

**Структурно-
функциональные
изменения иммунной
системы, их значения в
патологии**



- **Иммунитет – способ защиты организма от живых тел и веществ, наделенных признаками генетической чужеродности. Последние принято называть антигенами.**
- **Антиген – это продукты чужеродной генетической информации, способные вызывать развитие специфических иммунных реакций.**

Факторы врожденного иммунитета

Факторы врожденного иммунитета

Система
комплемента

Интерфероны

Естественные
киллеры

Фагоциты

Антитела – иммуноглобулины

Цитокины

В-лимфоциты

Т-лимфоциты

Факторы адаптивного (приобретенного) иммунитета



Механизмы врожденного и приобретенного иммунитета



- **Toll-рецепторы (TLR) играют важную роль в распознавании PAMP (патоген-ассоциированных молекулярных паттернов), передаче сигнала, инициации факторов врожденного иммунитета и защите от патогенов**

- **установлены типы TLR 1 – 11 типов**

- **TLR-2 – распознает PAMP грамположительных микроорганизмов**

- **TLR-4 – распознает PAMP грамотрицательных микроорганизмов**

- **TLR-9 – распознает вирусы (точнее ДНК)**

Показано (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Pull dram B. et al., 2001; Re F. et al., 2001 и др.), что активация TLR 4 вызывает дифференцировку Т-хелперов I типа, а TLR 2 - Т-хелперов II типа за счет сдвига баланса цитокинов.

Однако, это противоречит известным данным, что микобактерии, связываясь с TLR 2, активируют Т-хелперы I типа

- **Результат взаимодействия PAMP с TLR зависит от того, на каких дендритных клетках (ДС) экспрессированы TLR**
- **Миелоидные ДС экспрессируют все TLR и после взаимодействия с PAMP секретируют ИЛ-12, ИЛ-6, ФНО α**
- **Плазмацитоидные ДС экспрессируют TLR-7 и TLR-9. Они распознают, главным образом, вирусы и секретируют ИФН γ**

ЗАДАЧИ иммунной системы:

1. Основная – распознавание своего и чужого
2. Синтез эффекторов иммунной защиты
3. Связывание и инактивация чужого
4. Формирование иммунной памяти (т.е. запоминание 1 встречи с антигеном, чтобы в последующем работать эффективней)
5. Запрет иммунной реакции на собственные антигена (формирование иммунологической толерантности – специфической неотвечаемости).

Центральные органы ИС

- Красный костный мозг (Т- и В-лимфоциты)
- Тимус (Т-лимфоциты)

ЗАДАЧИ

центральных органов иммунной системы

1. Антигеннезависимая дифференцировка иммунокомпетентных клеток
2. Выпуск иммунокомпетентных клеток в периферическую систему
3. Регуляция работы периферических органов с помощью гормонов, медиаторов, клеток

Антигеннезависимая дифференцировка Т-клеток в тимусе

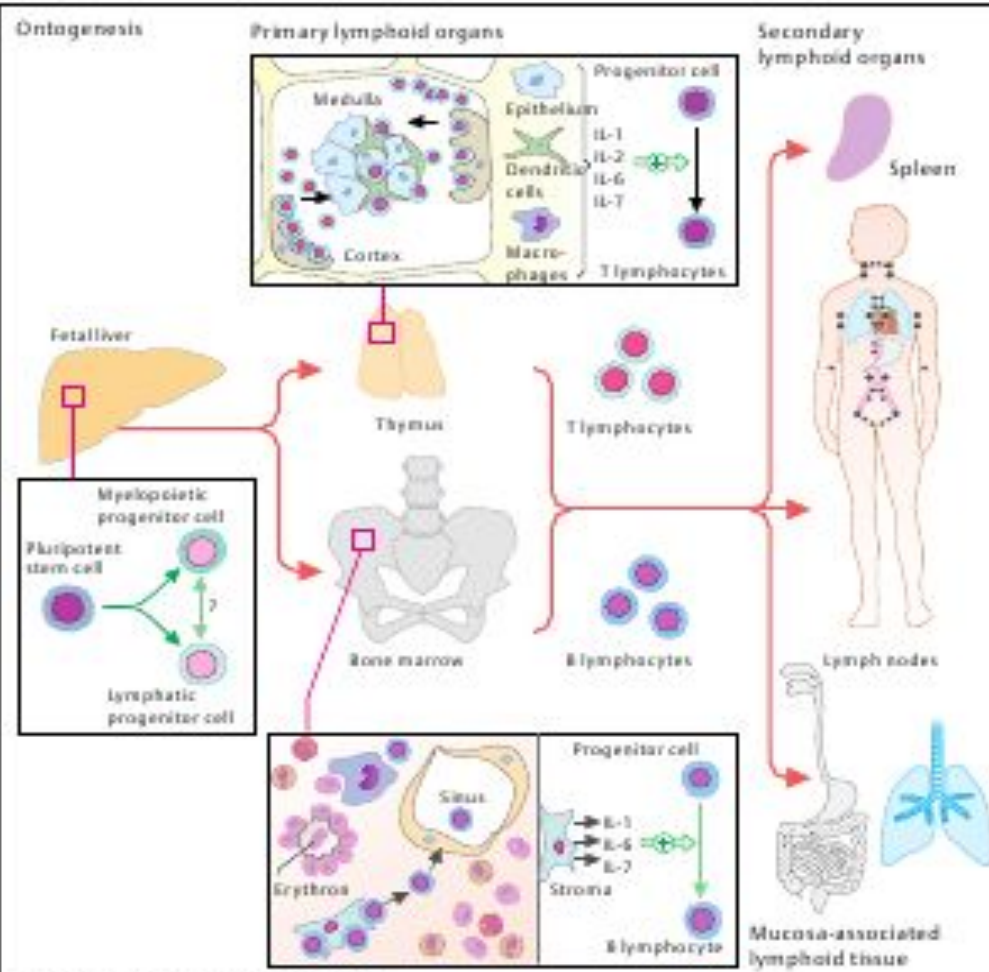
- CD4-CD8- - клетки субкапсулярного слоя коры представляют собой предшественники Т-лимфоцитов. На этой стадии происходит перестройка генетического аппарата, приводящая к формированию «зрелого» гена Т-клеточного рецептора (TCR). Эта стадия развития заканчивается экспрессией комплекса TCR — CD3 на поверхности клеток, т.е. приобретением тимоцитами способности распознавать антиген, а также появлением мембранных молекул CD4 и 8.

Антигеннезависимая дифференцировка Т-клеток в тимусе

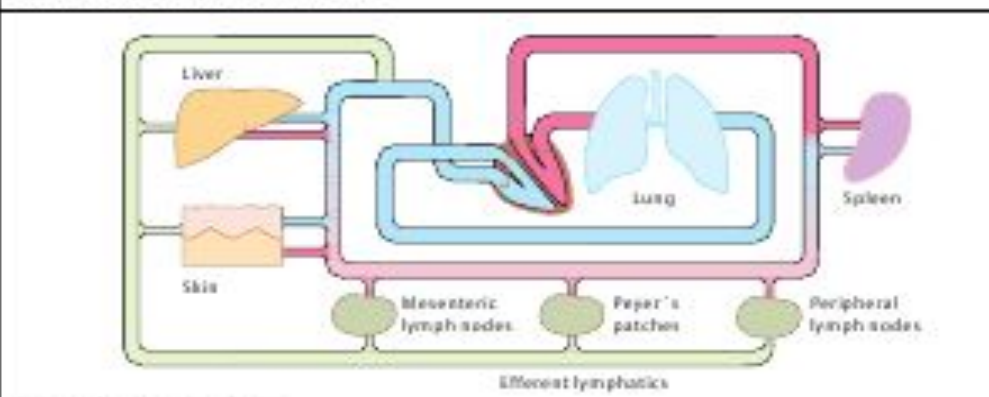
- CD4+CD8+ -клетки – кортизончувствительные незрелые корковые тимоциты. На этой стадии развития происходят отбор клонов, распознающих аутологичные продукты МНС (положительная селекция), и выбраковка клонов, которые распознают аутологичные антигенные пептиды в комплексе с аутологичными молекулами МНС (отрицательная селекция). В результате гибнет более 90 % тимоцитов. Выжившие клетки дифференцируются в зрелые Т-клетки, мигрируют на периферию и в мозговую слой.

Антигеннезависимая дифференцировка Т-клеток в тимусе

- Медуллярные CD4+CD8- - и CD4-CD8+-клетки — зрелые Т-клетки со свойствами предшественников соответственно Т-хелперов и Т-киллеров. Почти все CD3+-тимоциты имеют рецептор (TCR) $\alpha\beta$ -типа. Менее 1 % составляют CD3—TCR $\alpha\beta$ +CD4-CD8- -клетки, функция которых неизвестна. На долю CD3+ Т-клеток с $\gamma\delta$ -рецептором приходится 1 % тимоцитов. По-видимому, они покидают тимус на ранних этапах развития.



A. Structure of the lymphoid system



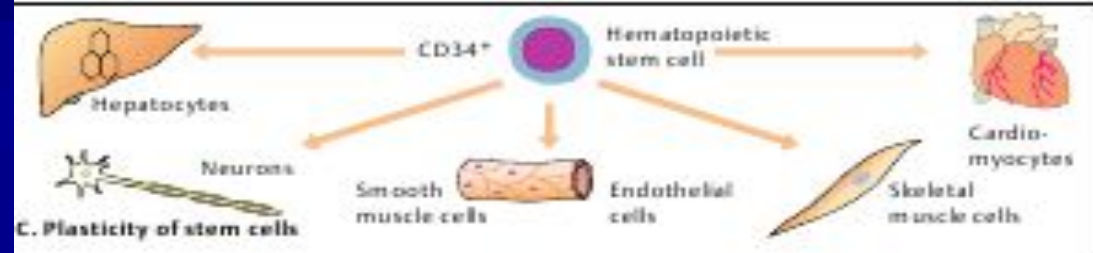
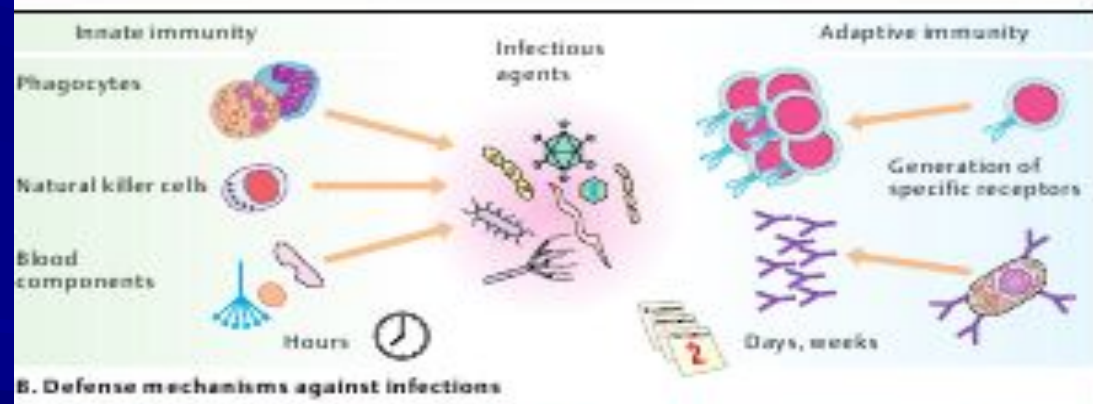
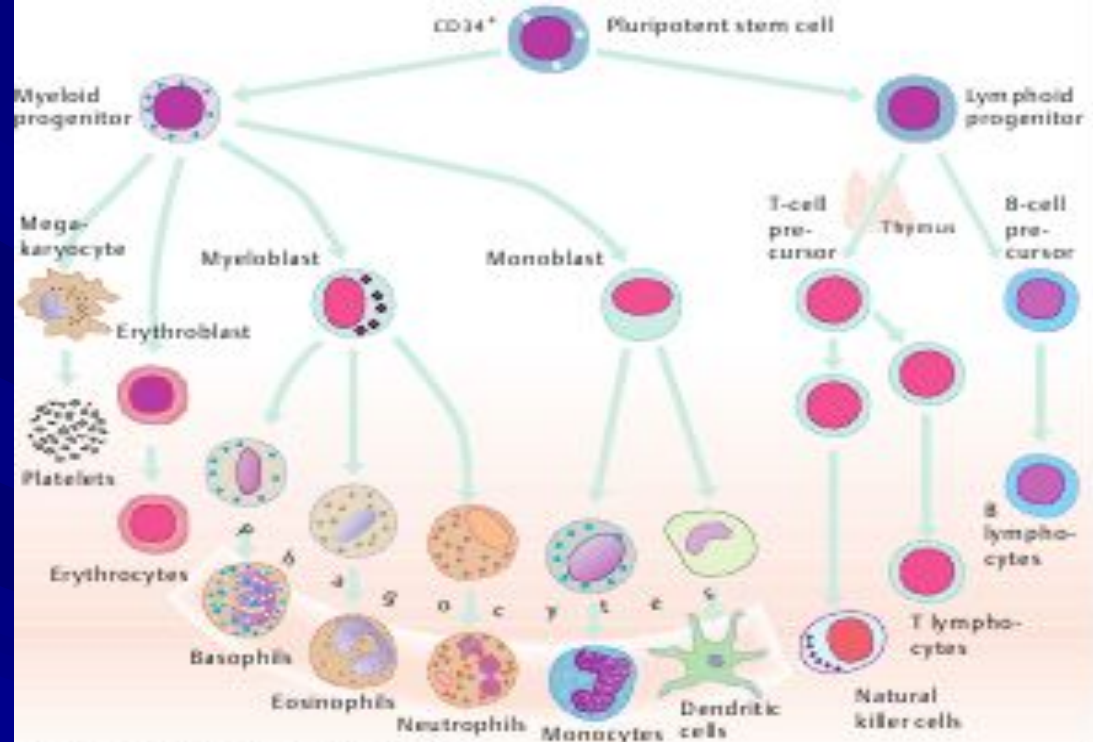
B. Lymphatic recirculation

ГОРМОНЫ ТИМУСА

ГОРМОН	ЭФФЕКТЫ
ТИМОПОЭТИН	ранние этапы дифференцировки Т-лимфоцитов, блокада нейро-мышечной передачи, понижение интенсивности нейро-мышечных процессов
ТИМУЛИН	стимулятор заключительных этапов дифференцировки Т-лимфоцитов, способствует образованию CD8+-цитотоксических лимфоцитов, восстанавливает иммунологическую реактивность Т-клеток <i>in vitro</i>
α 1 – ТИМОЗИН	Поздние этапы дифференцировки Т-лимфоцитов, дифференцировка CD4+-лимфоцитов, индукция синтеза ИЛ-2 и экспрессии его рецептора на Т-клетках.

ГОРМОНЫ ТИМУСА

ГОРМОН	ЭФФЕКТЫ
α5 – ТИМОЗИН	Поздние этапы Т-лимфопоэза, кортиколиберино-подобный эффект, АКТГ-подобное действие, инсулиноподобное действие.
ТИМИЧЕСКИЙ ГОРМОНАЛЬНЫЙ ФАКТОР (сывороточный тимический фактор)	Активатор Т-лимфоцитов, восстанавливает их функции



Периферические органы ИС

- Селезенка
- Лимфатические узлы
- MALT (mucosa associated lymphoid tissue)
- CA LT (cutaneus associated lymphoid tissue)
- Кровь
- Лимфа

Тимусзависимые зоны периферических лимфоидных органов

- **паракортикальная зона лимфоузлов**
- **параартериальные муфты белой пульпы селезенки**
- **вокруг кровеносных сосудов групповых лимфатических фолликулов**

Тимус независимые (В-клеточные) зоны периферических лимфоидных органов

- **кортикальная зона лимфоузлов**
- **красная пульпа селезенки**
- **краевая зона белой пульпы селезенки**
- **групповые лимфатические фолликулы**

ЗАДАЧИ

периферических органов иммунной системы

1. Антигензависимая дифференцировка Т- и В-лимфоцитов
2. Распознавание антигена
3. Взаимодействие с антигеном
4. Выпуск эффекторов: антител, цитокинов, лимфотоксинов
5. Элиминация (удаление) антигена

Функциональная организация лимфоидной ткани



ВТОРИЧНЫЕ ЛИМФОИДНЫЕ ОРГАНЫ	инкапсулированные		неинкапсулированные
		Лимфоузлы	Селезенка
ИММУННЫЙ ОТВЕТ	Против антигенов в тканях	Против антигенов в крови	Против антигенов на поверхности слизистых оболочек

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- I. Это морфологически разобшенная система (костный мозг, тимус, скопление лимфоидной ткани, лимфоциты), но работает как единое целое.
- II. Слаженность работы иммунной системы обеспечивается:
 - рециркуляцией клеток иммунной системы
 - гормонами и медиаторами иммунной системы
 - генетической регуляцией
 - нейро-гуморальной регуляцией

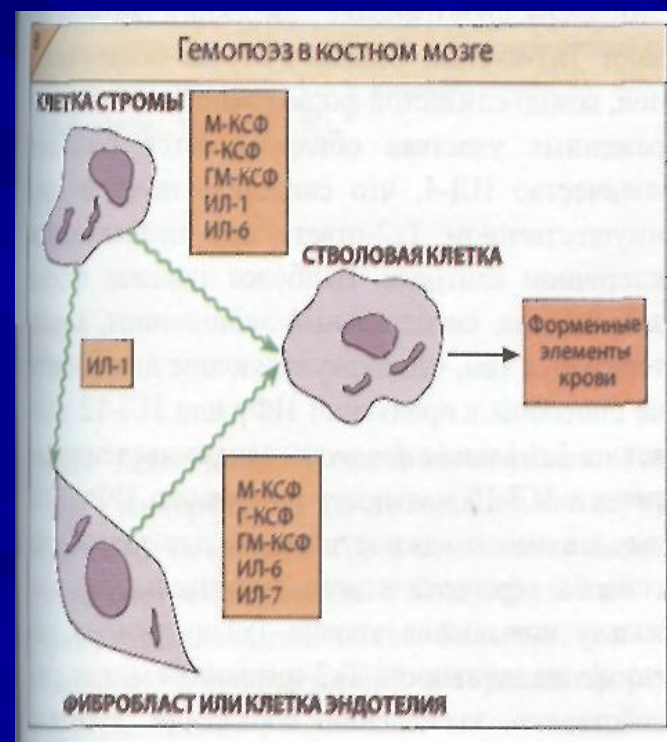
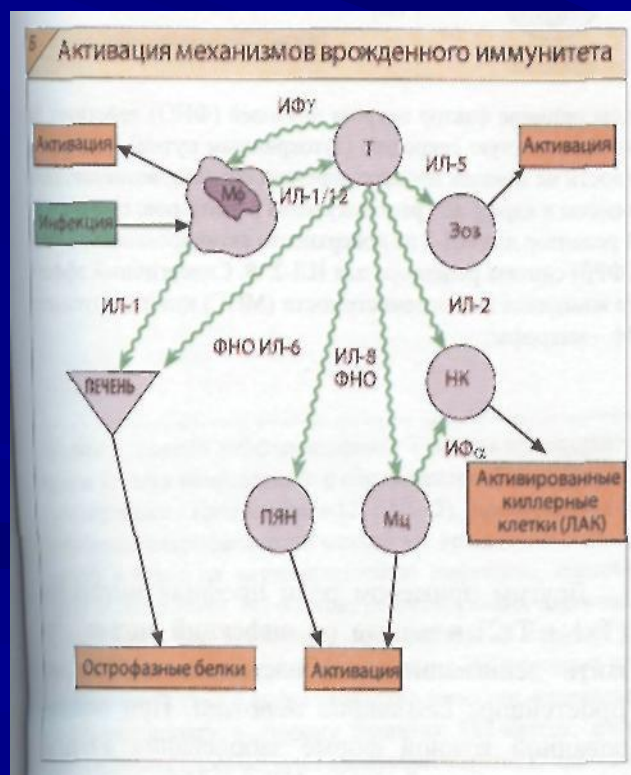
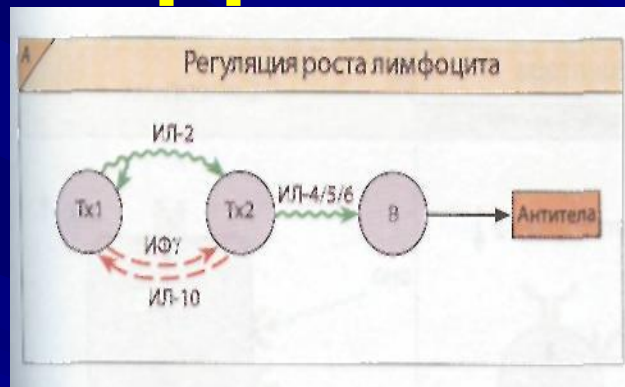
Клетки иммунной системы

- Т-лимфоциты (CD3+) – общая популяция
- CD4+ – Т-хелперы
- Th 1 – Т-хелперы I типа
- Th 2 – Т-хелперы II типа
- CD8+ – Т-цитотоксические
- CD4+, CD25+ Foxp 3 – Т-регуляторные
- CD-cluster Differentiation

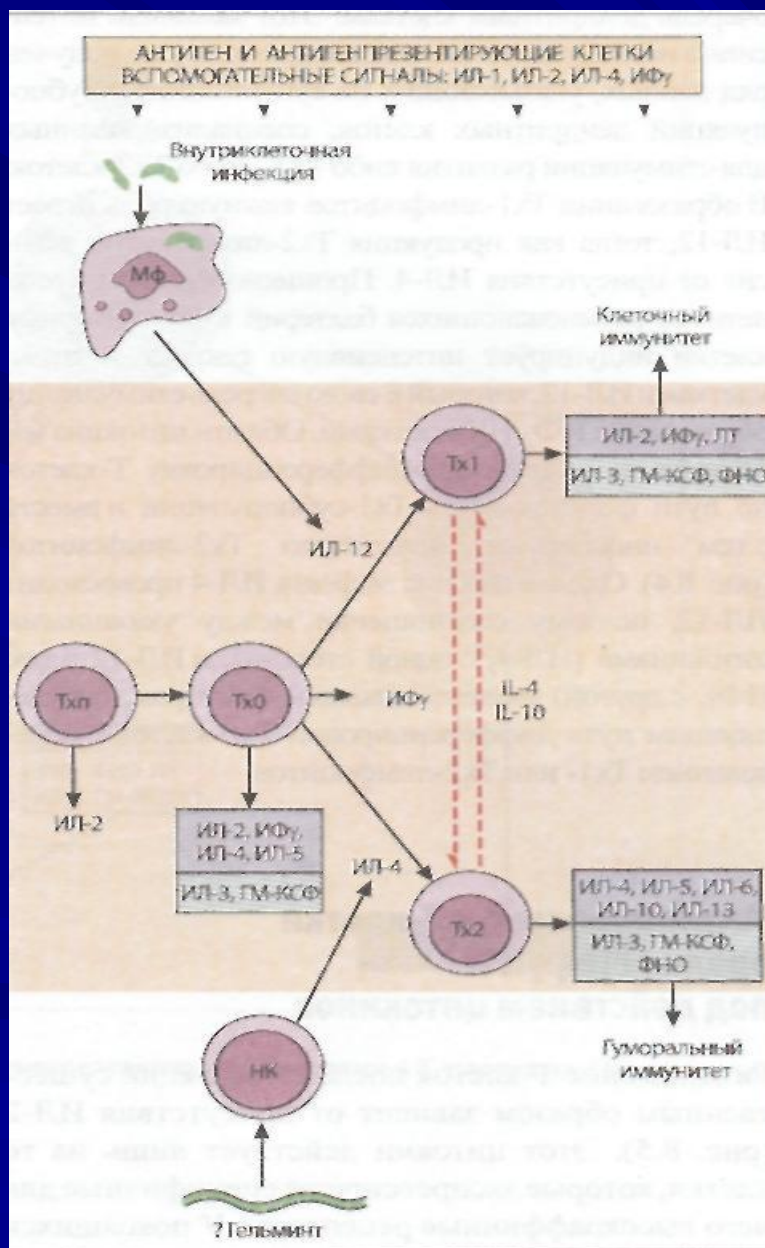
Клетки иммунной системы

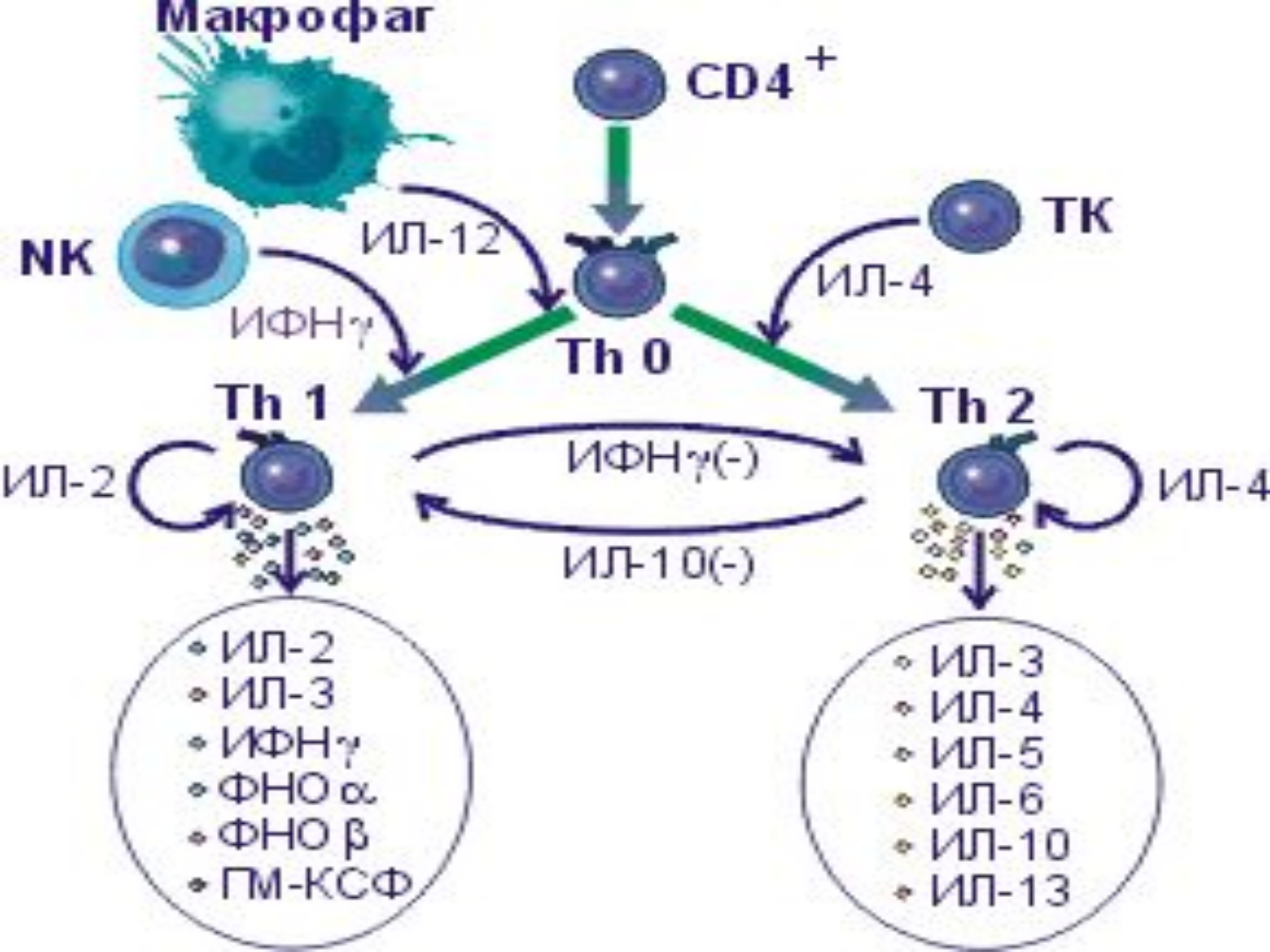
- В-лимфоциты (CD19+; CD20+; CD21+; CD22+)
- NK-клетки – натуральные киллеры (CD16+; CD56+)

Действие цитокинов



Образование субпопуляций Тх1 и Тх2 из Т-клеток CD4+





ОБЩАЯ СХЕМА МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ

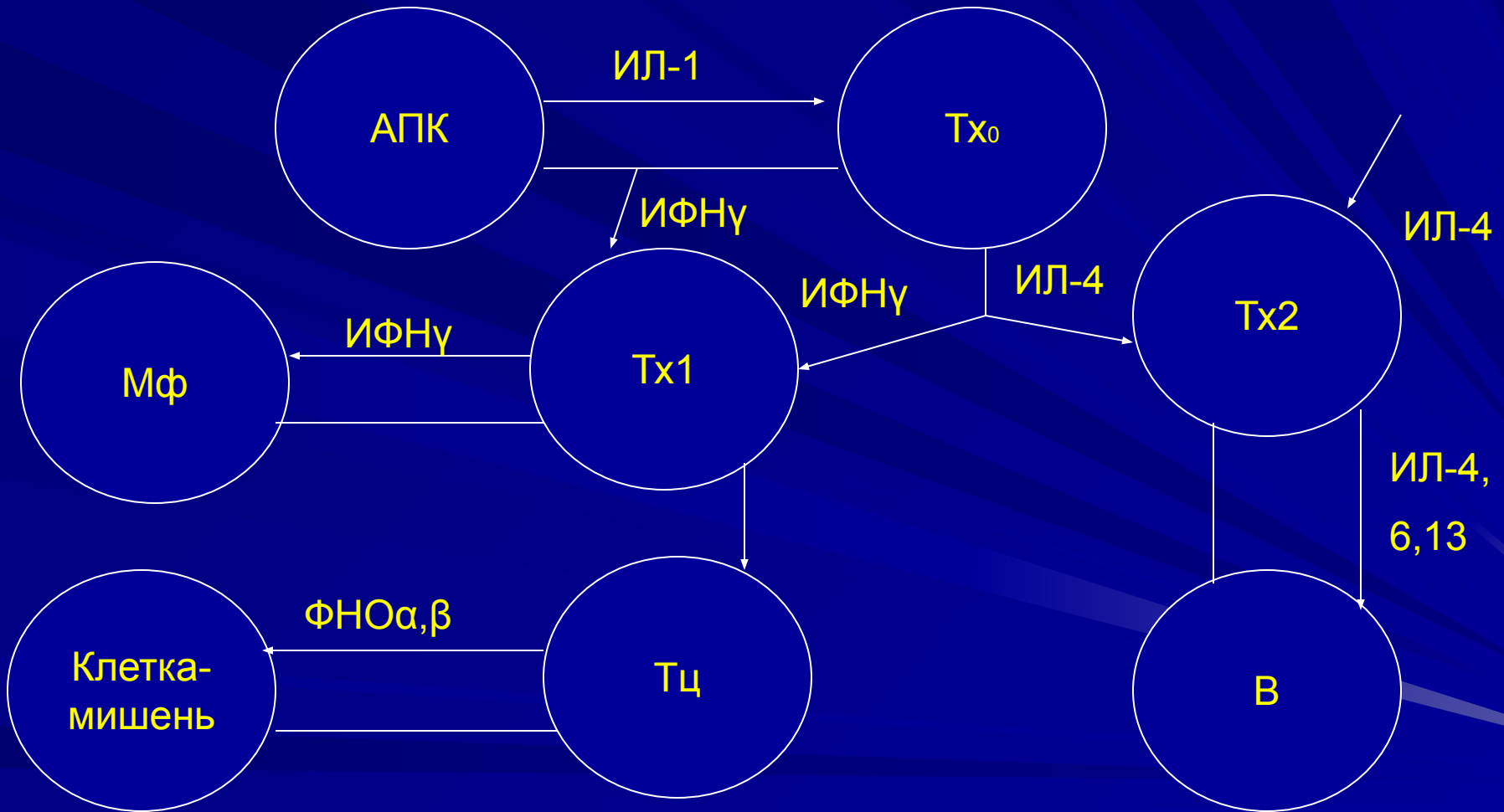
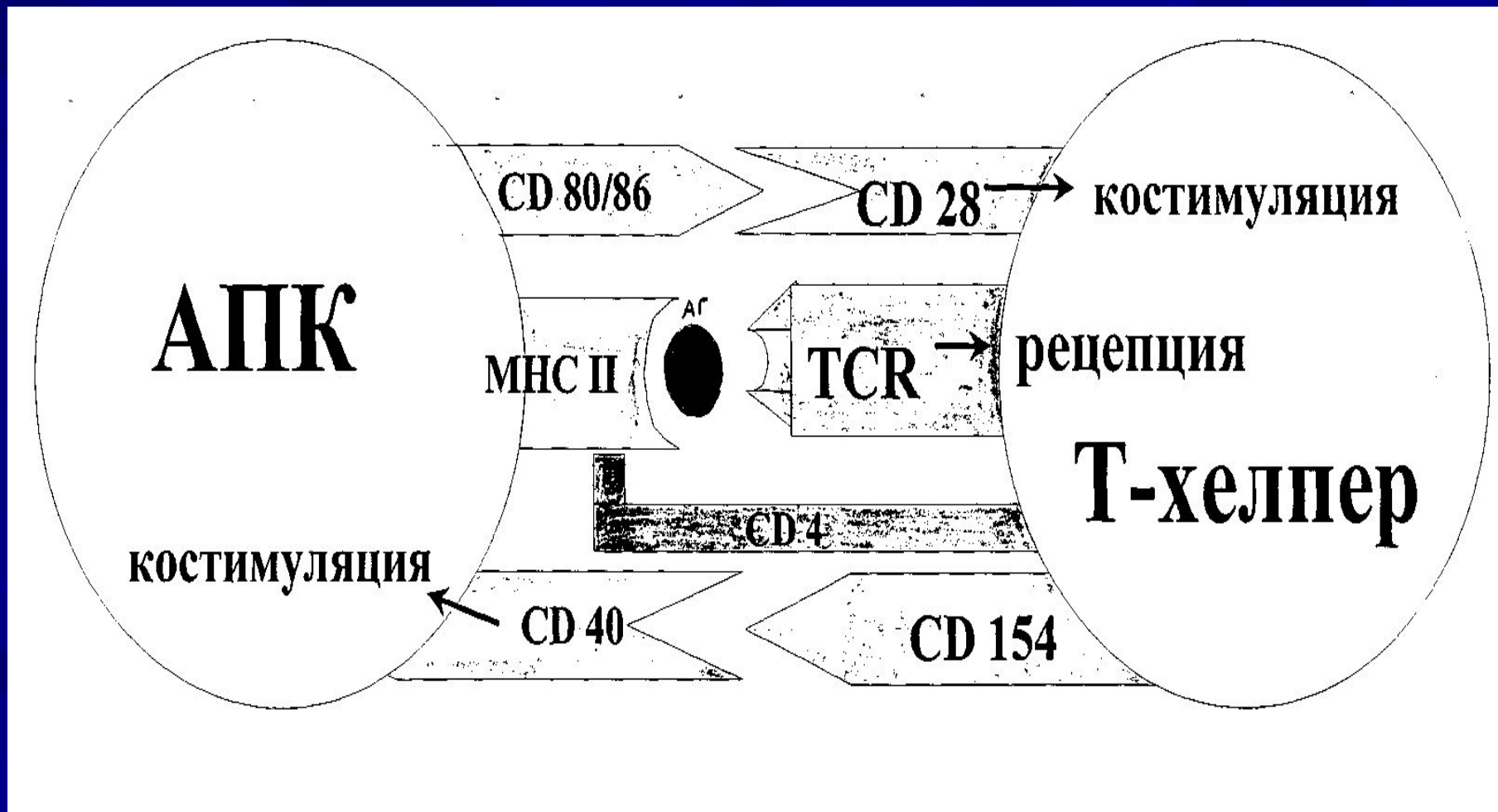
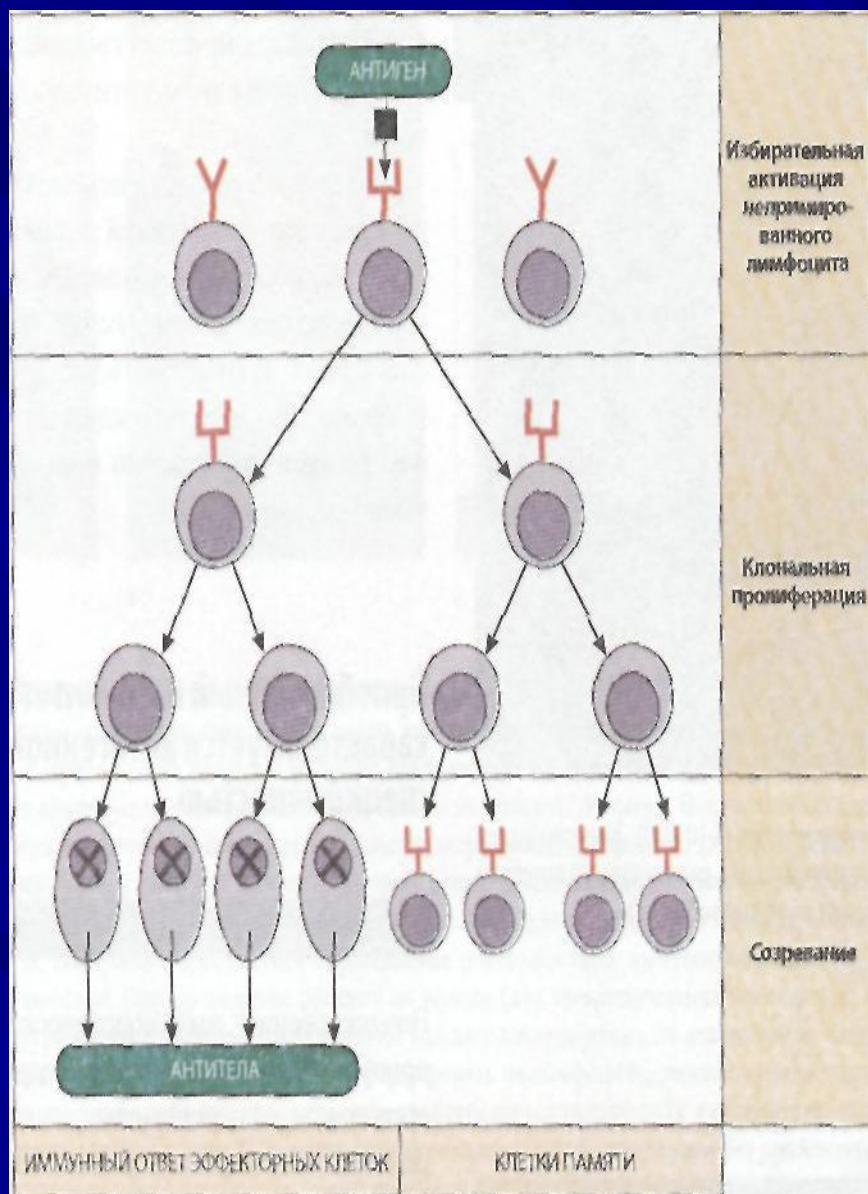
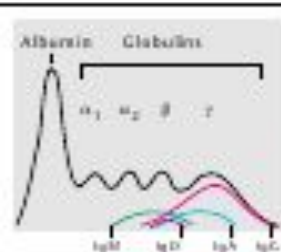


Схема контактных взаимодействий клеток при презентации антигена

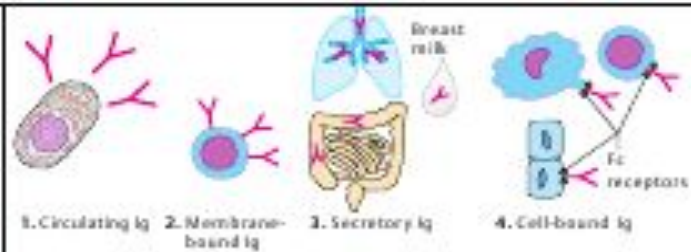


Образование клеток-эффекторов и клеток памяти в процессе клональной селекции после первичного контакта с антигеном

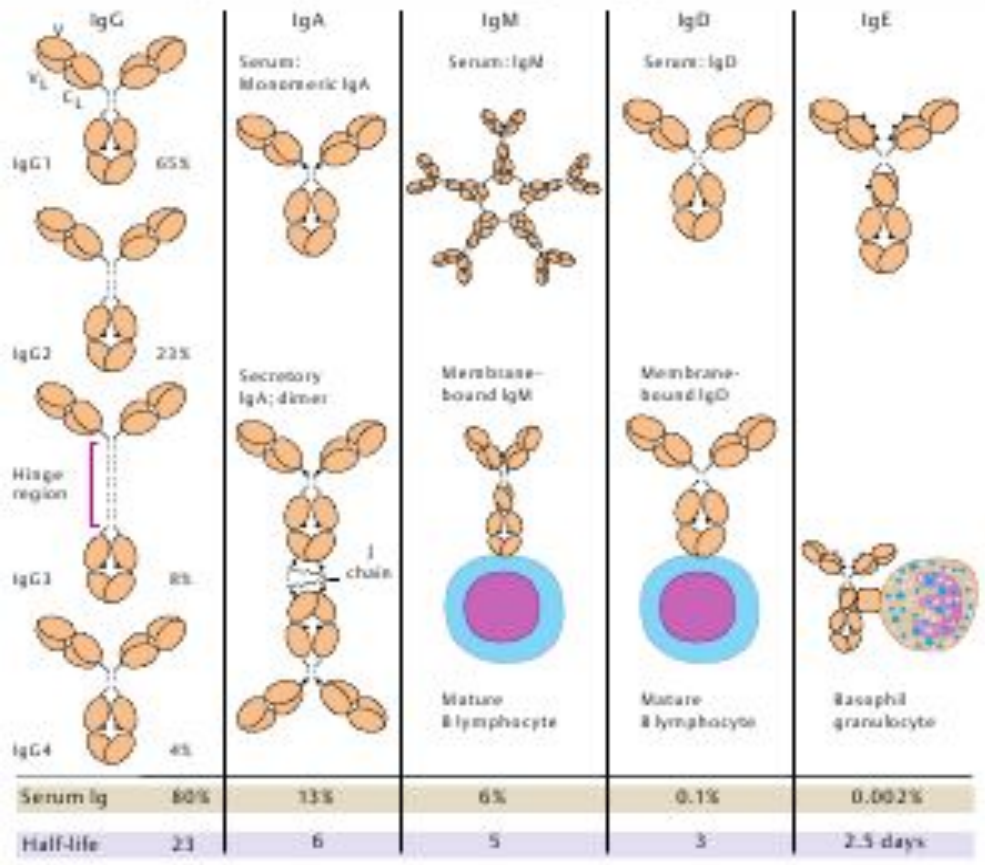




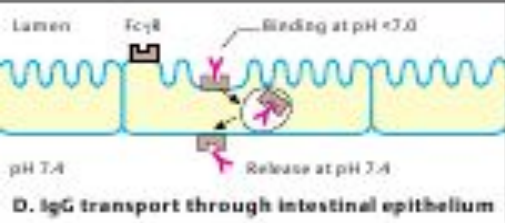
A. Protein electrophoresis



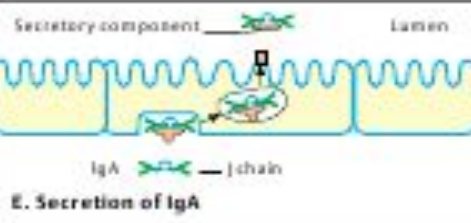
B. Different immunoglobulin types



C. Immunoglobulin structure and features

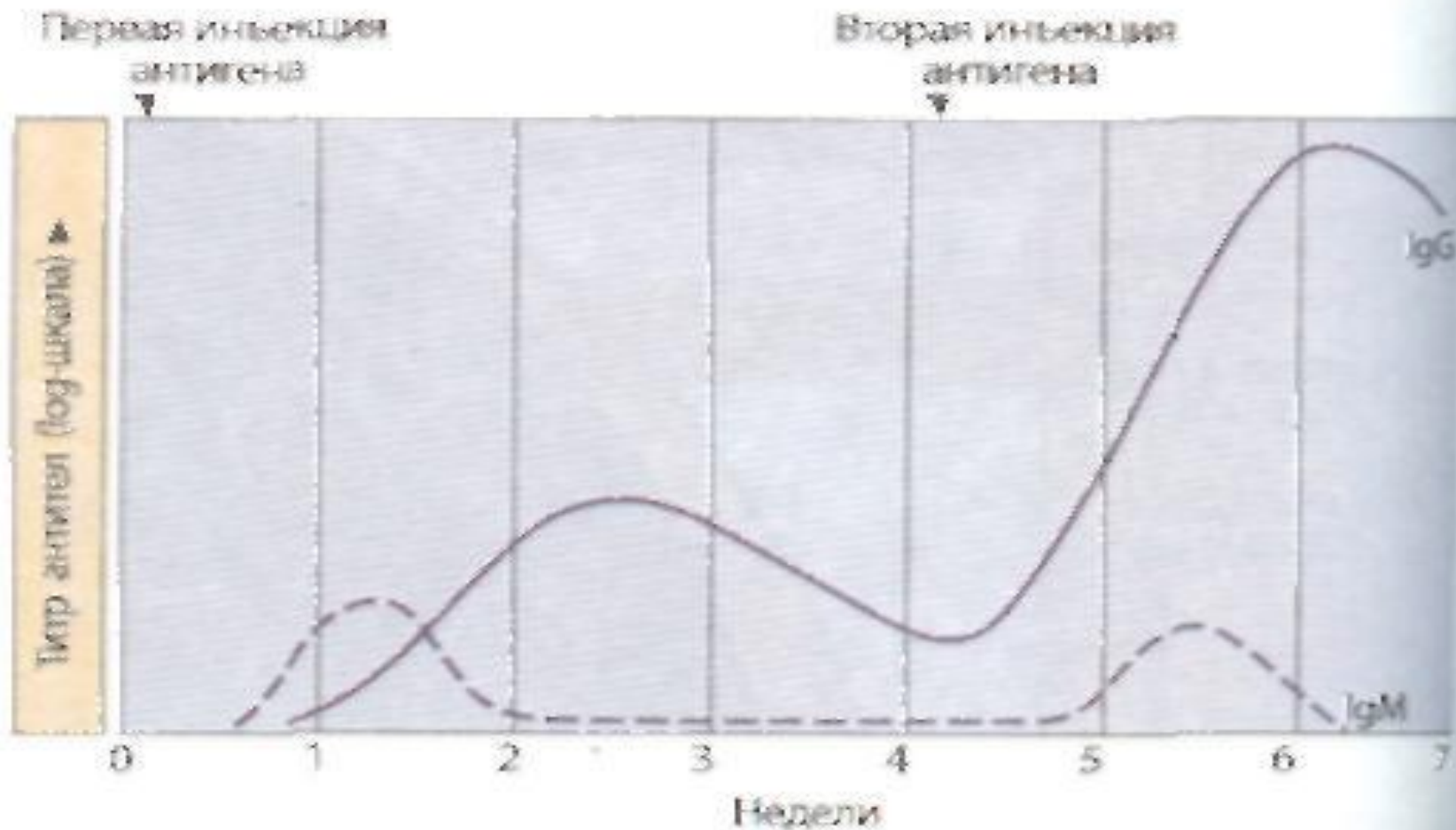


D. IgG transport through intestinal epithelium



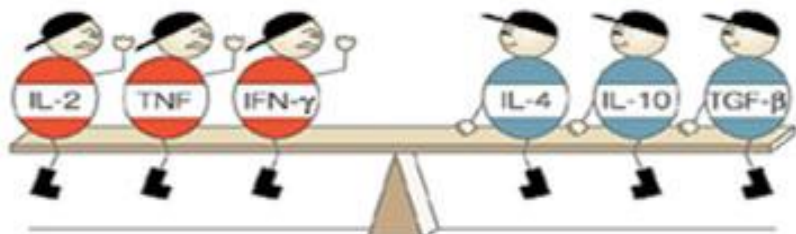
E. Secretion of IgA

Синтез иммуноглобулинов классов М и G при первичном и вторичном иммунных ответа: на антиген.



Pro-inflammatory

Anti-inflammatory



Normal

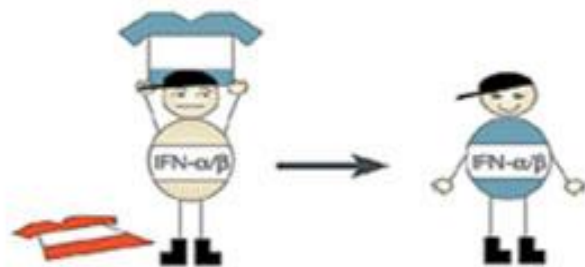
Pro-inflammatory

Anti-inflammatory



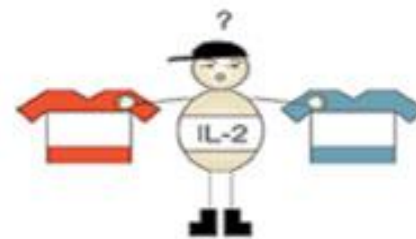
Autoimmunity

b Revised view



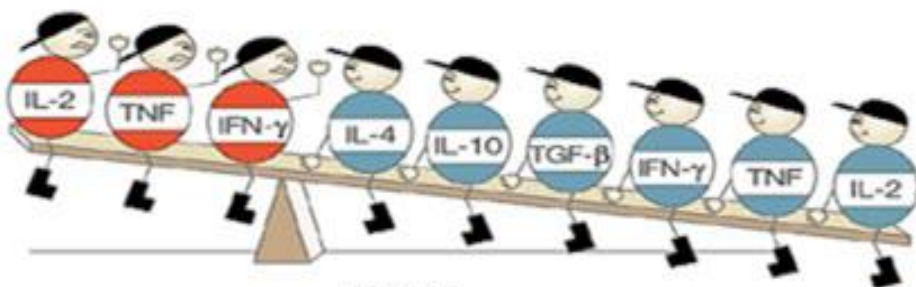
Pro-inflammatory

Anti-inflammatory

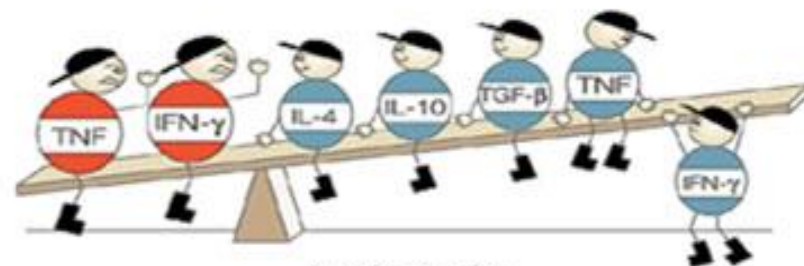


Pro-inflammatory

Anti-inflammatory



Normal



Autoimmunity