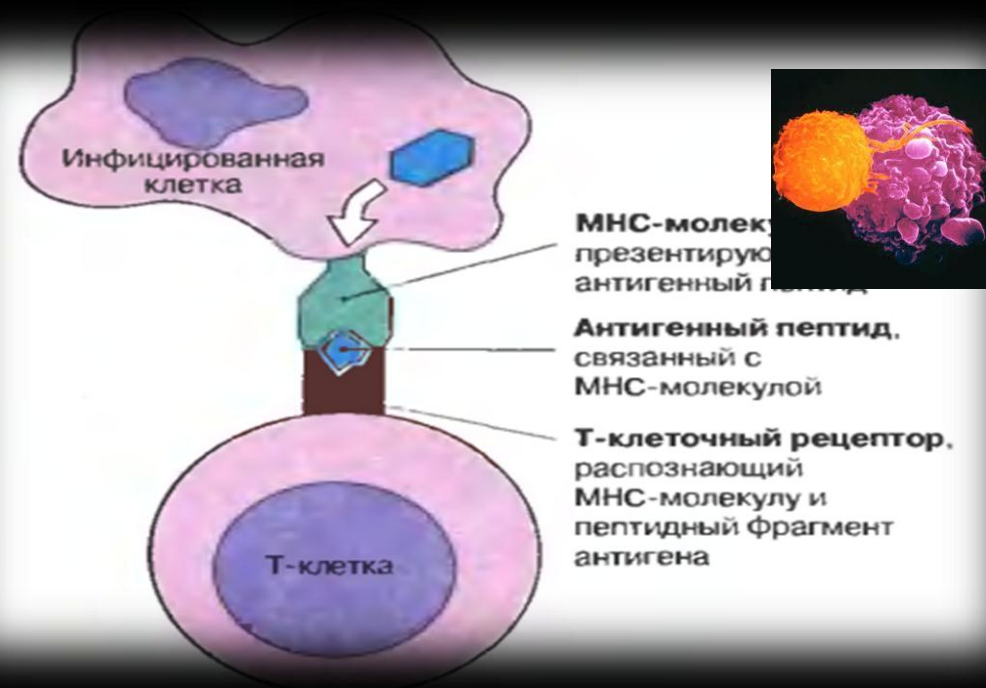


- В-лимфоцит и плазматическая клетка. Активированные В-лимфоциты, т.е. распознавшие антигенную детерминанту и получившие сигнал к пролиферации, пролиферируют и заканчивают дифференцировку плазматической клеткой

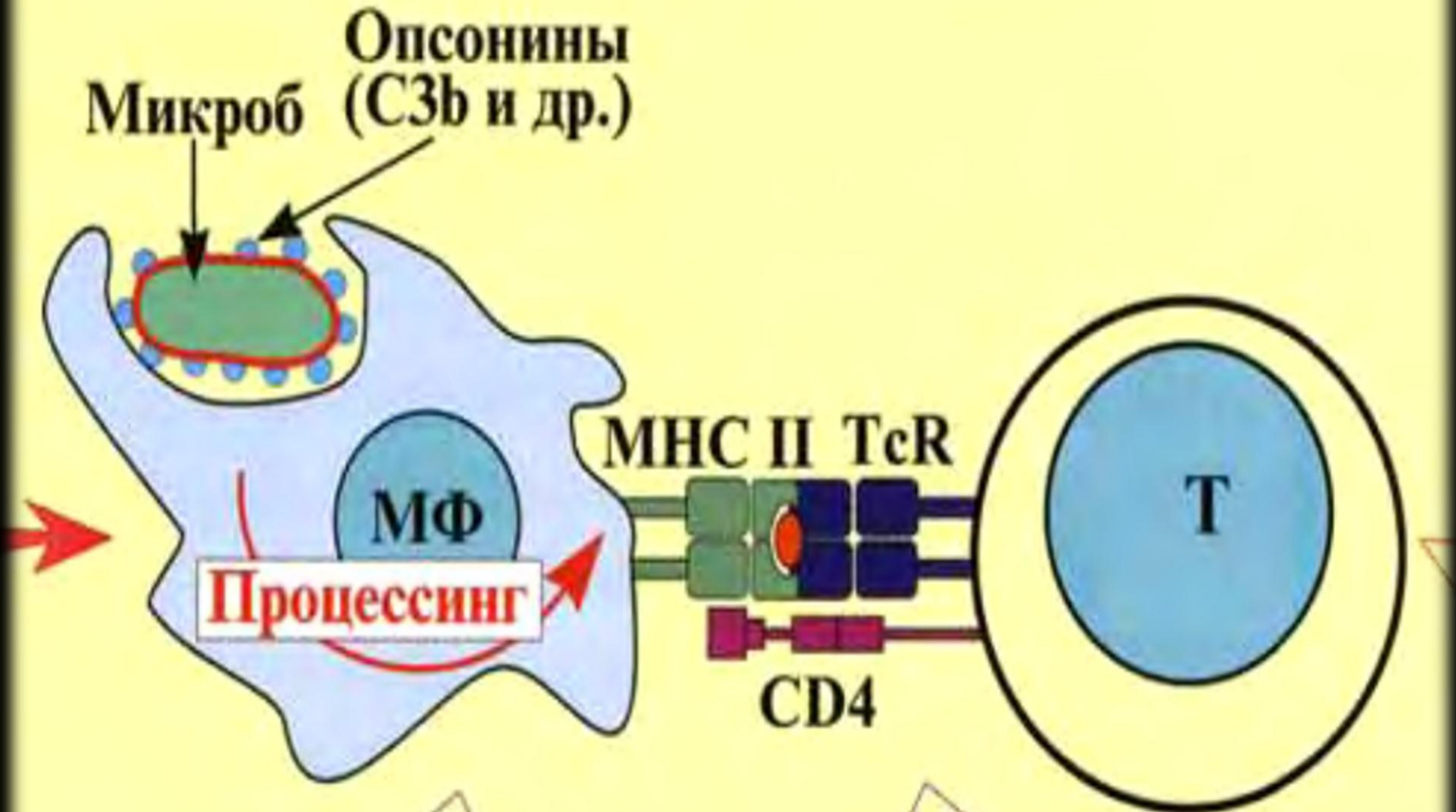
# Т-лимфоциты

■ Т-лимфоциты могут распознавать только короткие пептидные фрагменты (например вирусные пептиды из инфицированных клеток) белковых Аг (эпитопы) на поверхности АПК (дендритных, макрофагов или В-лф) в комплексе с собственными молекулами МНС.

- Распознавание происходит путем специфического связывания с антигенными пептидами, презентированными на клеточной поверхности МНС-молекулами - продуктами генов главного комплекса гистосовместимости (МНС).
- Распознавание уникального комплекса «антигенный пептид + МНС-молекула» Т-клетки осуществляют посредством своих антигенспецифических рецепторов (ТкР).
- В отличие от В-клеток, распознающих определенный участок молекулы антигена, Т-клетки распознают эпитоп, образованный аминокислотными остатками антигенного пептида и МНС-молекулы.



# Презентация антигена



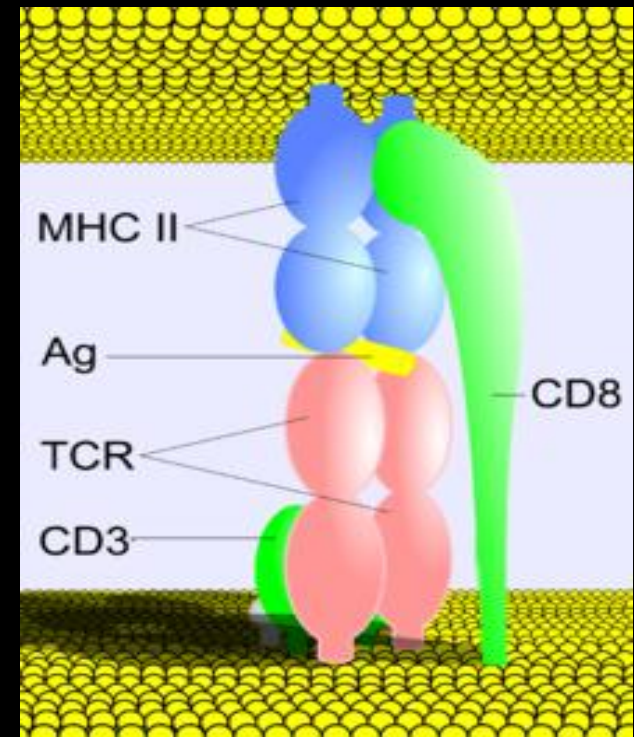
# Т-лимфоциты

- Т-лимфоциты выполняют важнейшую функцию специфического распознавания и связывания антигена, что ведет к их активации, пролиферации и дифференцировке разных субпопуляций Т-лимфоцитов, участвующих далее во всех формах иммунного ответа

## Субпопуляции Т-лимфоцитов:

- Т-хелперы (**CD4+** Т-клетки)
- Т-супрессоры (**CD8+**, регуляторы)
- Т-эффекторы - киллеры (**CD8+**)
- Т-клетки памяти

Антигенный рецептор Т-лимфоцита (хелпера)



# CD8+ Т-клетки - цитотоксические Т-лимфоциты (Тц, ЦТЛ)

◇ CD8+ Т-клетки играют роль цитотоксических Т-лимфоцитов (Тц, ЦТЛ) - они распознают и непосредственно убивают клетки, модифицированные вирусом, опухолевые и другие «изменённые» клетки.

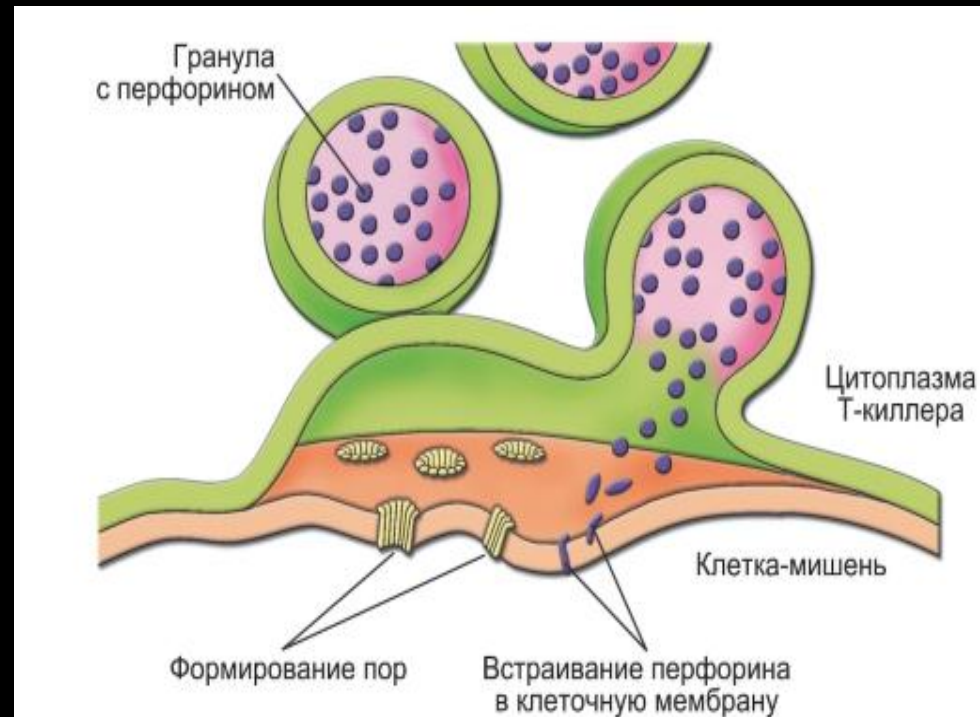
В норме соотношение CD8+ \ CD4+ составляет 2:1

Механизм воздействия цитотоксического Т-лимфоцита на клетку-мишень:

В киллере гранулы с перфорином в ответ на увеличение концентрации  $Ca^{2+}$  сливаются с клеточной мембраной. Освободившийся перфорин встраивается в мембрану клетки-мишени с последующим образованием пор, проницаемых для воды и ионов. В результате клетка-мишень лизируется

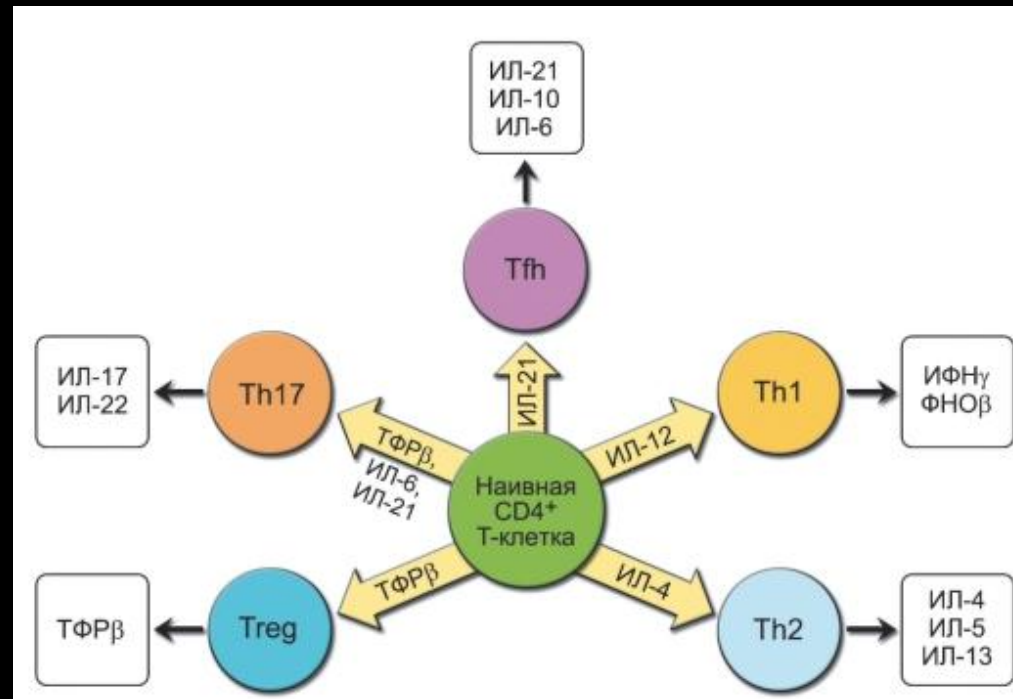
**Цитотоксические реакции** – это эффекторные иммунные механизмы, направленные против целых клеток, обычно против тех, которые слишком крупны для фагоцитоза.

В отличие от фагоцитоза, при котором содержимое лизосом изливается в фагосому, в цитотоксической реакции атакующая клетка направляет содержимое своих гранул наружу, к клетке-мишени.



## CD4+ Т-клетки – Т-хелперы (Th, помощники)

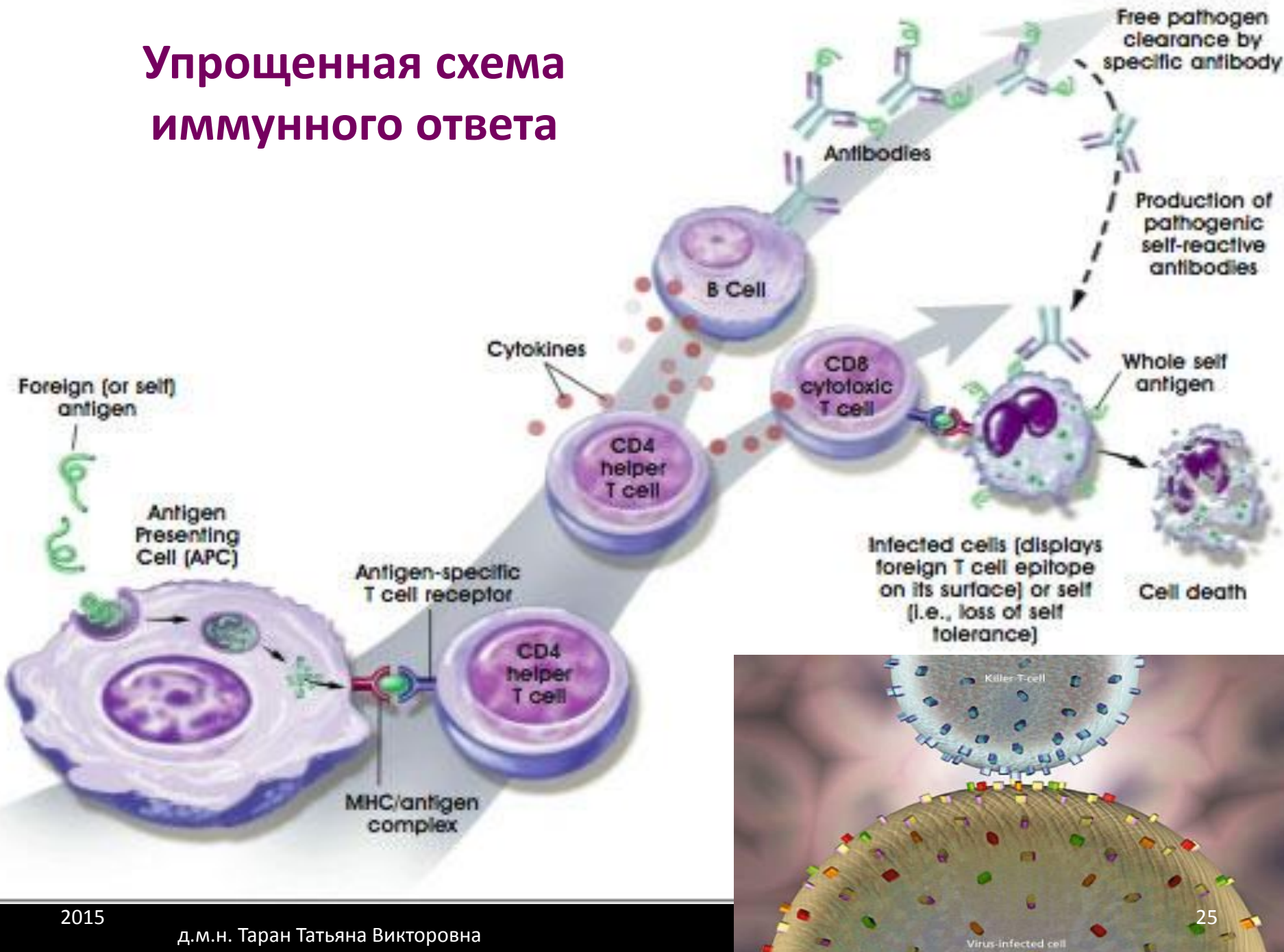
**CD4+** Т-клетки (Т-хелперы, Th) взаимодействуют с В- и Т-лимфоцитами и другими клетками при прямом контакте или через цитокины; состоят из нескольких субпопуляций.



Направление дифференцировки также зависит от **типа антигена**, запускающего иммунный ответ. Так, вирусные антигены усиливают продукцию ИФН $\gamma$ , приводящего к преимущественному накоплению Th1 лимфоцитов. В свою очередь, бактериальные токсины и гельминты стимулируют образование Th2 лимфоцитов.

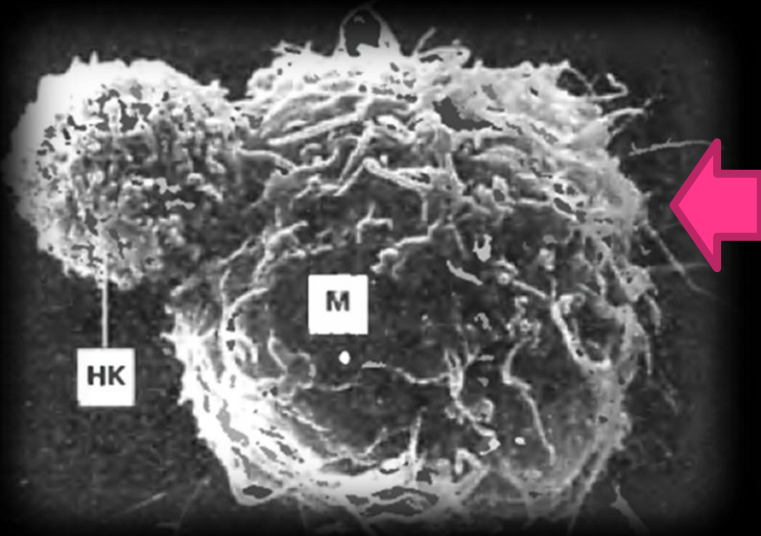


# Упрощенная схема иммунного ответа

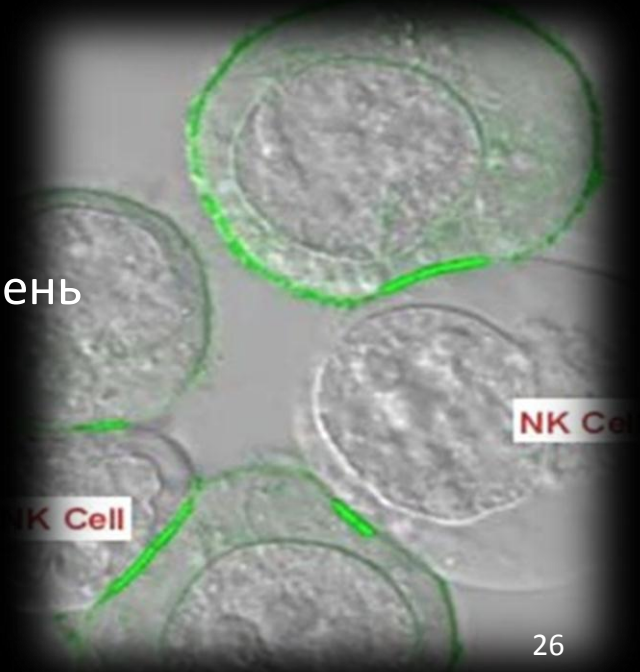


# НК-клетки – natural killers

- Еще один тип лимфоцитов – большие гранулярные лимфоциты, отличающиеся от меньших по величине Т- и В-лимфоцитов не только особенностями структуры, но и **отсутствием антигенраспознающего рецептора**. Эти клетки получили название «естественные киллеры»: они способны убивать инфицированные разными вирусами клетки-мишени или опухолевые клетки
- Свои функции воздействия на другие клетки *Т-киллеры* осуществляют путем выделения растворимых белков – **цитокинов**, которые передают сигналы другим клеткам, или путем прямых межклеточных контактов.



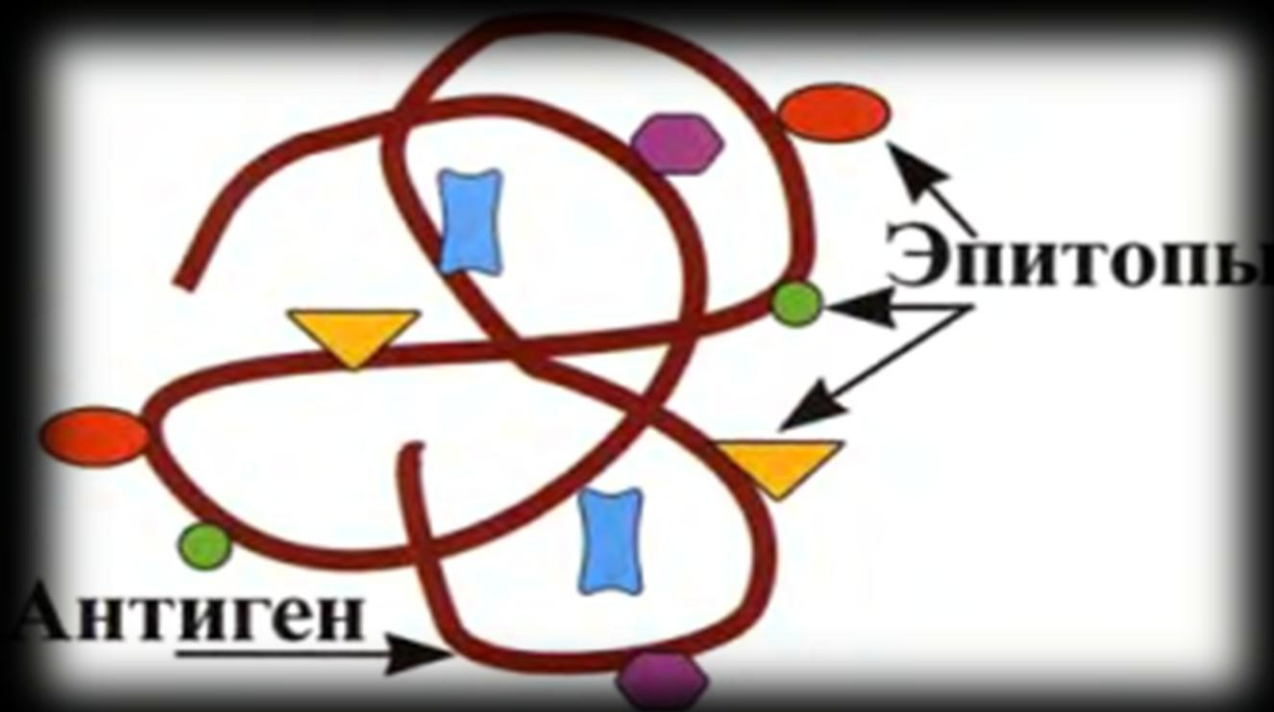
Клетка-киллер (НК)  
атакует клетку-мишень  
(М). x 4500



# Антигены

- **Антиген** – любая молекула (разной химической природы), которая потенциально может быть распознана иммунной системой организма как чужеродная («не своя»).
- Таким образом, **антиген** (Аг) – молекула, несущая признаки генетически чужеродной информации.
- В качестве синонима применяют также термин «**иммуноген**», подразумевая, что иммуноген (антиген) способен вызвать ответные реакции иммунной системы, в итоге приводящие к развитию приобретённого иммунитета.
- Антиген – инициатор всех реакций приобретённого иммунитета

- Эпитопы или антигенные детерминанты – фрагменты молекул антигена, вызывающие иммунный ответ и определяющие его специфичность. Именно с ними взаимодействуют антитела или антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов.



# Классификации антигенов

- **I. По происхождению:** естественные, искусственные;
- синтетические
- **II. По химической природе:** белки; углеводы; нуклеиновые кислоты; липиды; конъюгированные антигены - модифицированные; полипептиды (полимеры аминокислот, глутамин и аланина);
- **III. По генетическому отношению:**
- Аутоантигены, изоантигены, аллоантигены, ксеноантигены
- **IV. По характеру иммунного ответа:**
- тимусзависимые антигены
- тимуснезависимые антигены

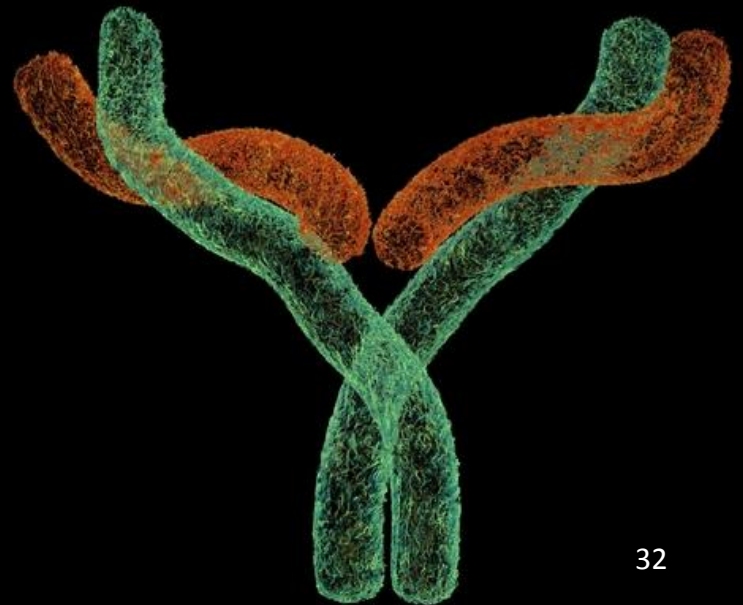
- **V. По направленности активации и обеспеченности иммунного реагирования :**
  - **Иммуногены** – реакция ИС заканчивается выработкой факторов иммунитета (антител, антиген-реактивных клонов лимфоцитов).
  - **Толероген** – вызывает включение механизмов, приводящих к формированию иммунологической толерантности;
  - **Аллерген** – формирует иммунный ответ организма в виде ГЧЗТ или ГЧНТ

- **VI. По принадлежности к макроорганизму:**

- ◆ **Экзогенные** (внешние) антигены; попадают в организм извне. Это микроорганизмы, трансплантированные клетки и др.
- ◆ **Эндогенные** (внутренние) антигены; возникают из поврежденных молекул организма, которые распознаются как чужие. Такие антигены получили название **аутоантигенов**;
- ◆ **Скрытые** – антигены (например, нервная ткань, белки хрусталика и сперматозоиды), отделенные в организме непроницаемыми барьерами.

# Основные свойства антигена:

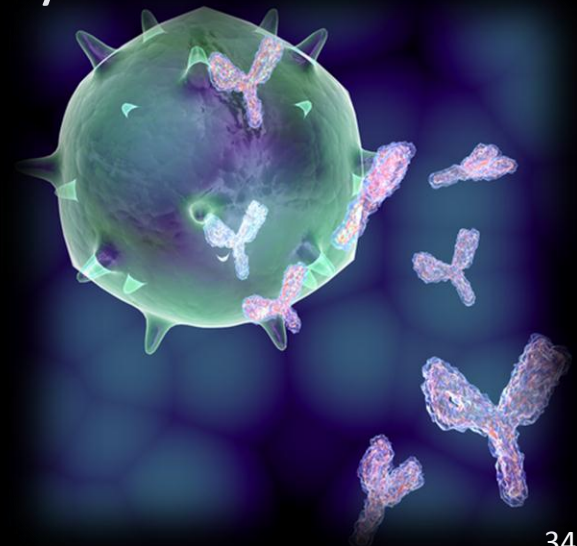
- антигенность (чужеродность),
- специфичность
- иммуногенность.





- **Антигенность** белков является проявлением их чужеродности. Чужеродность является обязательным условием для реализации антигенности.
  - Под антигенностью понимают потенциальную способность молекулы антигена активировать компоненты иммунной системы
- Иммуногенность** – потенциальная способность антигена вызывать по отношению к себе в макроорганизме специфическую иммунную реакцию.

- **Специфичность** – способность антигена индуцировать иммунный ответ к строго определенному эпитопу (например, АТ к стафилококку не защищают от чумы).
- При этом следует учитывать условность границ эпитопов, их структурное разнообразие и гетерогенность клонов иммуноглобулинов.
- В результате этого организм на антигенное раздражение всегда отвечает поликлональными иммунным ответом.



# Основные типы антигенной специфичности

- Видовая - характерна для всех особей одного вида
- Групповая – внутри вида
- Гетероспецифичность - общие антигенные детерминанты у организмов различных таксономических групп.
- Патологическая. Патологические изменения тканей могут изменять нормальную антигенную специфичность (ожоговые, лучевые, раковые). *Аутоантигены* – собственные (тканевые) антигены, к которым могут возникать аутоиммунные реакции, направленные против определенных тканей организма

**Полные антигены** (иммуногены) индуцируют специфический иммунный ответ. Обладают **иммуногенностью** и **специфичностью**.

К ним относятся высокомолекулярные вещества (белки, ЛПС, липопротеины и др.) и корпускулярные формы (бактерии, вирусы, чужеродные клетки).

**Гаптены** (неполные Ag) – простые органические соединения малой молекулярной массы: липиды, пептиды, нуклеиновые кислоты и др.

Они **не обладают иммуногенностью**, но имеют высокий уровень **специфичности** при взаимодействии с продуктами иммунного ответа (антителами и Т-лимфоцитами). При соединении гаптена с белком, он приобретает свойство **иммуногенности** (т. е. становится полным). В этом сложном комплексе именно гаптен определяет его специфичность.

## Микробные антигены по специфичности делятся на:

- **гетероантигены** (перекрестно-реагирующие) – антигены (Аг), общие с Аг тканей и органов человека. Они имеются у многих микроорганизмов и рассматриваются как важный фактор вирулентности и пусковой механизм развития аутоиммунных процессов;
- **группоспецифические** – общие у микроорганизмов одного рода или семейства;
- **видоспецифические** – общие у разных штаммов одного вида микроорганизмов;
- **вариантспецифические** (типоспецифические) – встречаются у отдельных штаммов внутри вида микроорганизмов. По наличию тех или иных вариантспецифических антигенов микроорганизмы внутри вида делят на варианты по антигенному строению – **серовары**.

## По локализации Аг бактерий делятся на:

- **целлюлярные** (связанные с клеткой);
  - соматический – О-Аг (глюцидо-липоидо-полипептидный комплекс, ЛПС);
  - жгутиковый – Н-Аг (белок);
  - поверхностные – капсульные – К-Аг, Vi-Аг.
- **экстрацеллюлярные** (не связанные с клеткой) - Аг экзотоксинов, ферментов агрессии и защиты и др.

- **Капсульные (К-Аг)** находятся в капсуле капсулообразующих бактерий. Имеют полисахаридную или, реже, полипептидную природу (пневмококки, сальмонеллы, сибиреязвенная бацилла и др.)
- По чувствительности к нагреванию различают три типа К-антигена: **A, B, и L**.
- На поверхности некоторых высоковирулентных энтеробактерий (брюшной тиф) имеется особый вариант капсульного антигена. Он получил название **антигена вирулентности**, или **Vi-антигена**. Обнаружение этого антигена или специфичных к нему антител имеет большое диагностическое значение.

**Жгутиковые (H-АГ)** локализуются в локомоторном аппарате подвижных бактерий. Представляют собой эпитопы флагеллина, легко разрушаются при нагревании (термолабильные), но сохраняют свои свойства после обработки фенолом.

**Соматические (O-АГ)** локализованы в клеточной стенке, термостабильны

- O-АГ у *Гр*- бактерий состоит из **ЛПС**, к которым присоединены олигосахаридные цепочки, обеспечивающие его специфичность. O-АГ сохраняют свои свойства после обработки спиртом и формалином, но разрушаются фенолом.
- **Липид А** (входит в состав ЛПС) обладает сильной адьювантной, неспецифической иммуностимулирующей активностью и токсичностью — **ЭНДОТОКСИН**.



- **Цитоплазматические Аг** - белковые и нуклеопротеидные компоненты цитоплазмы клеток, липопротеиды мембранных структур;
- **Экстрацеллюлярные Аг** являются экзопродуктами бактерий белковой природы (экзотоксины, ферменты агрессии: ДНКаза, протеазы, стрептокиназа и др.).

Комплекс антигенов целых микробных клеток (целлюлярных) и экстрацеллюлярных Аг бактерий (экзотоксины) являются полными антигенами и стимулируют реакции иммунного ответа.

- **Протективные Аг** – это совокупность антигенных детерминант (эпитопов), которые вызывают наиболее **сильный иммунный ответ**, что предохраняет макроорганизм от повторного инфицирования данным возбудителем. Используются при создании вакцин.

# Аг вирусов

- **По локализации.** В структуре вирусной частицы различают несколько групп антигенов: **ядерные** (или **коровые**, нуклеопротеидные), **капсидные** (или **оболочечные**) и **суперкапсидные** (поверхностные). На поверхности некоторых вирусов встречаются особые **белковые и гликопротеидные V-Аг** – гемагглютинин и фермент нейраминидаза.
- **По происхождению.** Вирусоспецифические – информация об их строении картирована в НК вируса. Другие Аг вирусов являются **компонентами клетки хозяина** (углеводы, липиды), они захватываются во внешнюю оболочку вируса при его выходе из клетки-хозяина путем почкования.

**Все вирусные Аг Т-зависимые**

Антигенные детерминанты вирусов (особенно поверхностные) определяют **родовую, видовую, вариантную и штаммовую** специфичность.

Поверхностные антигены обладают **большой иммуногенностью и вариабельностью** (например, гемагглютинин и нейраминидаза вируса гриппа).

В состав суперкапсидов часто включаются мембранные белки клеток-мишеней, в результате формируется антигенная или молекулярная **мимикрия** паразита к хозяину.

Антигены многих вирусов отличаются высокой степенью **изменчивости**. Это связано с постоянным мутационным процессом в генетическом аппарате вирусной частицы. Примером могут служить вирус гриппа, ВИЧ, вирус гепатита С и др.

**Антиген** – это инициатор и движущая сила всех реакций приобретенного иммунитета. Иммунная система возникла для распознавания и разрушения чужеродных антигенов, а также устранения источника их образования – бактерий, инфицированных вирусом клеток и т.п. Когда антиген элиминирован, иммунный ответ прекращается.



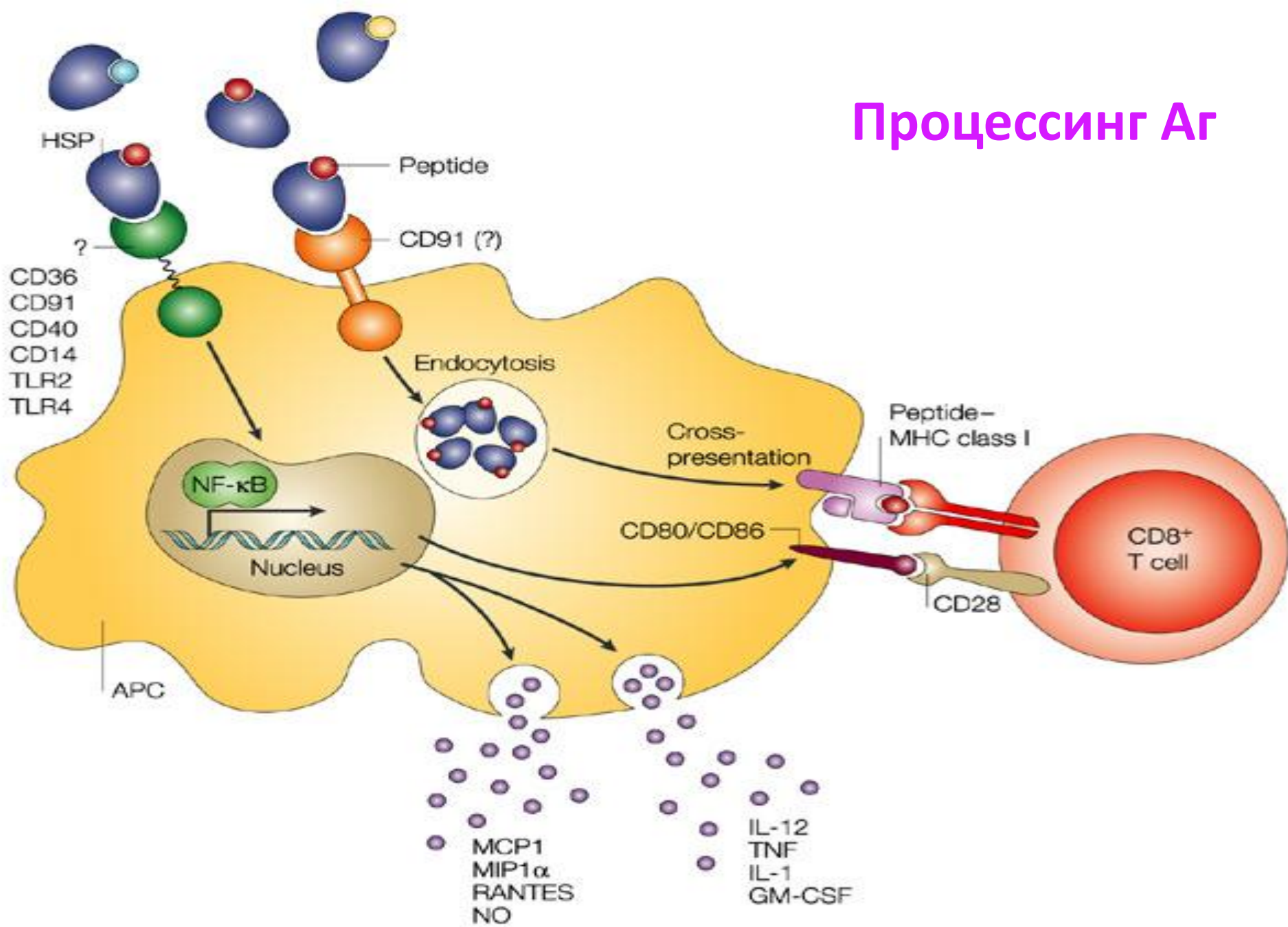
# Кооперация клеток в иммунном ответе

- 1. Поглощение и процессинг антигена макрофагом.
- 2. Представление процессированного антигена макрофагом с помощью белка МНС класса 2 Т-хелперам 2.
- 3. Узнавание антигена Т-хелперами и их активация.
- 4. Узнавание антигена и активация В-лимфоцитов.
- 5. Дифференциация В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтез антител.
- 6. Взаимодействие антител с антигеном, активация систем комплемента и макрофагов, интерферонов.
- 7. Представление при участии белков МНС класса 1 чужеродных антигенов Т-киллерам, разрушение инфицированных чужеродными антигенами клеток Т-киллерами.
- 8. Индукция Т- и В-клеток иммунной памяти, способных специфически распознавать антиген и участвовать во вторичном иммунном ответе (антигенстимулированные лимфоциты).

A close-up photograph of three bunches of grapes. On the left is a bunch of bright orange grapes. In the center is a bunch of dark purple grapes. On the right is a bunch of red grapes. The grapes are attached to thin, woody stems. Green leaves are visible in the background. The text 'Благодарю за внимание' is overlaid in a bright green, sans-serif font across the middle of the image.

**Благодарю за внимание**

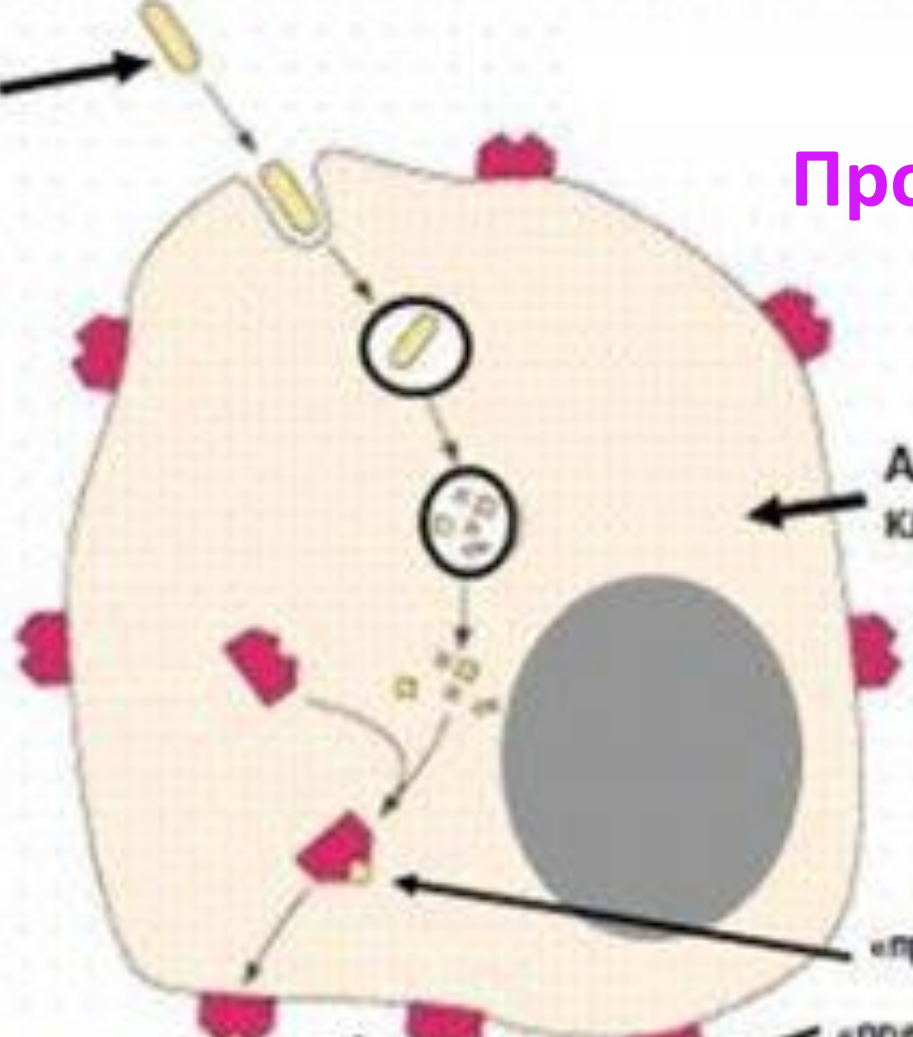
# Процессинг Аг





**Антиген**

**Процессинг Аг**



**Антигенпрезентирующая клетка**

«процессированный антиген»

«презентированный антиген»

**МНС II класса**

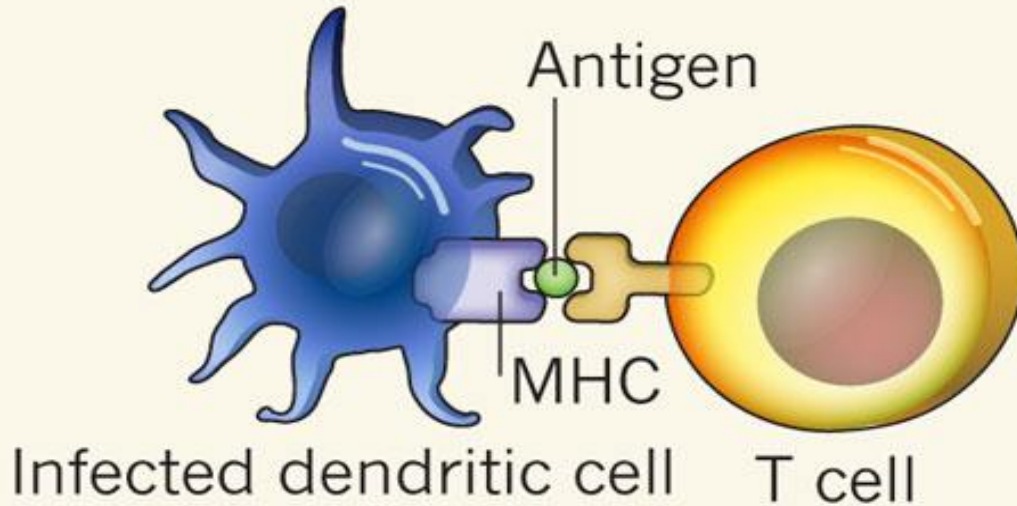
**Т-клеточный рецептор**

**Т-хелпер**

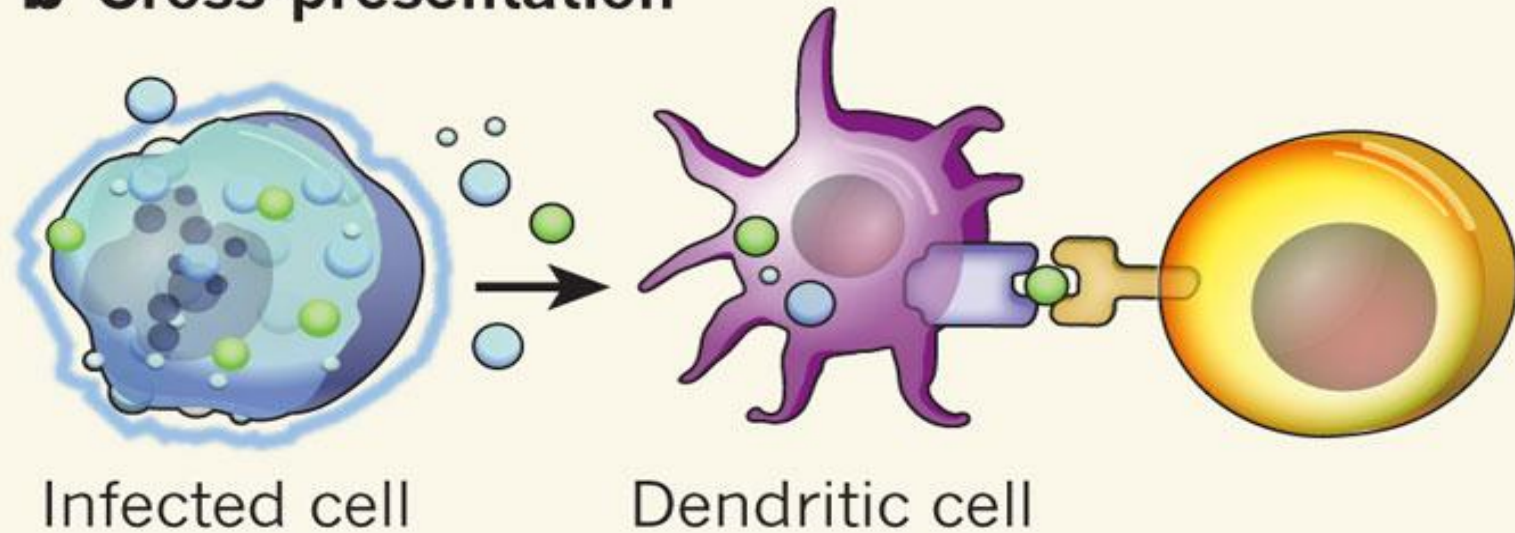


# Презентация Аг

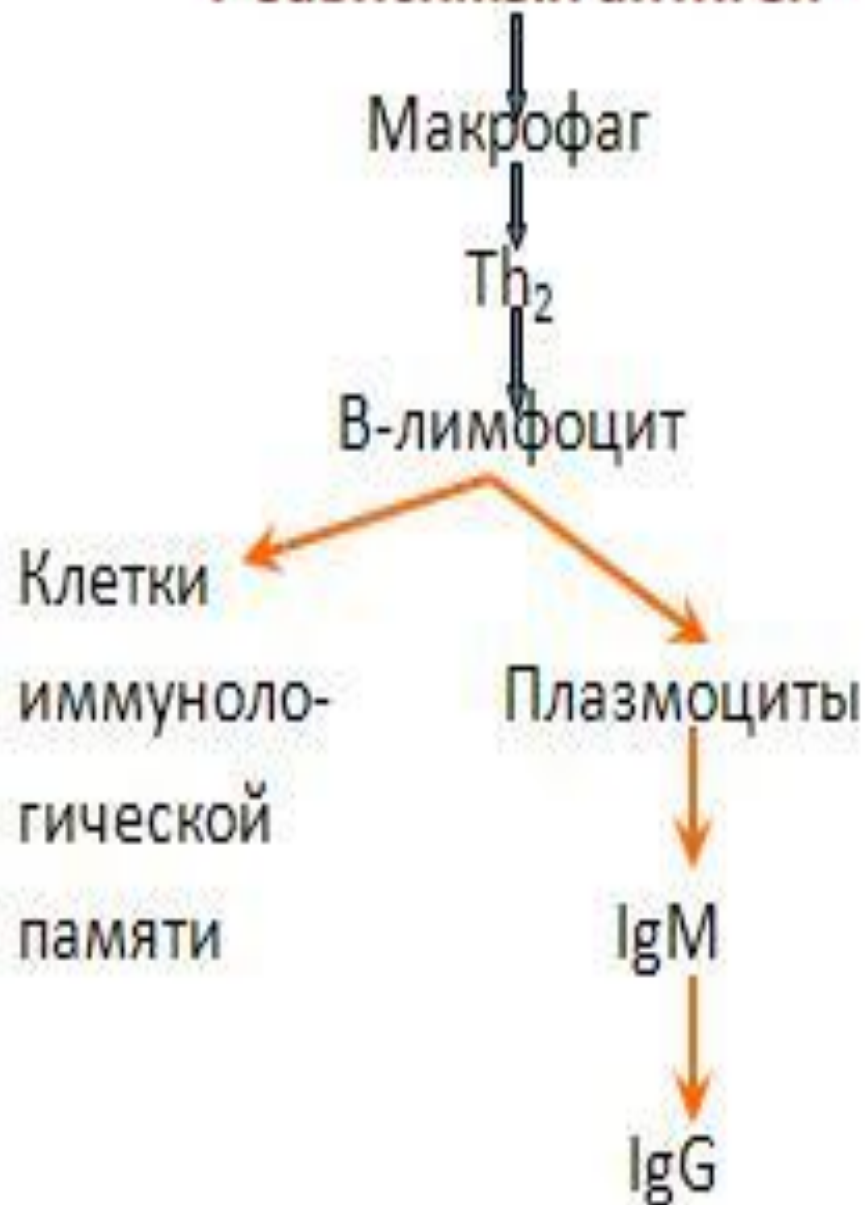
## a Direct presentation



## b Cross-presentation

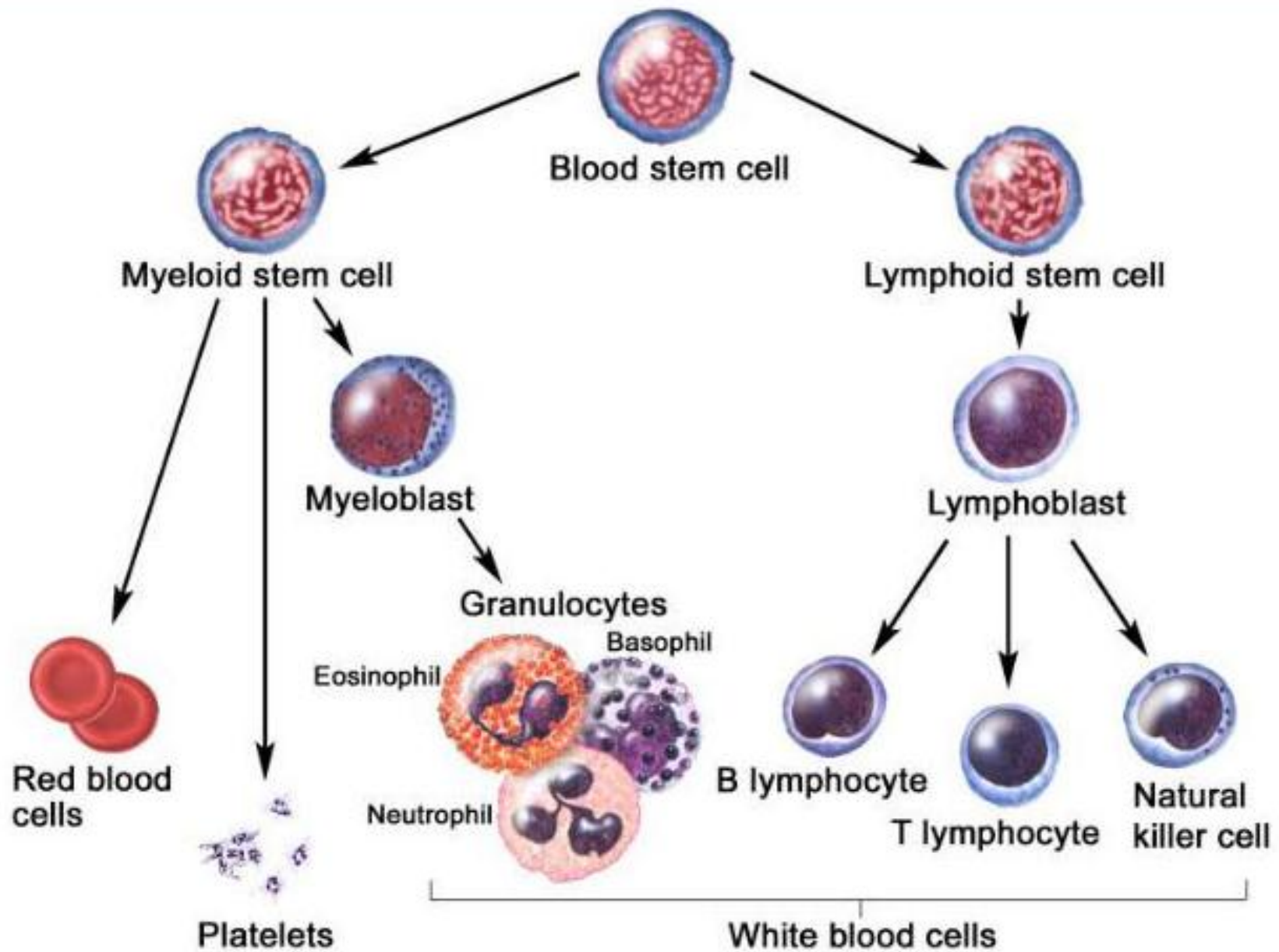


## Т-зависимый антиген



## Т-независимый антиген





© 2007 Terese Winslow  
U.S. Govt. has certain rights

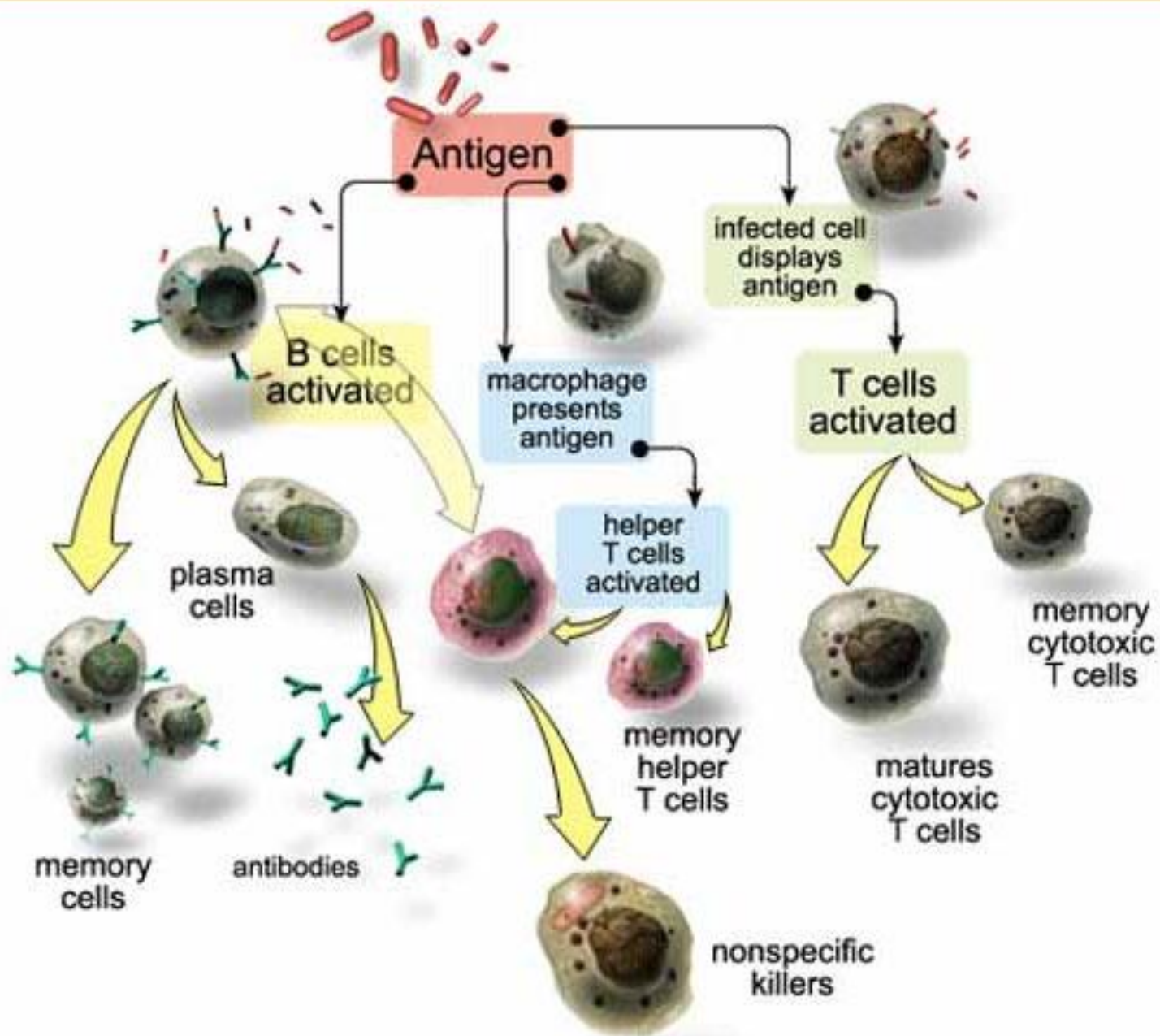
- **Соотношение CD4<sup>+</sup>/ CD8<sup>+</sup> Т-клеток** – один из параметров оценки иммунного статуса.
- В нормальных условиях это отношение **>1** и отражает доминирующее влияние стимулирующих факторов на иммунный ответ.
- При некоторых иммунодепрессивных состояниях отношение может быть обратным (**<1**), указывая на преимущественное влияние супрессорных эффектов, лежащих в основе иммунодепрессии (СПИД).
- Основные CD-дифференцировочные рецепторы **В-лимфоцитов** – это **CD19-22**.

# Благодарю за внимание

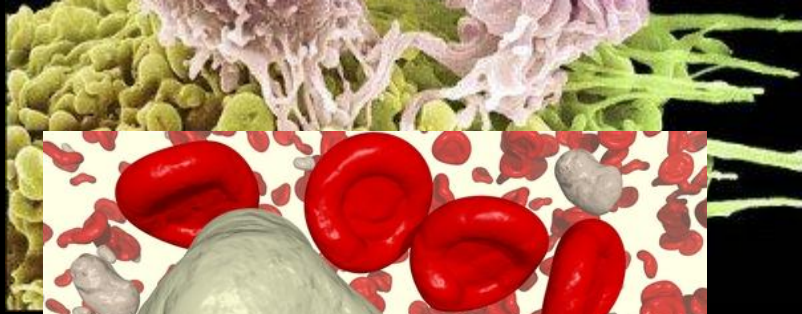
# Важнейшие дифференцировочные маркёры (CD-Аг) Т-лимфоцитов человека

- **CD2** - антиген, характерный для Т-лимфоцитов, тимоцитов, НК клеток. Он идентичен рецептору эритроцитов барана и обеспечивает образование розеток с ними (методика определения Т-клеток).
- **CD3** – необходимы для функционирования любых Т-клеточных рецепторов (ТкР). Молекулы CD3 имеют все субклассы Т-лимфоцитов. Взаимодействие ТкР-CD3 с представляющей антиген молекулой *MHC* класса 1 или 2 определяет характер и реализацию иммунного ответа. Маркер CD3 характеризует общий уровень Т-лимфоцитов периферической крови.
- **CD4** – относится к стабильным маркерам выявления Т-лимфоцитов с функцией хелперов и индукторов (Т4+ лимфоциты). Около 2/3 Т-лимфоцитов периферической крови в норме имеют CD4. Являются корецептором (местом связывания) детерминант белковых молекул *MHC* класса 2. Является специфическим рецептором для оболочечных белков вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (gp 120) и ВИЧ-2. Именно молекула CD4 связывает оболочечный белок ВИЧ, что и приводит к проникновению вируса внутрь Т-хелпера.
- **CD8** экспрессируются на 1/3 периферических Т-лимфоцитов, Т8+ лимфоциты относятся к цитотоксической и супрессорной субпопуляции Т-клеток. Клетки с данным маркером обладают преимущественно цитотоксической активностью (*Тц*). При контакте с клеткой-мишенью CD8 выступает в роли корецептора для белков *HLA* класса 1.

# Immune system cells







Тимфоцит в крови

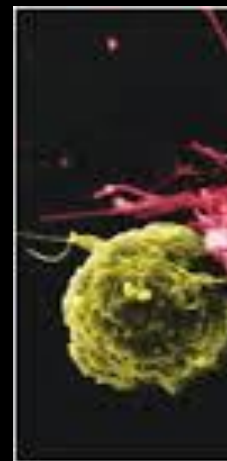
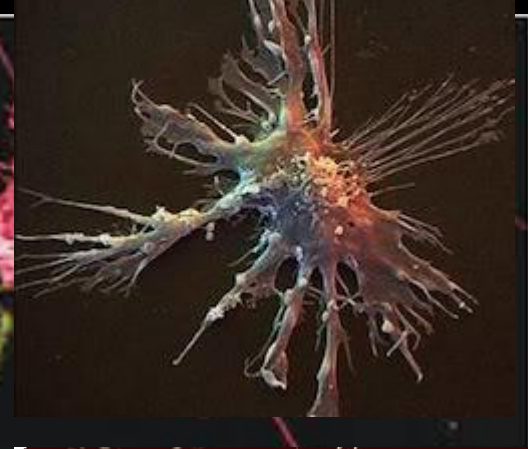
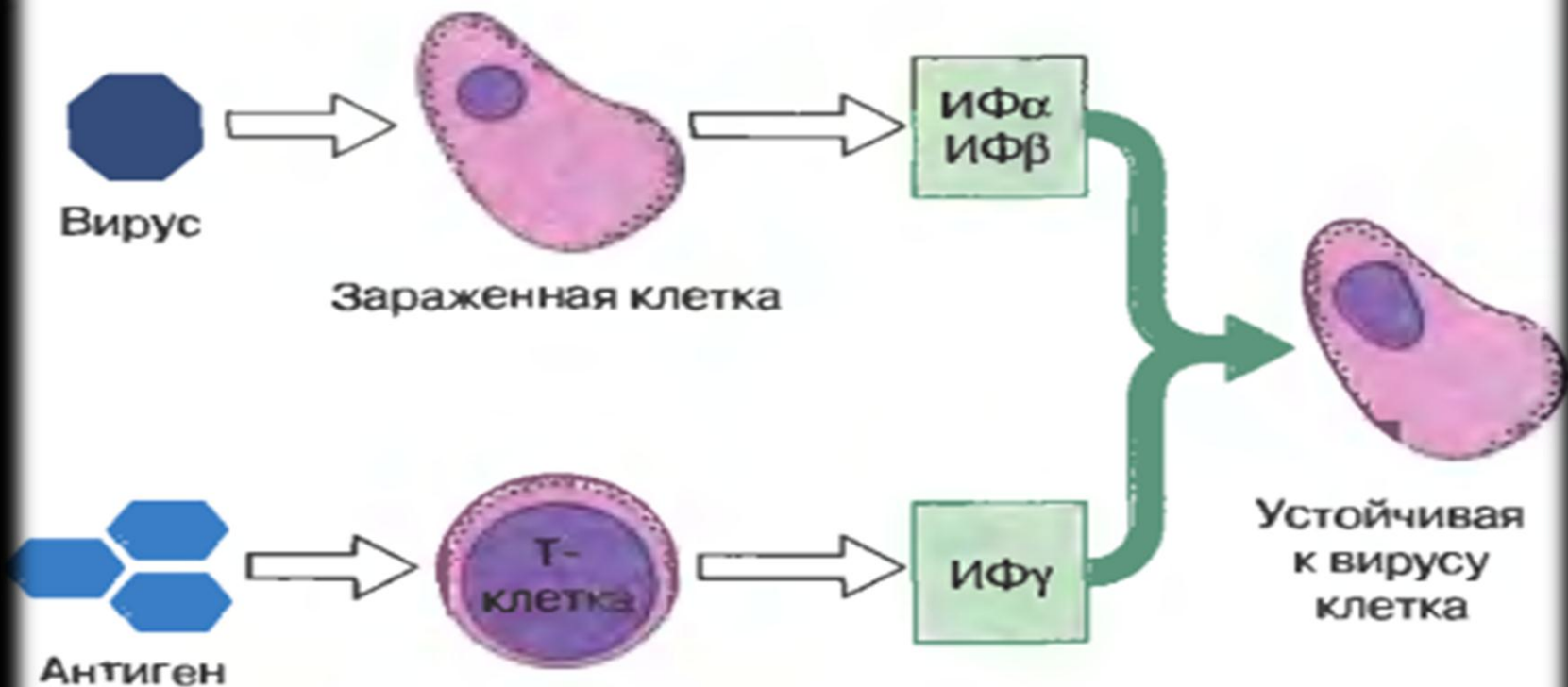


Рис. 1. Электронный микроскопический снимок Т-лимфоцита в момент активации иммунной системы. На микрофотографии (красным цветом) в микроскопе обрешотки (сетка) видна структура антигена, проникшего в специфический иммунный ответ. Цитоплазматические включения (глобулы) взаимодействуют с рецепторами.



- В своем незрелом состоянии, дендритные клетки ходят по организму и подбирают все, что находят. У них есть дендриты - длинные отростки и складки, позволяющие им увеличить поверхность для более эффективного сбора. Собранные "перевариваются" в специальных органеллах внутри этих клеток и получившиеся небольшие фрагменты выставляются на их поверхности. При этом дендритные клетки "созревают", теряют свои дендриты и перемещаются в периферийные лимфоузлы, где выставленные ими на поверхности фрагменты инспектируются лимфоцитами. Если лимфоцит распознает один из фрагментов как чужеродный, то дендритная клетка эффективно активирует его и стимулирует мощный иммунный ответ.

# Интерфероны



Инфицированные вирусом клетки способны синтезировать интерфероны, одни - интерферон- $\alpha$  (ИФ- $\alpha$ ), другие - интерферон- $\beta$  (ИФ- $\beta$ ). Некоторые субпопуляции Т-лимфоцитов после активации антигеном образуют интерферон- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ): Воздействуя на другие клетки организма, интерфероны сообщают им устойчивость к вирусной инфекции. Интерферон- $\gamma$  оказывает также **много других эффектов.**

# Интерлейкины

- Это большая группа цитокинов (от ИЛ-1 до ИЛ-20), синтезируемых в основном Т-клетками, но в некоторых случаях также мононуклеарными фагоцитами или другими тканевыми клетками.
- В процессе инфекции продукты жизнедеятельности микробов, такие, как эндотоксины, стимулируют выработку *интерлейкина-1* (ИЛ-1), который представляет собой эндогенный пироген.
- Кроме того, ИЛ-1 действует на печень, усиливая синтез и секрецию CRP до такой степени, что концентрация последнего в плазме крови может увеличиваться в 1000 раз.

# Другие цитокины

- *Факторы некроза опухолей (ФНО)*
- *Трансформирующий фактор роста*
- *Колониестимулирующие факторы (КСФ)*
- *Маннозосвязывающий белок*
- *Пропердин*
- *Фибронектин*
- *Бета-лизины и др.*

# Специфические факторы (приобретенный иммунитет)

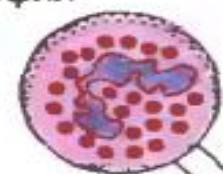
- антителообразование;
- гиперчувствительность немедленного типа;
- гиперчувствительность замедленного типа;
- иммунный фагоцитоз и киллерная функция иммунных макрофагов и лимфоцитов;
- иммунологическая память;
- иммунологическая толерантность.

И те и другие факторы защиты функционируют во взаимодействии и составляют единую систему защиты организма от антигенов.

При этом они могут включаться в процесс защиты не одновременно и не все сразу. В зависимости от характера антигенного воздействия ведущими могут быть одна или несколько форм реагирования.

**Гранулоциты**

Зозинофил



Нейтрофил



Базофил



Тучная клетка



Макрофаг

Тромбоциты

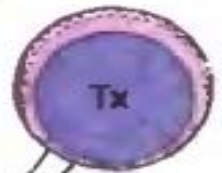


Мегакариоцит

Стволовая кроветворная клетка



Общий предшественник лимфоидных клеток



Общий предшественник клеток миелоидного ряда



Клетка из ряда дендритных



Нормальная клетка-киллер



Антителообразующая (АОК), или плазматическая, клетка (в конечной стадии дифференцировки)

- Под процессингом понимают такую переработку антигена, в результате которой пептидные фрагменты антигена (эпитопы), необходимые для передачи (представления), отбираются и связываются с белками МНС класса 2 (или класса II).
- В таком комплексном виде антигенная информация передается лимфоцитам.
- Дендритные клетки имеют значение в фиксации и длительном хранении (депонировании) переработанного антигена.

# Важнейшие дифференцировочные маркёры (CD-Аг)

## Т-лимфоцитов человека

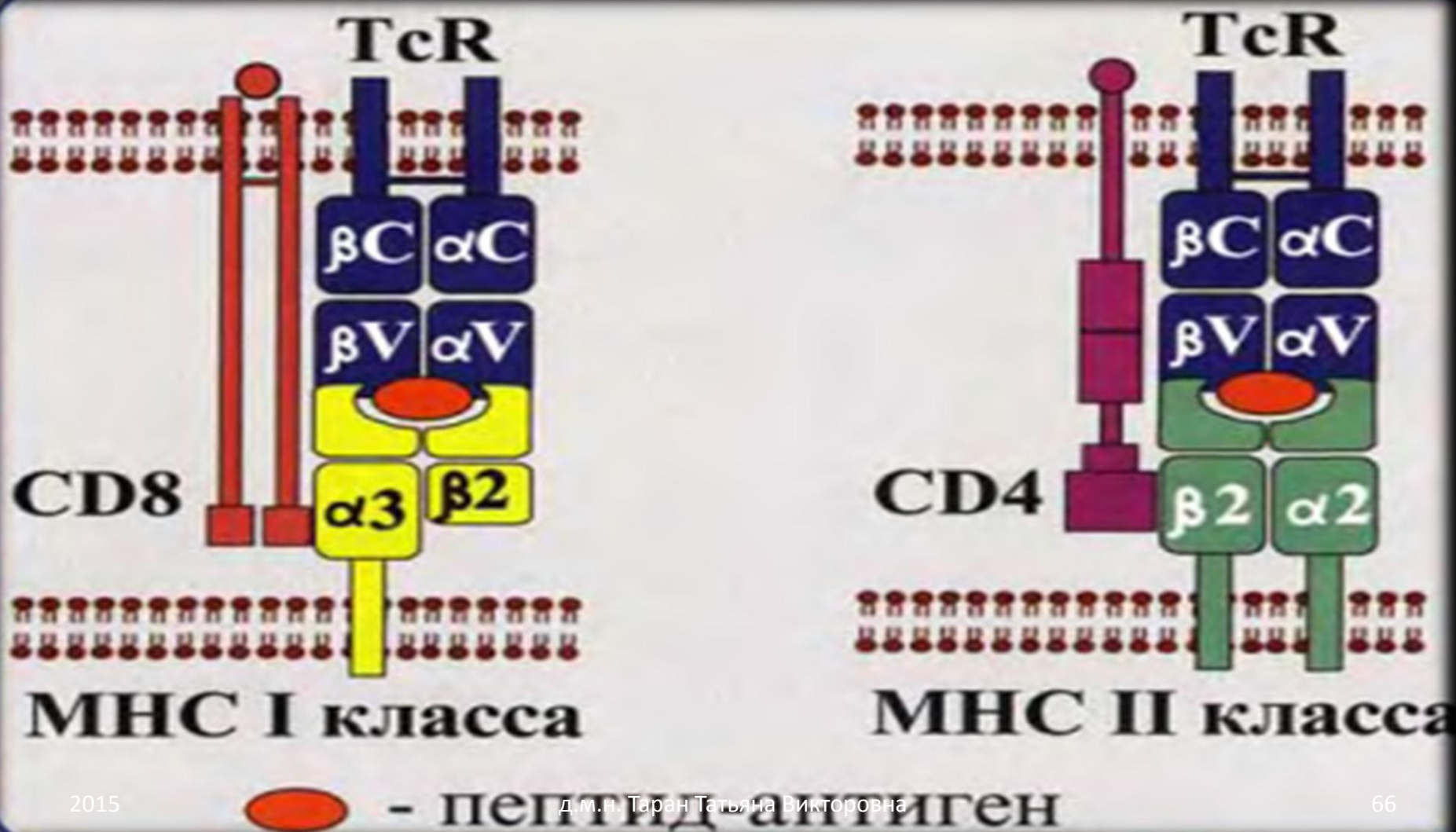
- **CD2** - антиген, характерный для Т-лимфоцитов, тимоцитов, НК клеток. Он идентичен рецептору эритроцитов барана и обеспечивает образование розеток с ними (методика определения Т-клеток).
- **CD3** – необходимы для функционирования любых Т-клеточных рецепторов (ТкР). Молекулы CD3 имеют все субклассы Т-лимфоцитов. Взаимодействие ТкР-CD3 с представляющей антиген молекулой *МНС* класса 1 или 2 определяет характер и реализацию иммунного ответа. Маркер CD3 характеризует общий уровень Т-лимфоцитов периферической крови.
- **CD4** – относится к стабильным маркерам выявления Т-лимфоцитов с функцией хелперов и индукторов (Т4+ лимфоциты). Около 2/3 Т-лимфоцитов периферической крови в норме имеют CD4. Являются корецептором (местом связывания) детерминант белковых молекул *МНС* класса 2. Является специфическим рецептором для оболочечных белков вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (gp 120) и ВИЧ-2. Именно молекула CD4 связывает оболочечный белок ВИЧ, что и приводит к проникновению вируса внутрь Т-хелпера.
- **CD8** экспрессируются на 1/3 периферических Т-лимфоцитов, Т8+ лимфоциты относятся к цитотоксической и супрессорной субпопуляции Т-клеток. Клетки с данным маркером обладают преимущественно цитотоксической активностью (Тц). При контакте с клеткой-мишенью CD8 выступает в роли корецептора для белков *HLA* класса 1.

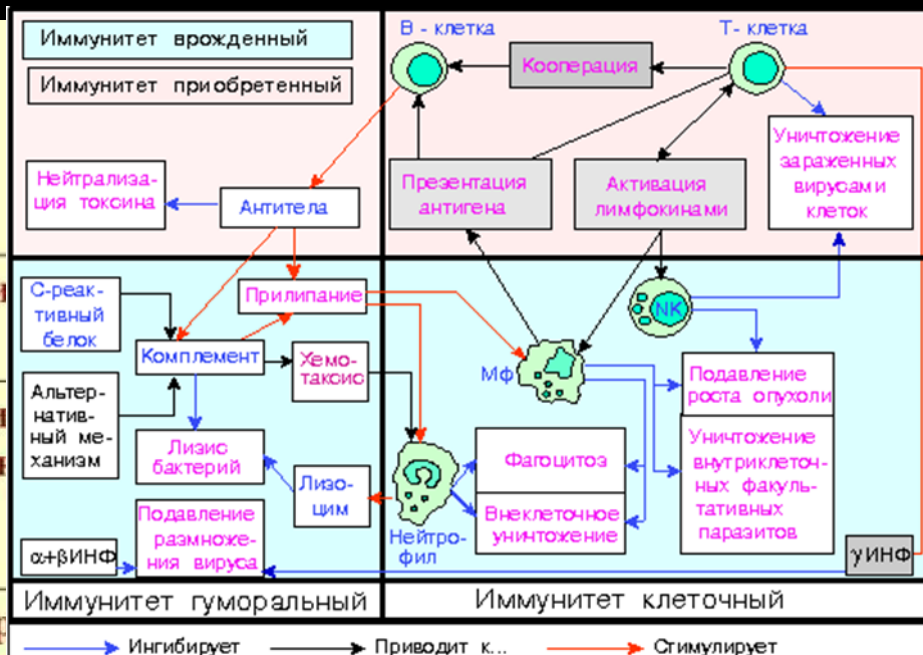


Система HLA - это система сильных антигенов. Спектр молекул MHC уникален для организма, что определяет его биологическую индивидуальность и позволяет различать «чужое - несовместимое».

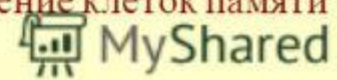
- антигены (молекулы) **I класса MHC** представлены в разных количествах на поверхности всех ядросодержащих клеток. Больше всего их на лимфоцитах и лейкоцитах. Они являются тканевыми антигенами и играют важную роль в процессах отторжения пересаженных аллогенных тканей. Кроме того, они представляют чужеродный антиген (обычно вирусный) для избирательного уничтожения киллерными клетками;
- антигены (молекулы) **II класса MHC** находятся на мембране иммунокомпетентных клеток – макрофагов, моноцитов, В-лимфоцитов, активированных Т-клеток, дендритных клеток и др. Эти клеточные молекулы участвуют в представлении Т-лимфоцитам чужеродного антигена в иммуногенной форме для распознавания.

# Представление пептид-антигена CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитам и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитам с помощью МНС I и II классов

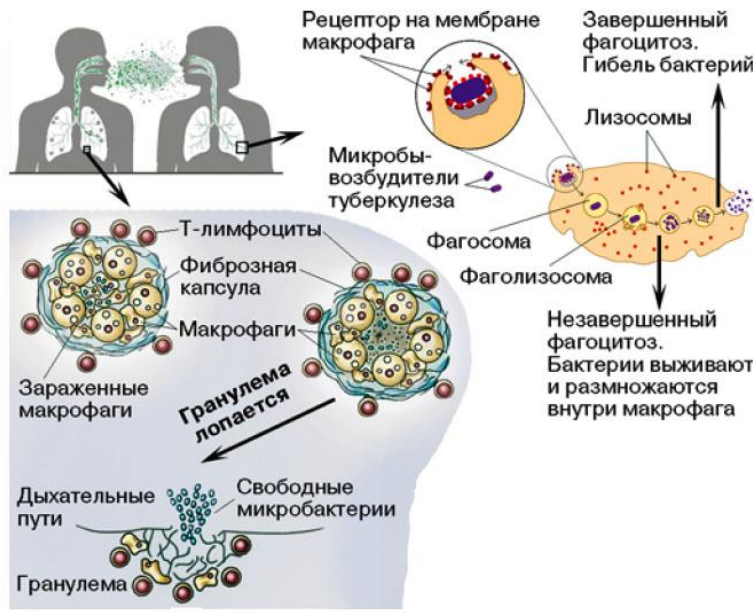




Стадии иммунологические процессы		
1. Стадия в (афферент)		инг и презентация
2. Иммуно (пролиферативная стадия)	амплификеры	взаимодействие иммунорегуляторных клеток, пролиферация клеток
3. Эффекторная (продуктивная стадия)	Т-киллеры, Т-эффекторы ГЗТ, плазматические клетки	Дифференцировка клеток-предшественников в эффекторные клетки. Антителообразование
4. Иммунологическая память	Т и В-клетки памяти	Накопление клеток памяти



# Туберкулез



- I. Судьба *Mycobacterium tuberculosis* в организме хозяина. Бактерию, попавшую в организм, заглатывают фагоциты. В этих клетках бактерия или погибнет, или сама погубит клетку-хозяина, или годами будет существовать в изолированных гранулемах

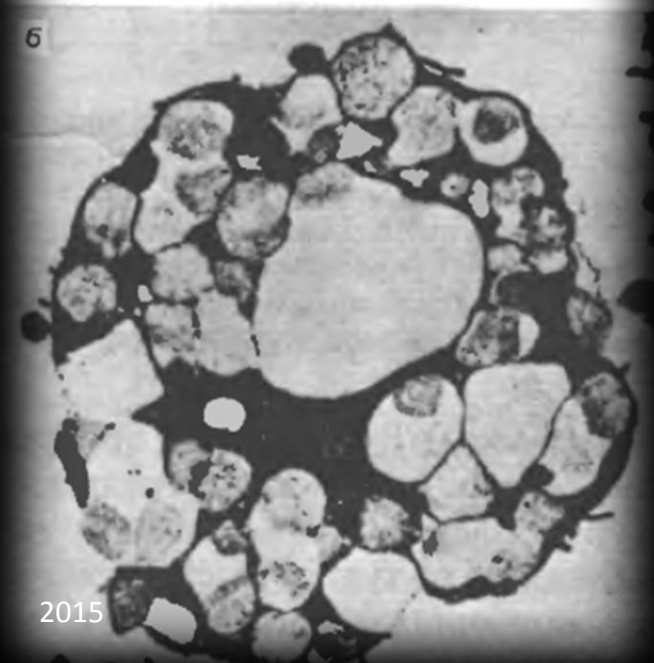
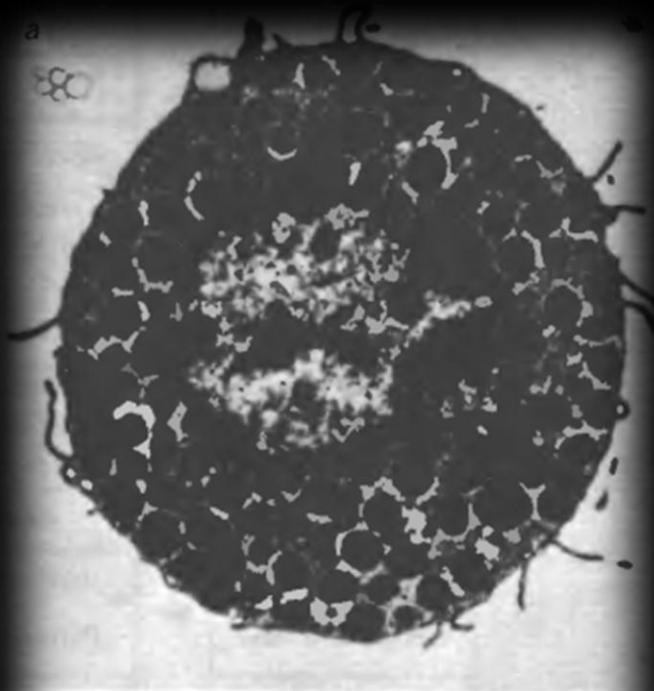
Противоборство микобактерий и человека подобно весам, на одной чаше которых — вирулентность возбудителя и его умение уходить от иммунного ответа, а на другой — устойчивость организма-хозяина, то есть врожденный и адаптивный (приобретенный) иммунитет. Малейшее их колебание изменяет ход болезни.

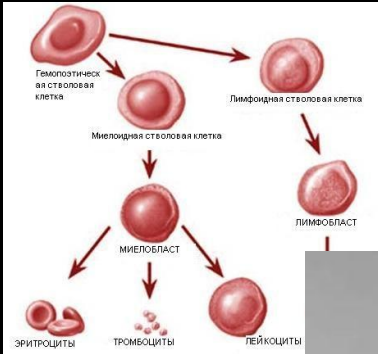
Бактерии попадают в организм воздушно-капельным путем (рис. 1). Сначала они окажутся в легких, где будут медленно делиться и, пока их немного, останутся почти незаметными для иммунной системы. В течение начальной фазы инфекции, инкубационного периода, который длится от четырех до двенадцати недель, туберкулезная палочка привлекает внимание исключительно клеток врожденного иммунитета — фагоцитов. Способностью к фагоцитозу обладают разные типы клеток. Первыми на место являются нейтрофилы, но их возможности уничтожить микобактерии ограничены, и тогда за дело берутся макрофаги — самые древние клетки иммунной системы. Фагоцитоз происходит так: сначала клетки фиксируют микобактерии на мембране, затем этот участок мембраны погружается в цитоплазму фагоцита и образует фагосому — мембранный пузырек, содержащий возбудитель туберкулеза. Фагосома сливается с лизосомами, которые наполнены ферментами, переваривающими бактерии, и они постепенно разрушают *M. tuberculosis*. Если вирулентность возбудителя невысока, его существование в организме на этом заканчивается. Однако микобактерии, обладающие значительной вирулентностью, синтезируют факторы, которые мешают лизосомам сливаться с фагосомами; их ферменты не могут воздействовать на поглощенные бактерии, и возбудители туберкулеза, факультативные внутриклеточные паразиты, беспрепятственно размножаются внутри макрофага. В конце концов зараженный макрофаг погибает, а размножившиеся микобактерии оказываются во внеклеточном пространстве. Там их уже поджидают новые фагоциты, и цикл повторяется. Когда макрофаги погибают, из них вытекают ферменты, повреждающие ближайшие клетки. В результате в легких больного врачи наблюдают очаги распадающейся ткани, некроз, скопление гноя, воспаление, большое количество нейтрофилов.

Но возможен и третий вариант. Если ответ иммунной системы и вирулентность возбудителя сбалансированы, то бактерии остаются в макрофагах и организм изолирует очаг инфекции, образуя гранулемы. Гранулемы представляют

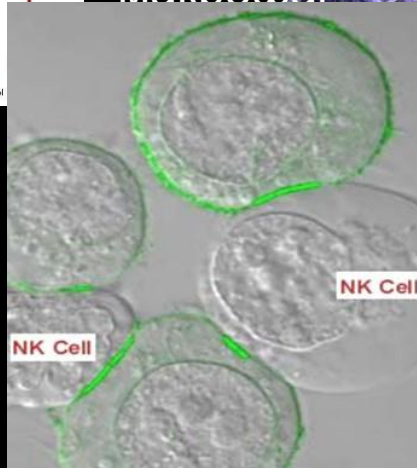
# Тучная клетка

- а. Покоящаяся клетка, содержащая множество связанных с мембраной гранул, наполненных медиаторами,
- б. Активированная тучная клетка. Обратите внимание на то, что гранулы, освободившись от своего содержимого, изменили морфологию - стали крупнее и менее электроноплотными. Несмотря на то, что большинство измененных гранул осталось внутри клетки, они открыты во внеклеточное пространство.  
(Электронная микрофотография,  $\times 5400$ )





макрофаг



### Белые кровяные тельца

нейтрофил    эознофил    базофил    моноцит    лимфоцит

- **Моноциты и макрофаги** – это клетки, которые поглощают и переваривают микробы и на клетках чужеродных агентов. В итоге они осуществляют поглощение и переваривание этих частиц. Если организм сталкивается с тем или иным антигеном впервые, то макрофаги поглощают и перерабатывают его, а потом выставляют антигены на своей поверхности и «знакомят» с ними лимфоциты.