

**Структурно-  
функциональная  
организация  
иммунной системы**



# ПЛАН ЛЕКЦИИ



1. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
2. ЗАДАЧИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
3. КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА
4. КОМПОНЕНТЫ ИММУННОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА



- Превращение иммунной системы в комплекс сложных адаптируемых защитных механизмов, которым она является сейчас, происходило на протяжении 400 миллионов лет.
- Основной задачей иммунной системы является защита нашего организма от посторонних и вредных веществ, микроорганизмов, токсинов и злокачественных клеток.
- Только постоянное развитие иммунной системы обеспечивает защиту живого организма от бесконечных воздействий опасных внутренних и внешних факторов.

- В процессе своей эволюции иммунная система научилась подавлять деструктивный ответ на эндогенные вещества и не оказывать пагубного воздействия на собственные ткани.
- Большинство иммунологических реакций краткосрочны и контролируются регуляторными механизмами, предотвращающими слишком сильный ответ.



# Основная функция иммунной системы

- отличать генетически чужеродные структуры от собственных, перерабатывать и элиминировать их



- **ЧУЖЕРОДНОСТЬ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ СТРУКТУРОЙ МАКРОМОЛЕКУЛ,**  
прежде всего белков, которые индивидуальны не только для различных видов живых существ, но и для каждого индивида.

**ИММУНОЛОГИЯ – ЭТО НАУКА  
О БИОЛОГИЧЕСКОЙ  
ИНДИВИДУАЛЬНОСТИ И МЕХАНИЗМАХ  
ЕЕ СОХРАНЕНИЯ**



# ИММУННАЯ СИСТЕМА

- Назначение иммунной системы состоит в защите организма от биологической агрессии
- Внешняя агрессия – инфекции
- Внутренняя агрессия - опухоли



- **ИММУНИТЕТ** – способ защиты организма от живых тел и веществ, наделенных признаками генетической чужеродности.
- **АНТИГЕНЫ** – это продукты чужеродной генетической информации, способные вызывать развитие специфических иммунных реакций.



# **ИММУННАЯ ЗАЩИТА ОТ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АГРЕССИИ ДОСТИГАЕТСЯ ТРИАДОЙ РЕАКЦИЙ**

- **РАСПОЗНАВАНИЕ ЧУЖЕРОДНЫХ И ИЗМЕНЕННЫХ СОБСТВЕННЫХ МАКРОМОЛЕКУЛ (АНТИГЕНОВ)**

# **ИММУННАЯ ЗАЩИТА ОТ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АГРЕССИИ ДОСТИГАЕТСЯ ТРИАДОЙ РЕАКЦИЙ**

- **УДАЛЕНИЕ ИЗ ОРГАНИЗМА  
АНТИГЕНОВ И НЕСУЩИХ ИХ КЛЕТОК**



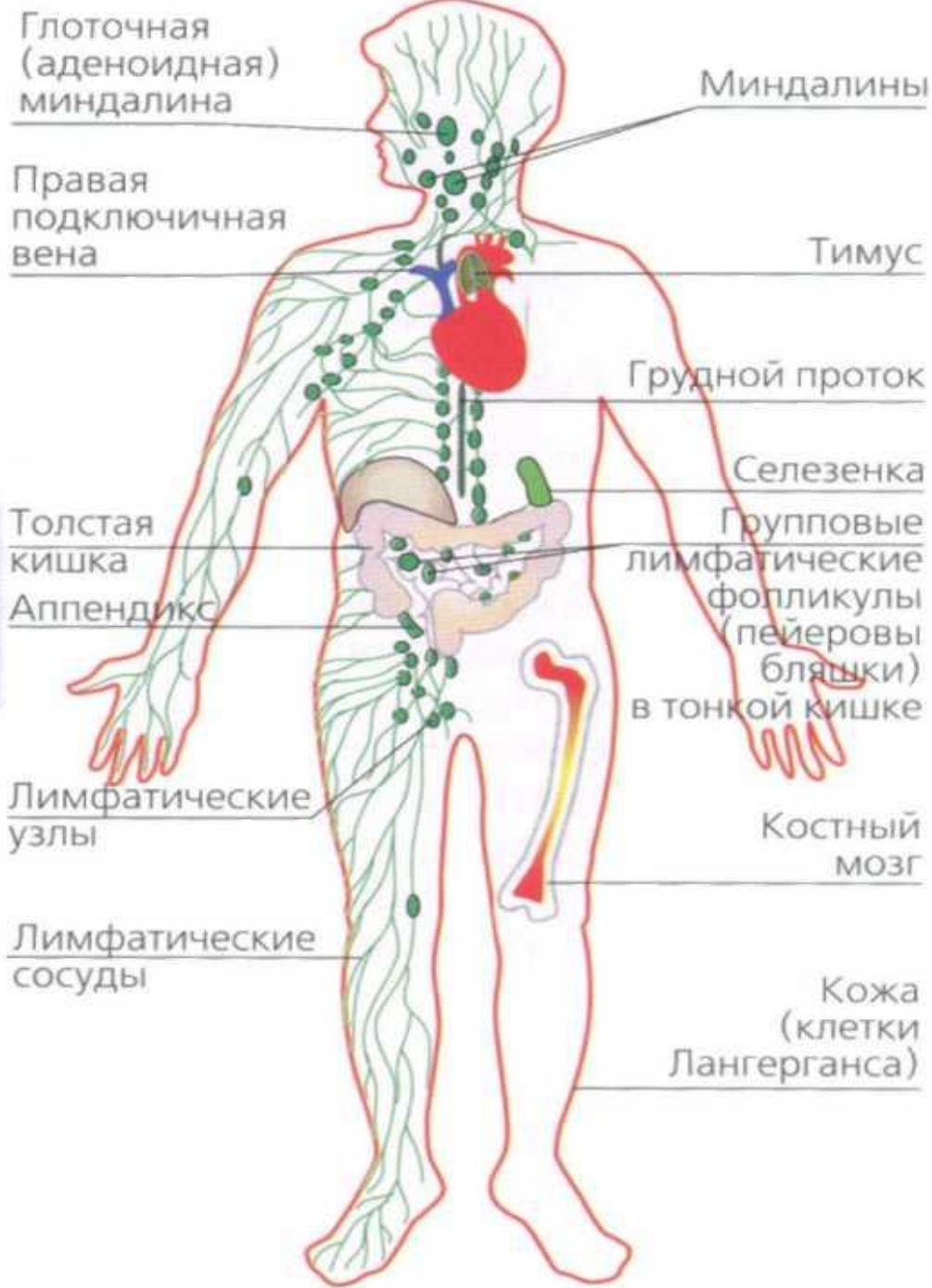
# **ИММУННАЯ ЗАЩИТА ОТ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АГРЕССИИ ДОСТИГАЕТСЯ ТРИАДОЙ РЕАКЦИЙ**

- **ЗАПОМИНАНИЕ КОНТАКТА С КОНКРЕТНЫМ АНТИГЕНОМ С ЦЕЛЬЮ ЕГО УСКОРЕННОГО УДАЛЕНИЯ ПРИ ПОВТОРНОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ**

# 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).

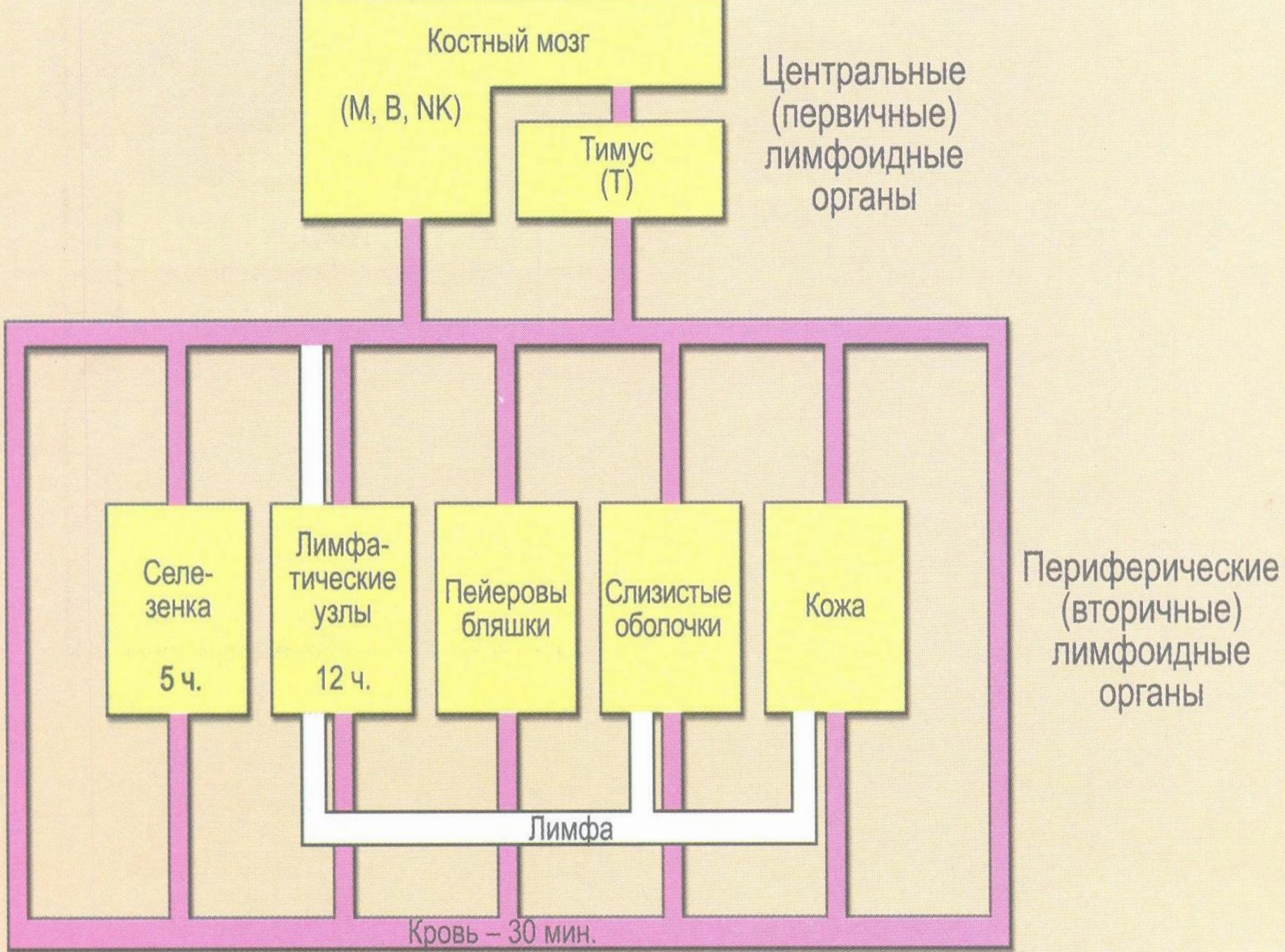




# ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- 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





Пути рециркуляции лимфоцитов



# ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- **Красный костный мозг**  
антигенпредставляющие клетки (АПК),  
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**



# Периферические органы ИС

- Селезенка
- Лимфатические узлы
- Миндалины
- Неинкапсулированная лимфоидная ткань
  - MALT (mucosa associated lymphoid tissue)
  - CA LT (cutaneus associated lymphoid tissue)
  - BALT (bronchial-associated lymphoid tissue)
  - IEL (intra-epitelial lymphocytes)
  - GALT (gut-associated lymphoid tissues)

# **ЗАДАЧИ**

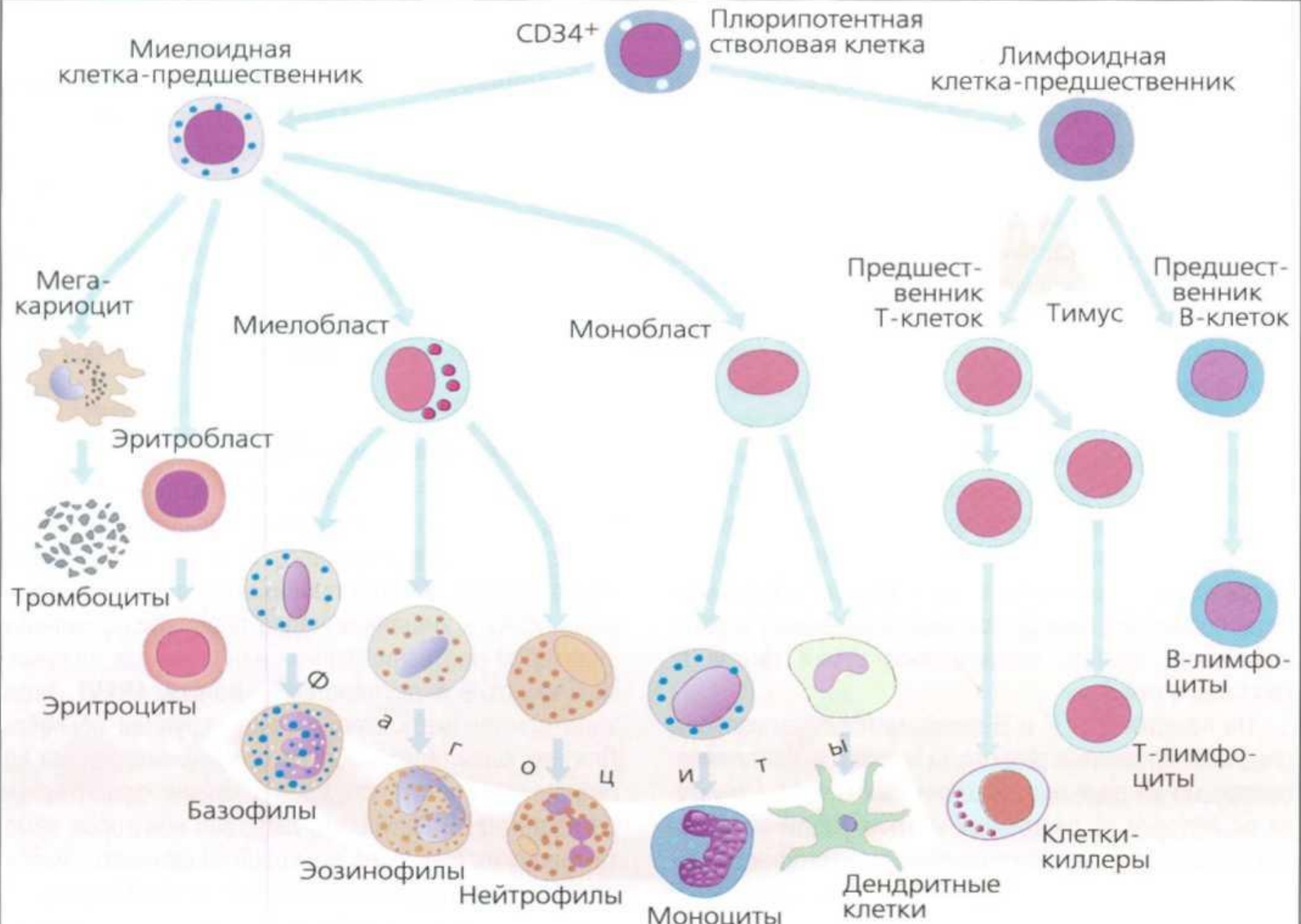
## **периферических органов иммунной системы**

- 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



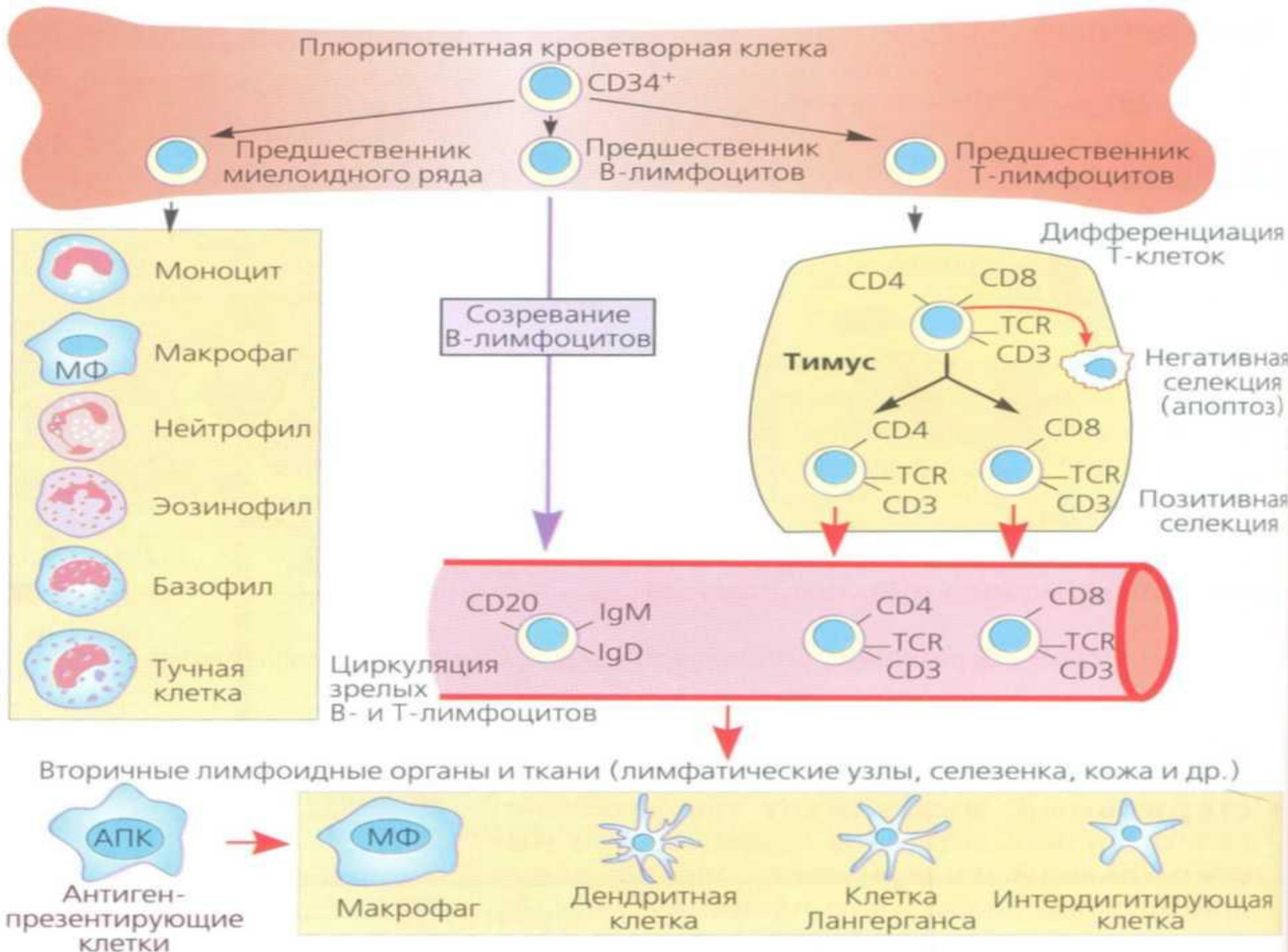




**А. Происхождение клеток иммунной системы**

Врожденный иммунитет

Приобретенный иммунитет



# Клетки иммунной системы

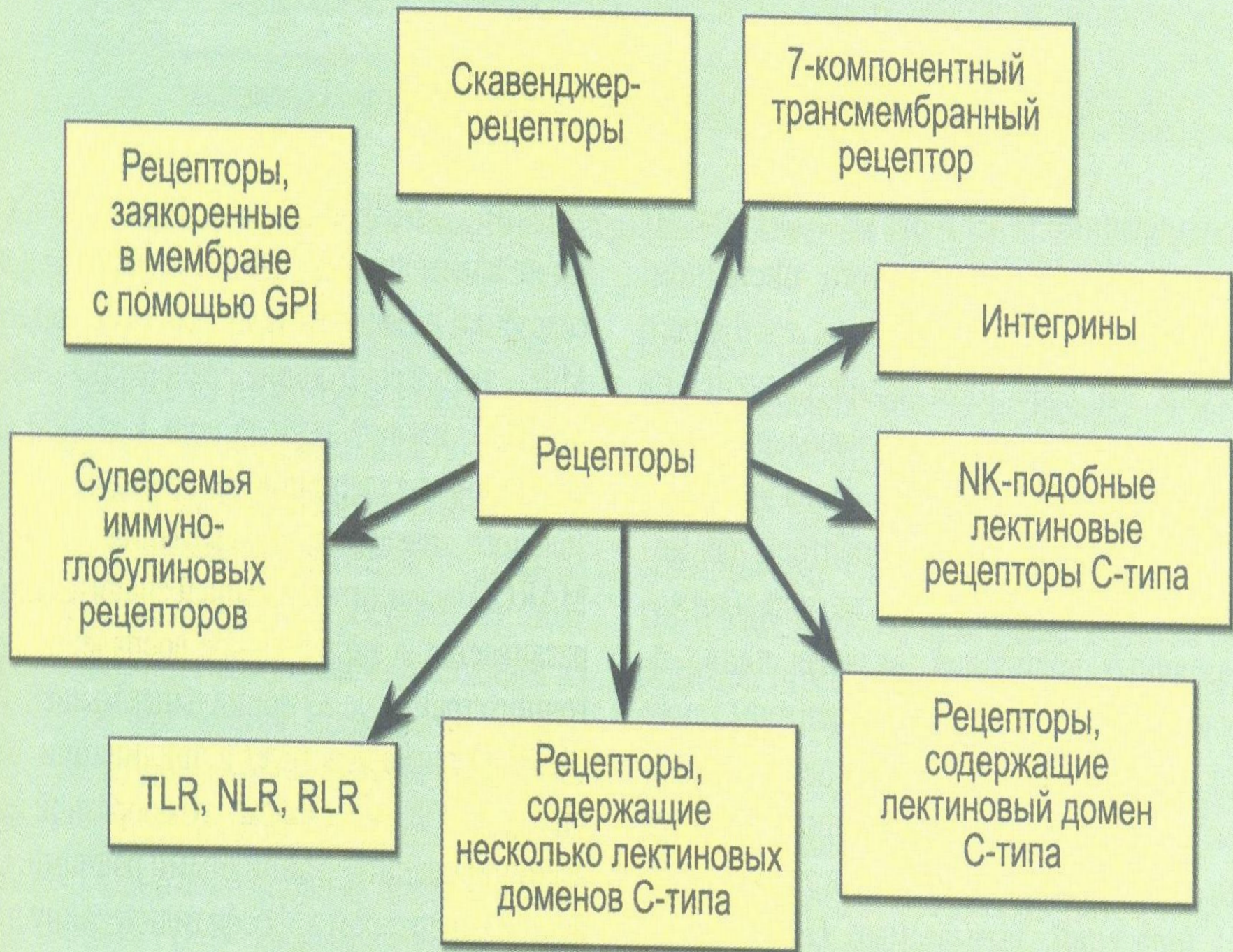
- Антигенпрезентирующие клетки (АПК)
- NK-клетки – натуральные киллеры  
(CD16+; CD56+)
- Т-лимфоциты (CD3+)
- В-лимфоциты (CD19+; CD20+; CD21+;  
CD22+)

(CD-Cluster Differentiation)

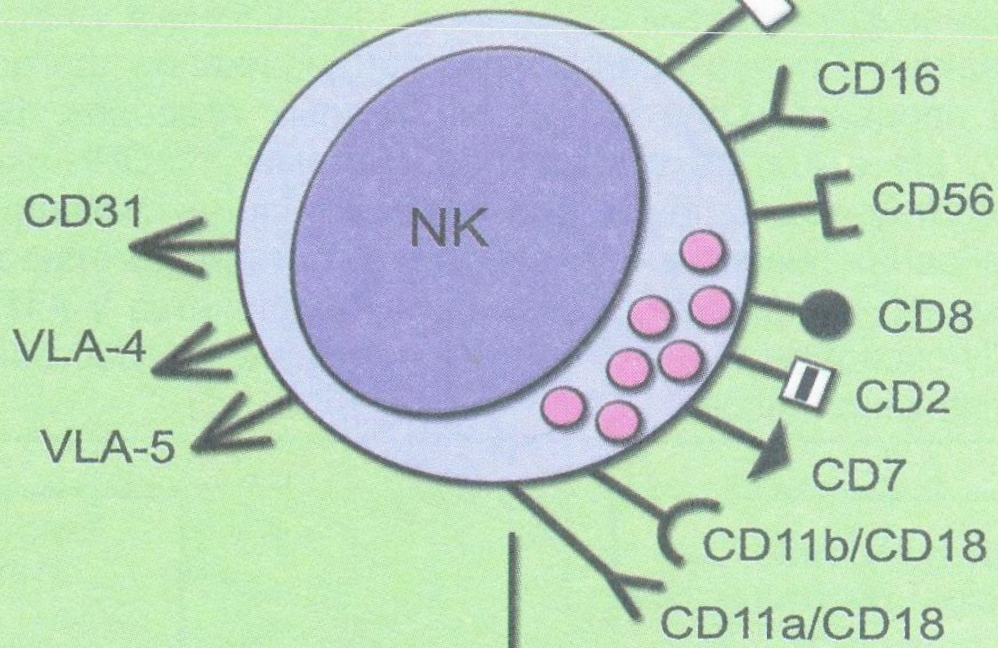
# АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ

клетка	локализация	подвижность	кому представляют антиген
Интердигитальные дендритные клетки	Паракортикальная зона лимфоузлов	подвижные	Т-клеткам
Клетки Лангерганса	кожа	подвижные	Т-клеткам
Вуалевые клетки	лимфа	подвижные	Т-клеткам
Фолликулярные дендритные клетки	Фолликулы лимфоузлов	неподвижные	В-клеткам
Макрофаги	Мозговой слой л/у, печень (клетки Купфера), мозг (астроциты)	подвижные неподвижные неподвижные	Т- и В-клеткам
В-лимфоциты	Лимфоидная ткань	подвижные	Т-клеткам

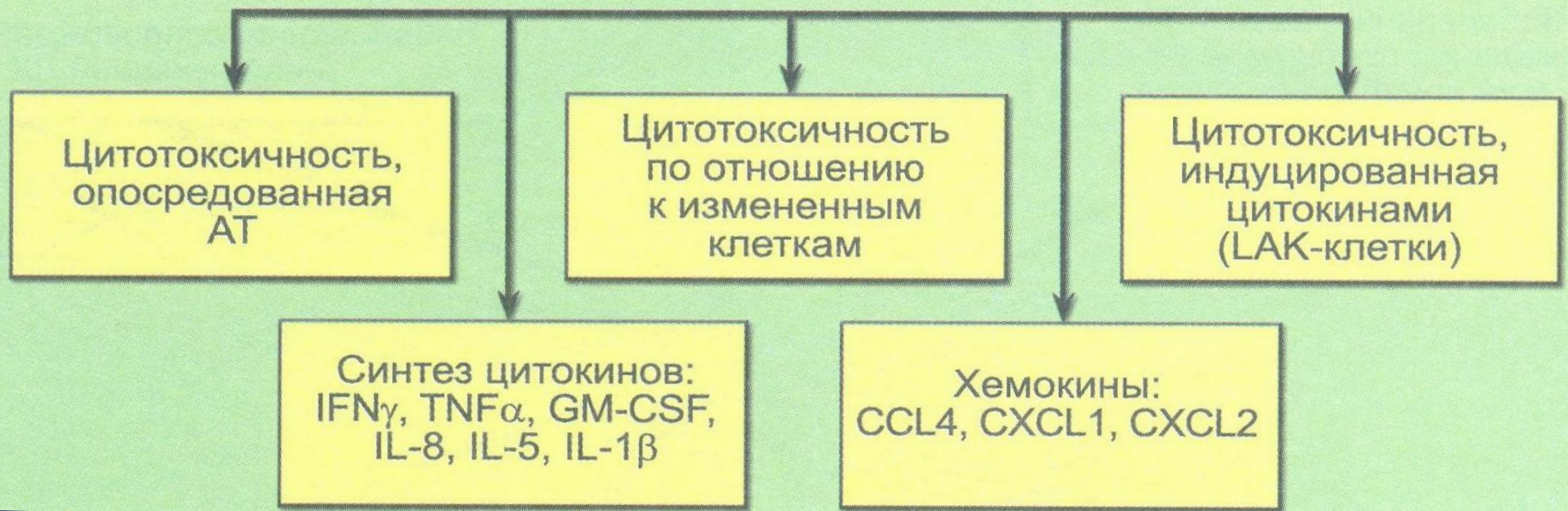




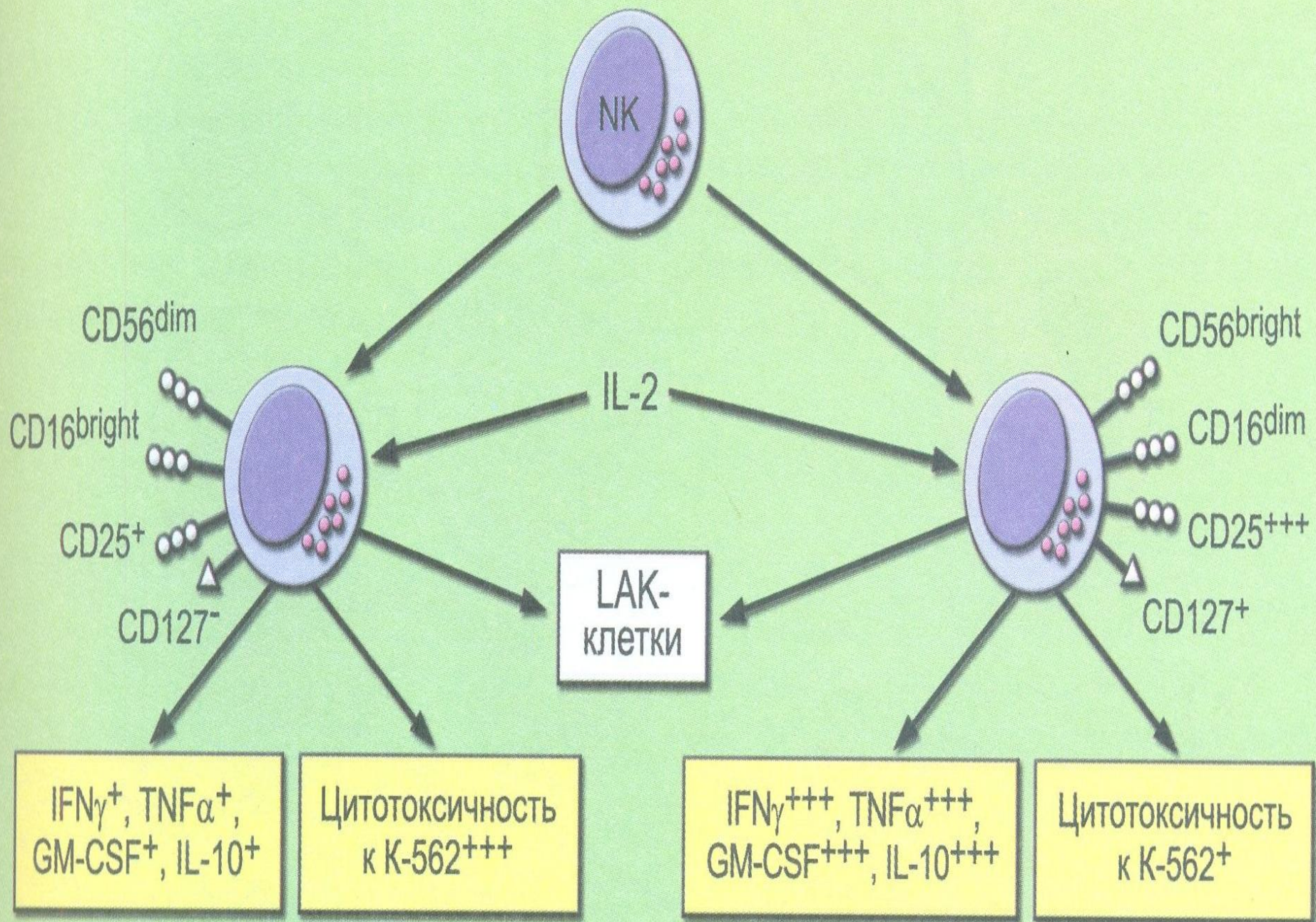




Ф у н к ц и и







NK

IL-2

LAK-  
клетки

CD56<sup>dim</sup>

CD16<sup>bright</sup>

CD25<sup>+</sup>

CD127<sup>-</sup>

IFN $\gamma$ <sup>+</sup>, TNF $\alpha$ <sup>+</sup>,  
GM-CSF<sup>+</sup>, IL-10<sup>+</sup>

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ  
к K-562<sup>+++</sup>

CD56<sup>bright</sup>

CD16<sup>dim</sup>

CD25<sup>+++</sup>

CD127<sup>+</sup>

IFN $\gamma$ <sup>+++</sup>, TNF $\alpha$ <sup>+++</sup>,  
GM-CSF<sup>+++</sup>, IL-10<sup>+++</sup>

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ  
к K-562<sup>+</sup>

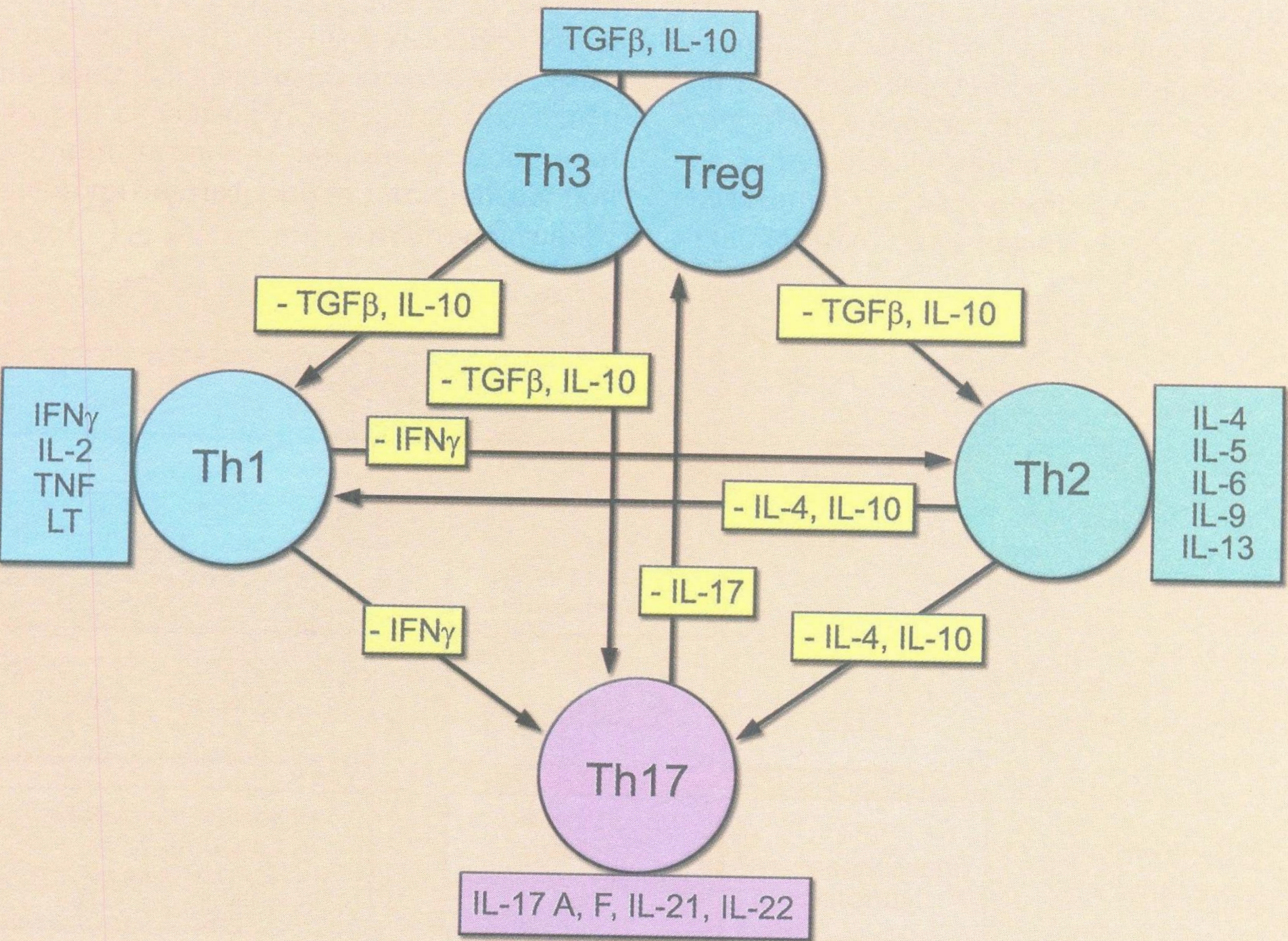


# ПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ

## Т-ЛИМФОЦИТЫ (CD3+)

- **CD4+ – Т-хелперы**
  - \* Th 1 – Т-хелперы I типа
  - \* Th 2 – Т-хелперы II типа
  - \* Th 17
  - \* CD4+, CD25+ Foxp 3  
(Т-регуляторные T<sub>reg</sub>)
- **CD8+ – Т-цитотоксические**
- **НКТ - клетки**







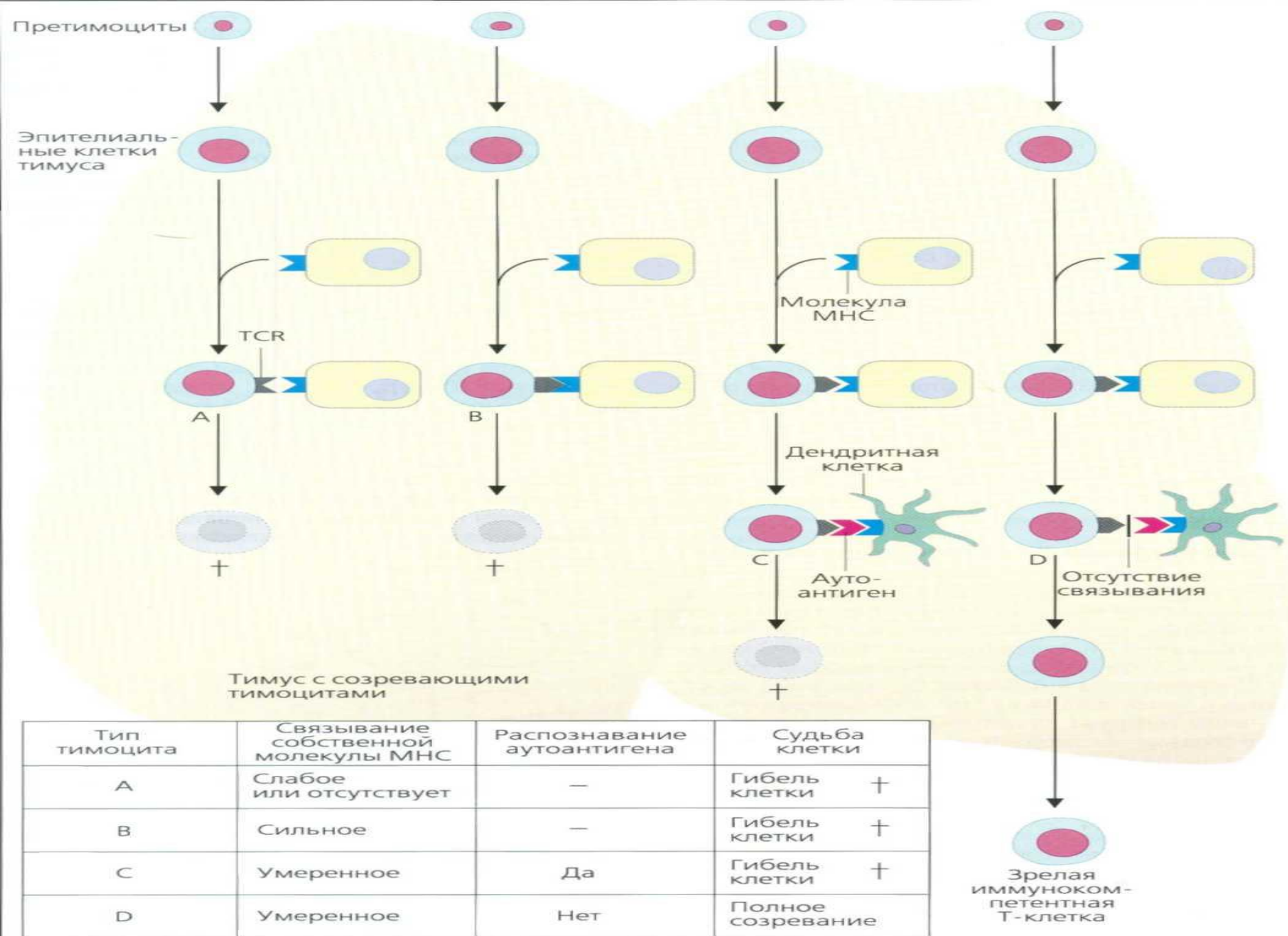
# Т - ЛИМФОЦИТЫ

- ИМЕЮТ КОСТНОМОЗГОВОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ
- ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ИЗ ККМ ПОСТУПАЮТ В ТИМУС
- В ТИМУСЕ ПОДВЕРГАЮТСЯ КЛОНАЛЬНОЙ СЕЛЕКЦИИ (НЕГАТИВНОЙ И ПОЗИТИВНОЙ)
- В ТИМУСЕ ПРИОБРЕТАЮТ СПЕЦИФИЧНОСТЬ

# ТЕОРИЯ КЛОНАЛЬНОЙ СЕЛЕКЦИИ (т. Бернета)

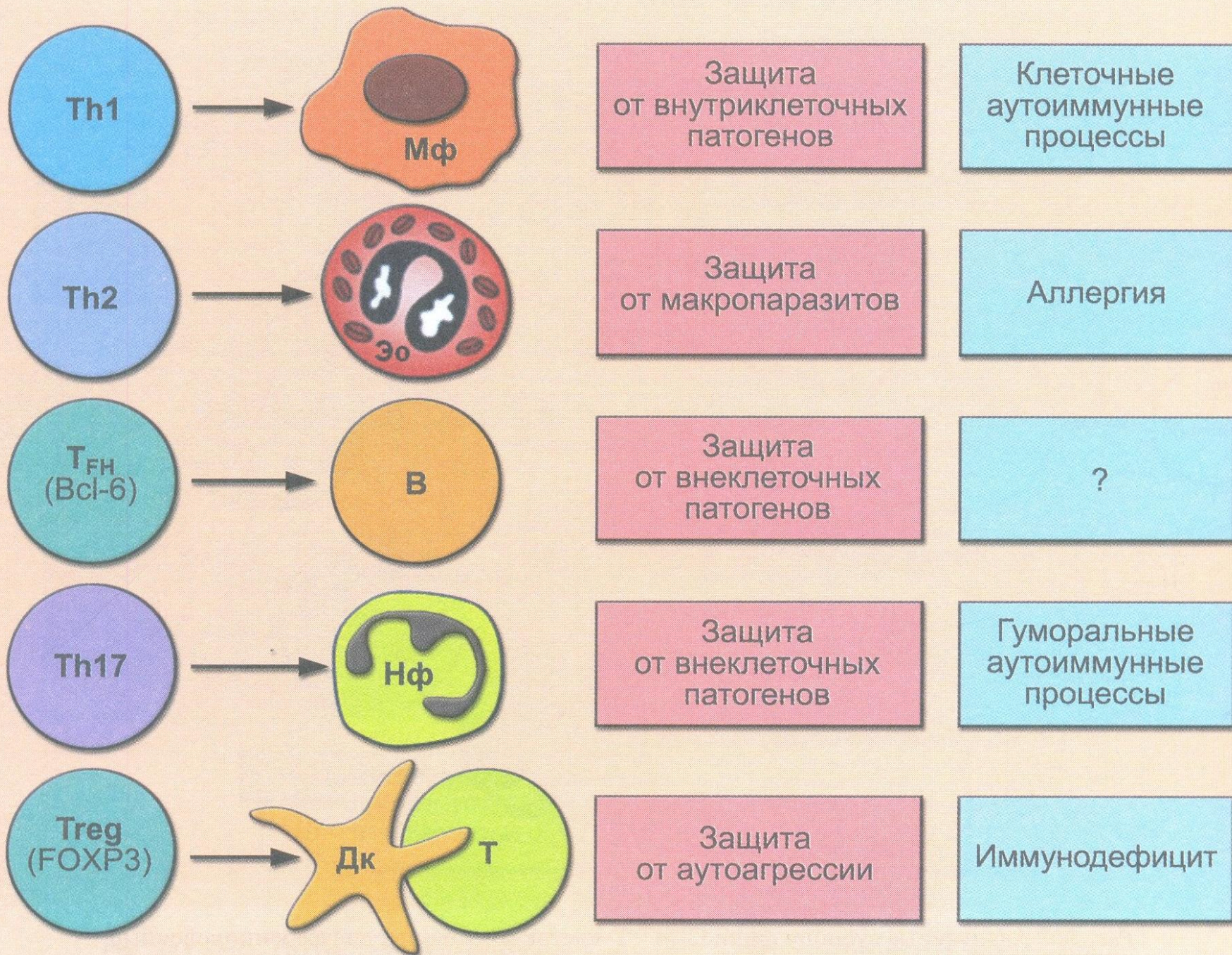
- Т-ЛИМФОЦИТЫ В ТИМУСЕ ПОДВЕРГАЮТСЯ НЕГАТИВНОЙ СЕЛЕКЦИИ: удаляются потенциально аутоагрессивные клетки
- ЗАТЕМ ПРОИСХОДИТ ПОЗИТИВНАЯ СЕЛЕКЦИЯ: оставляются клетки, имеющие набор рецепторов для распознавания чужеродных а/г



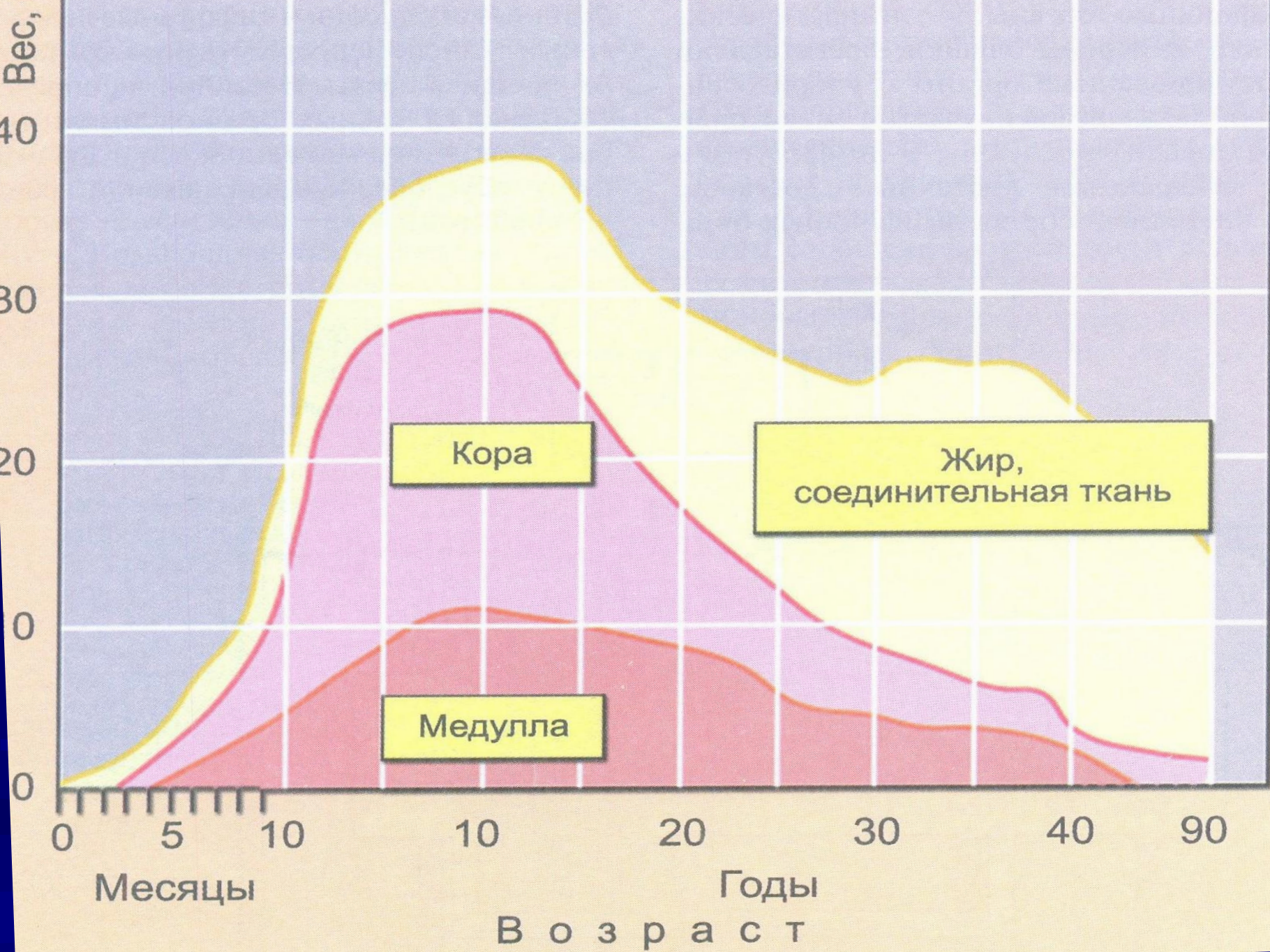


**A. Механизмы селекции Т-лимфоцитов в тимусе**









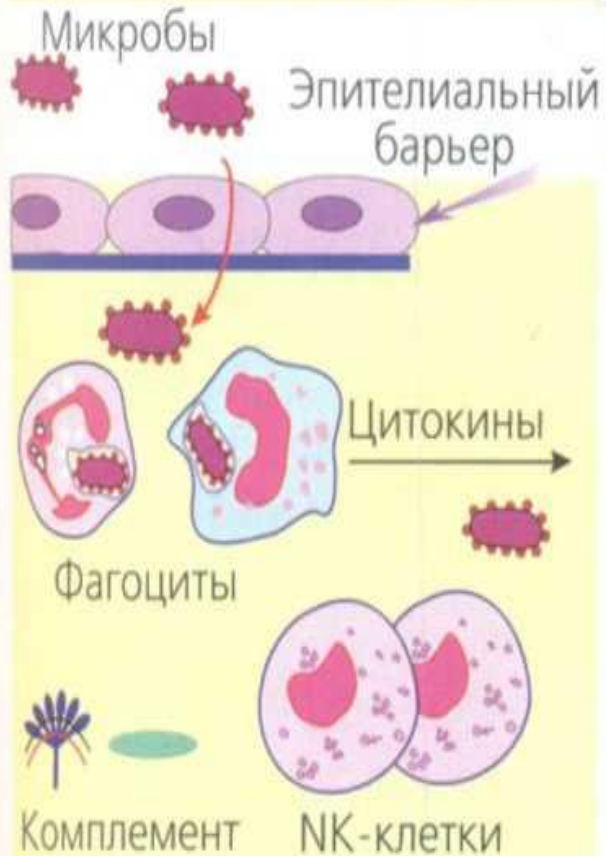


# ИММУНИТЕТ

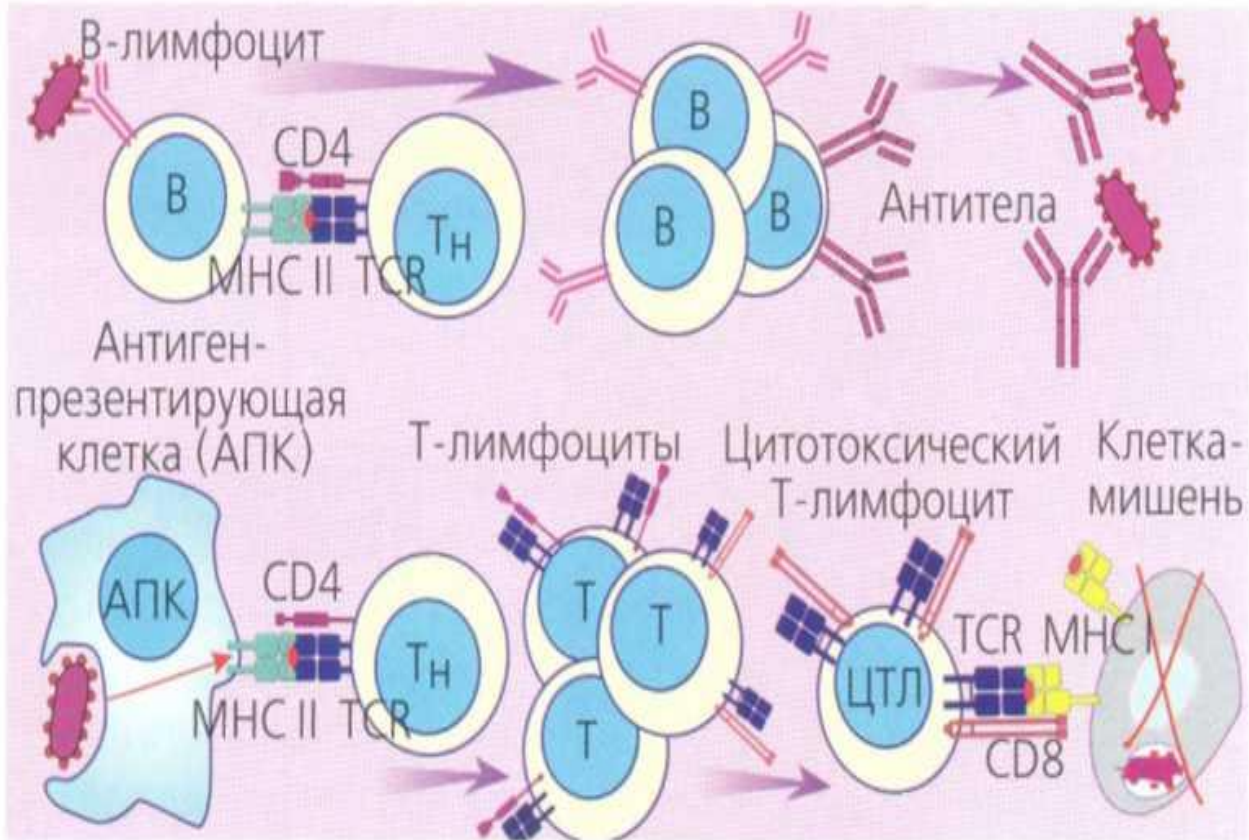
- ВРОЖДЕННЫЙ
- АДАПТИВНЫЙ  
(ПРИБРЕТЕННЫЙ)



## Врожденный иммунитет



## Приобретенный иммунитет



**ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИЯ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА**

# ДОИММУННАЯ ЗАЩИТА (НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ)

Понятие доиммунной защиты от микробов и повреждающих воздействий включает **неспецифическое защитное действие:**

- покровных тканей (кожа, слизистые оболочки и «микробная оболочка» (биологическая пленка с включением микрофлоры человека)
- сальные и потовые железы
- мерцательный эпителий слизистых оболочек
- слезь, слюна, слезы, кислая среда желудка, пищеварительные ферменты
- температура тела, гормональный баланс, чихание, выделение токсинов с мочой и калом





Стерильное воспаление  
(HSP,  $\beta$ -дефензины,  
фибронектин,  
продукты перекисного  
окисления липидов и др.)

Удаление апоптотических  
и некротических клеток

## Функции врождённого иммунитета

Распознавание  
PAMP микробов

Элиминация бактерий  
из организма

TLR

NLR

RLR

Клеточные  
факторы

Гуморальные  
факторы



# Микроорганизмы

## Внеклеточные

## Внутриклеточные

Интерстициальные:  
стафилококк,  
стрептококк,  
пневмококк и др.

Эпителиальные:  
хол. вибрион,  
гонококк и др.

Факультативные:  
микобактерия  
туберкулеза,  
бруцеллы,  
микоплазмы,  
легионеллы и др.

Облигатные:  
вирусы,  
риккетсии  
и др.

### Защита:

1. IgG
2. С'3
3. Моноциты
4. Нейтрофилы

### Защита:

1. sIgA
2. С'3
3. Монокины
4. Нейтрофилы
5. IgG

### Защита:

1. Макрофаги, НК-клетки, Т-лимфоциты
2. Цитокины
3. Цитокин-активированные макрофаги, НК-клетки



# **ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА**

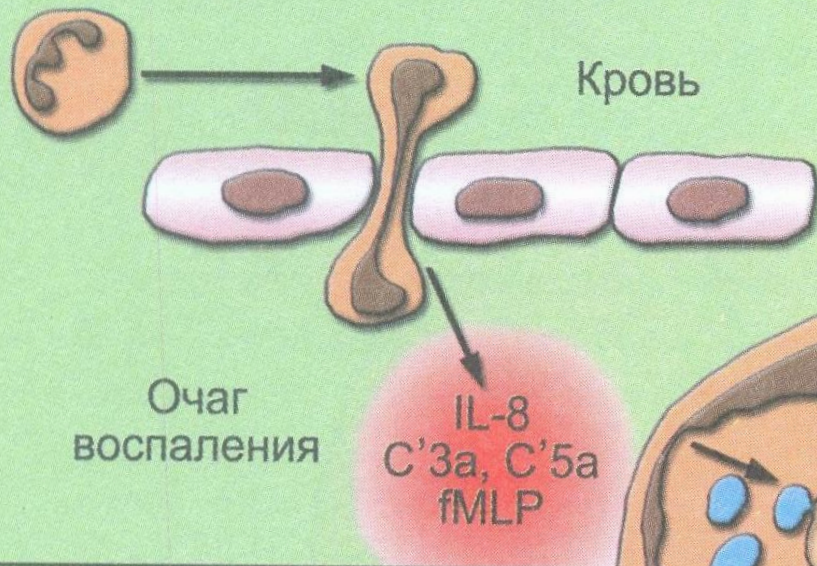
- 1. ФАГОЦИТОЗ**
- 2. НАТУРАЛЬНЫЕ КИЛЛЕРЫ (НК)**
- 3. СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА**
- 4. СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНОВ**

# Факторы врожденного иммунитета

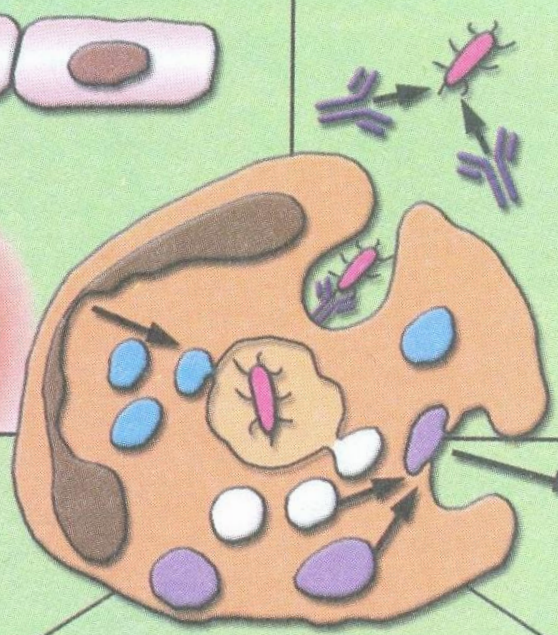




1. Миграция нейтрофилов из крови в очаг воспаления

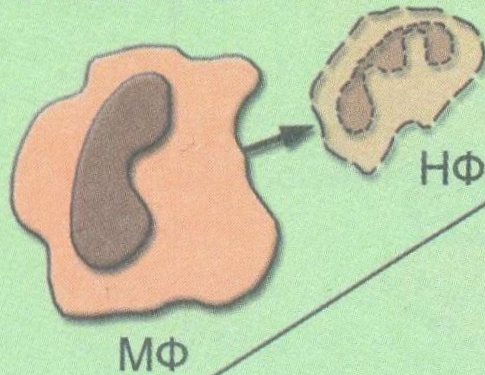


2. Поглощение опсонизированных и неопсонизированных микроорганизмов, их киллинг в фаголизосоме и полная их деградация






3. Экзоцитоз осуществляется в основном за счет специфических гранул и секреторных везикул, с помощью которых происходит восстановление наружной мембраны нейтрофила

5. Апоптоз



4. Синтез цитокинов (TNF $\alpha$ ; IL-1 $\alpha,\beta$ ; TGF $\beta$ ; GM-CSF и др.) и хемокинов (IL-8, CXCL1, CXCL6)

Legend for granules and vesicles:

-  Азурофильные гранулы
-  Специфические гранулы
-  Секреторные везикулы

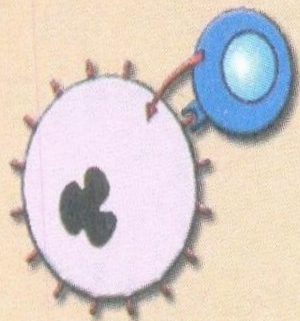


Внутриклеточный патоген  
(в цитоплазме)

Вирусы  
Хламидии  
Листерии

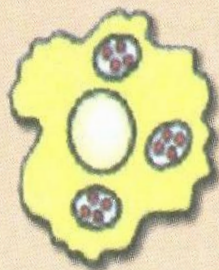


Киллинг  
инфицированной  
клетки

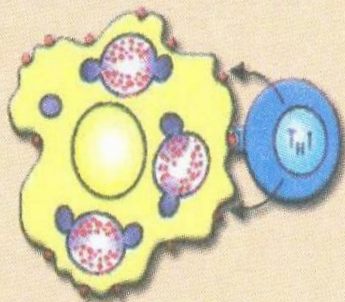


Внутриклеточный патоген  
(в везикулах)

Микобактерии  
Лейшмании  
Риккетсии  
Шистосомы  
Плазмодии



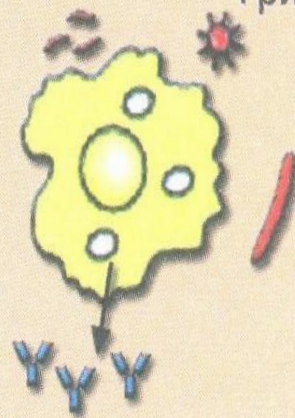
Киллинг  
фагоцитированного  
патогена



Внеклеточный патоген,  
токсин

Экзотоксины

Стрептококки  
Стафилококки  
Нейссерии  
Клостридии  
Трипаносомы  
Грибы



Нейтрализация  
токсина



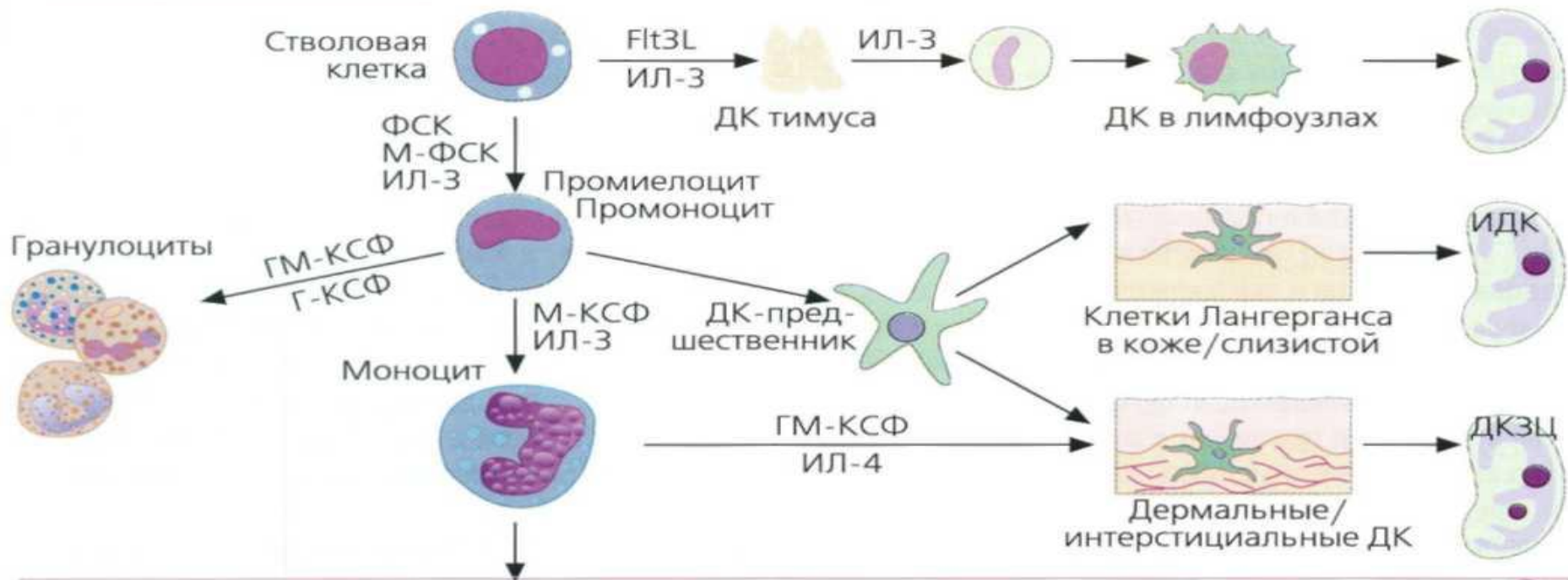
C-зависимый  
лизис патогена



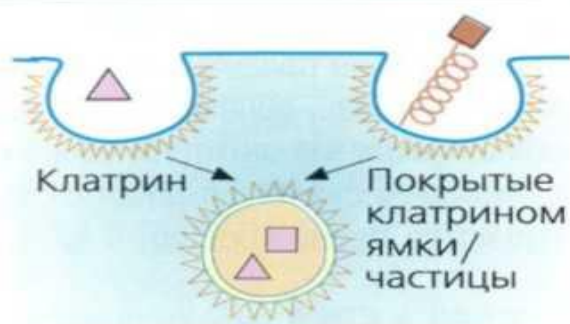
Опсонизация  
и фагоцитоз  
патогена



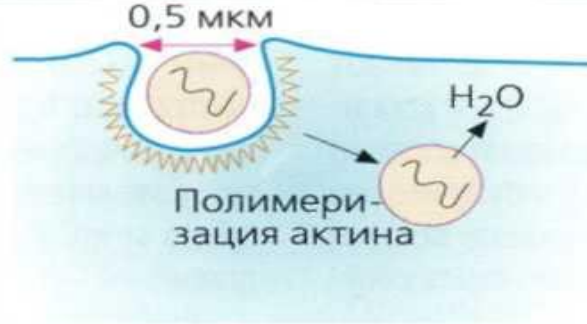




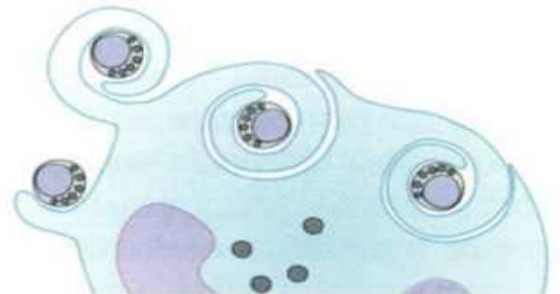
### А. Система фагоцитов



1. Пиноцитоз



2. Фагоцитоз



3. «Спиральный» фагоцитоз

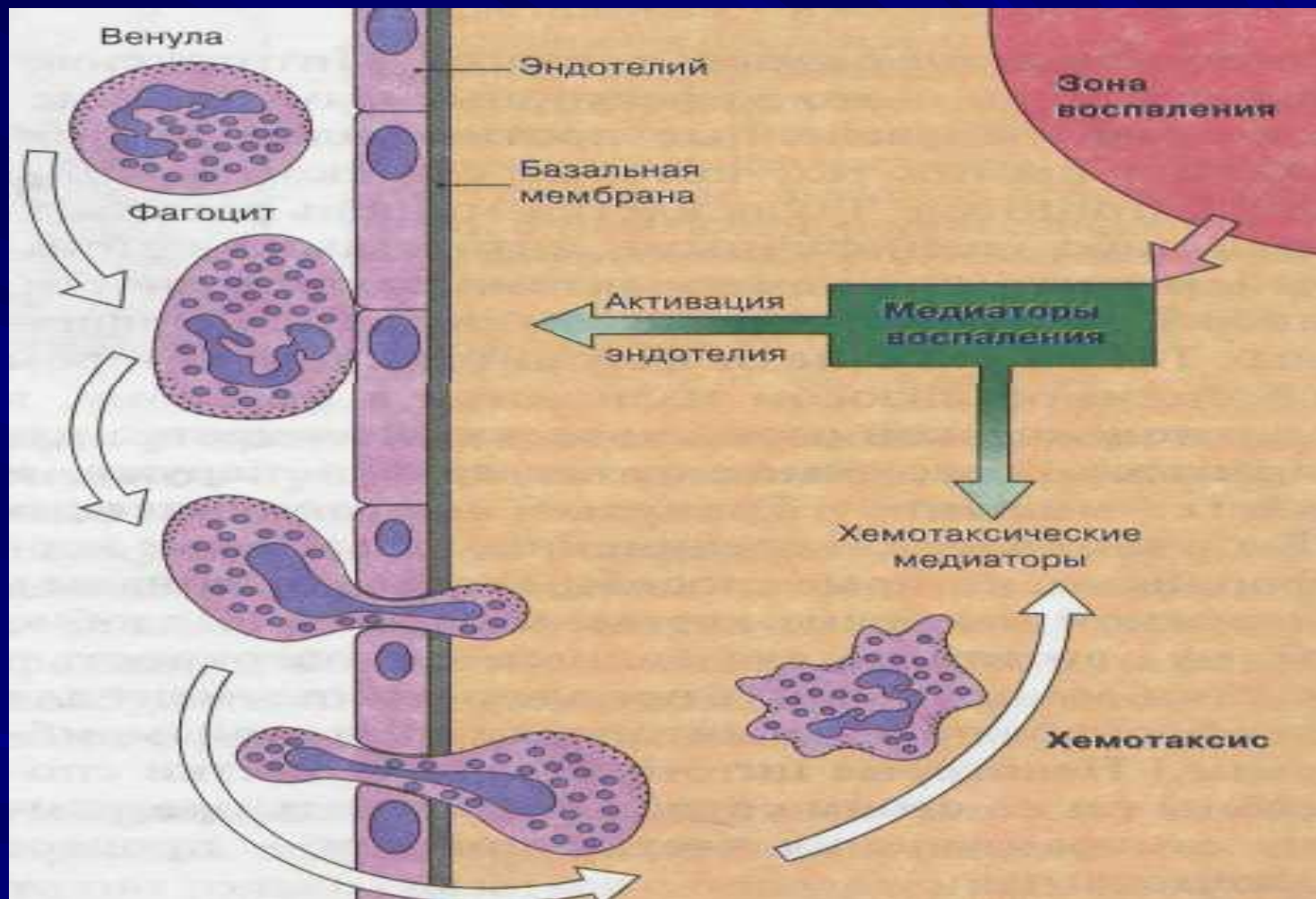
### Б. Механизмы эндоцитоза



# **ОСНОВНЫЕ СТАДИИ ФАГОЦИТОЗА (по Ройт А., 1991)**

- **ХЕМОТАКСИС**
- **АДГЕЗИЯ**
- **АКТИВАЦИЯ МЕМБРАНЫ**
- **ПОГРУЖЕНИЕ**
- **ОБРАЗОВАНИЕ ФАГОСОМЫ**
- **СЛИЯНИЕ ФАГОСОМЫ И ЛИЗОСОМ  
(фаголизосома)**
- **КИЛЛИНГ И РАСЩЕПЛЕНИЕ  
(переваривание)**
- **ВЫБРОС ПРОДУКТОВ ДЕГРАДАЦИИ**

# Хемотаксис





# ФУНКЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЯХ

Функции	Пути реализации	Значение для иммунитета
<b>Фагоцитоз</b>	<b>Поглощение и разрушение потенциально агрессивных агентов (микроорганизмов, опухолевых клеток), погибших собственных клеток, детрита</b>	<b>Противомикробная и противоопухолевая защита, очистка от продуктов тканевого распада.</b>

# ФУНКЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЯХ

Функции	Пути реализации	Значение для иммунитета
<b>Внеклеточный цитолиз</b>	<b>Разрушение бактерий, паразитов, опухолевых клеток с помощью секретлируемых продуктов и индукции цитолиза при контакте.</b>	<b>Противомикробная и противоопухолевая защита.</b>



# ФУНКЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЯХ

Функции	Пути реализации	Значение для иммунитета
Образование факторов иммунной защиты	Синтез и секреция цитокинов, компонентов комплемента, ферментов.	Выработка гуморальных факторов иммунитета (в основном антимикробного).
Обработка антигена	Частичное расщепление и поглощенного антигена и связывание его пептидов с молекулами МНС II класса.	Подготовка к восприятию антигена Т-хелперами.

# ФУНКЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЯХ

Функции	Пути реализации	Значение для иммунитета
Презентация антигена	Контакт с Т-хелпером через его рецептор для антигена, активация цитокинами (ИЛ-1 и др.).	Включение специфического звена иммунного ответа через активацию клонов Т-хелперов.
Регуляция иммунного ответа	Выработка простагландинов, лейкотриенов, цитокинов и других пептидных факторов.	Супрессия и ограничение иммунного ответа, в основном на его поздних стадиях.



- Система врожденного иммунитета должна иметь возможность отличать свое от **чужого**
- Фагоциты могут различать сходные структурные компоненты различных патогенов – **патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (РАМР)**, которые принципиально отличаются от молекулярных структур клеток высших организмов
- Для этого фагоциты имеют специальные **паттерн-распознающие рецепторы - ПРР**

# ПРИМЕРЫ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПАТТЕРНОВ

- ЛИПОПОЛИСАХАРИДЫ  
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ
- ПЕПТИДОГЛИКАНЫ  
ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ  
МИКРООРГАНИЗМОВ
- ФЛАГЕЛЛИН
- ВИРУСНАЯ ДВУХСПИРАЛЬНАЯ РНК
- ДНК БАКТЕРИЙ



# ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ

- КЛЕТОЧНЫЕ МЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ
- ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ
- РАСТВОРИМЫЕ МОЛЕКУЛЫ, ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ
- ОСТРОФАЗОВЫЕ БЕЛКИ (СРБ, СЫВОРОТОЧНЫЙ АМИЛОИД)

- у человека установлены типы TLR 1 – 11 типов
- Все известные TLR представляют собой одноцепочечные трансмембранные полипептиды
- TLR конститутивно экспрессируются главным образом на клетках миеломоноцитарного ряда и различных популяциях лимфоцитов
- такая конститутивная экспрессия генов TLR свидетельствует о постоянной готовности лейкоцитов и других клеток к встрече и распознаванию антигена
- TLR-2 – распознает PAMP грамположительных микроорганизмов
- TLR-4 – распознает PAMP грамотрицательных микроорганизмов
- TLR-9 – распознает вирусы (точнее ДНК)



Индуктивная фаза

Эффекторная фаза

Иммунный ответ

Доставка  
и презентация антигена

Выбор пути  
иммунного ответа

Формирование  
эффекторных клеток  
и клеток памяти

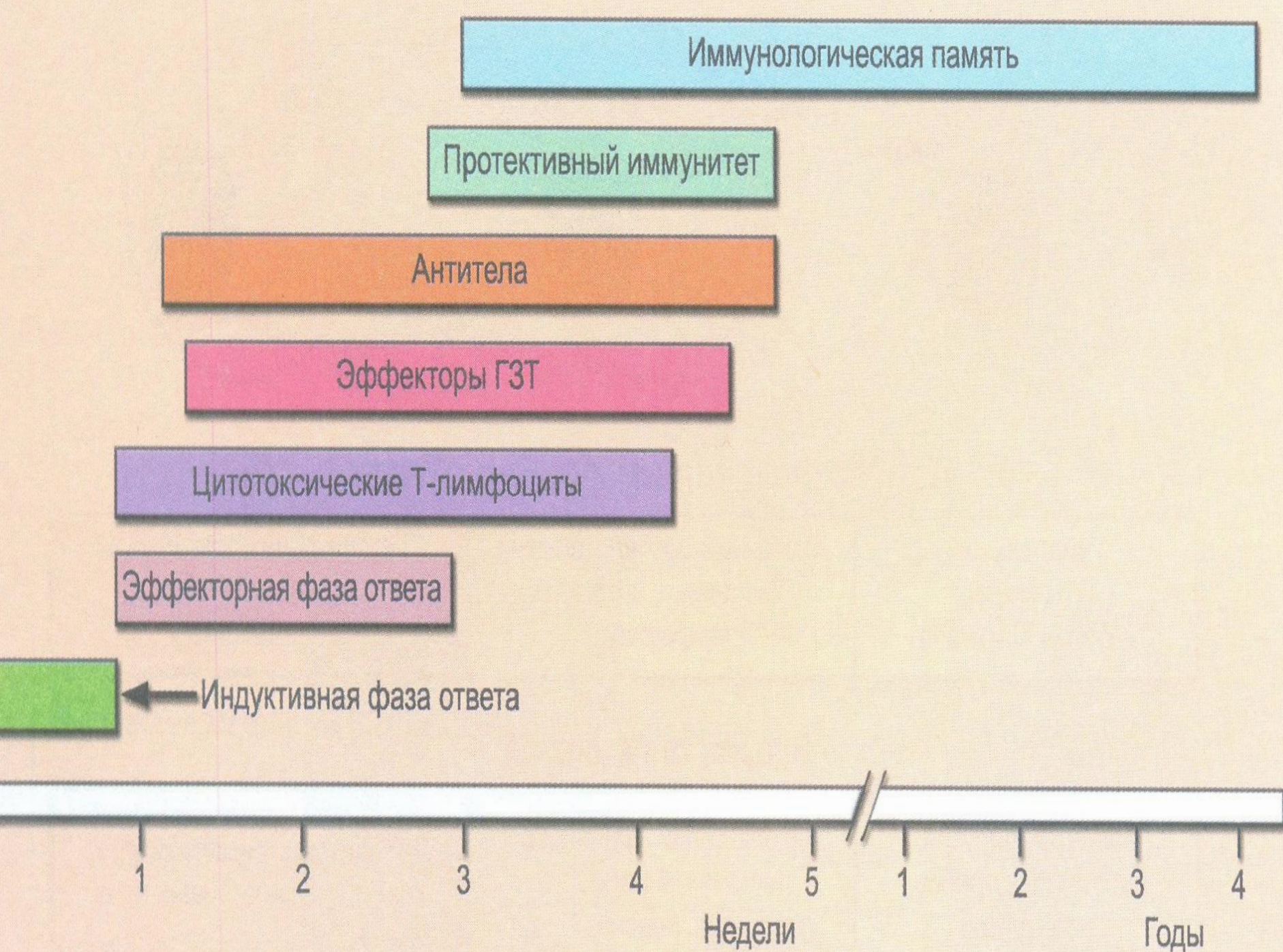


Реализация  
иммунной защиты

Иммунологическая  
память

Клеточная защита | Гуморальная защита





Иммунологическая память

Протективный иммунитет

Антитела

Эффекторы ГЗТ

Цитотоксические Т-лимфоциты

Эффекторная фаза ответа

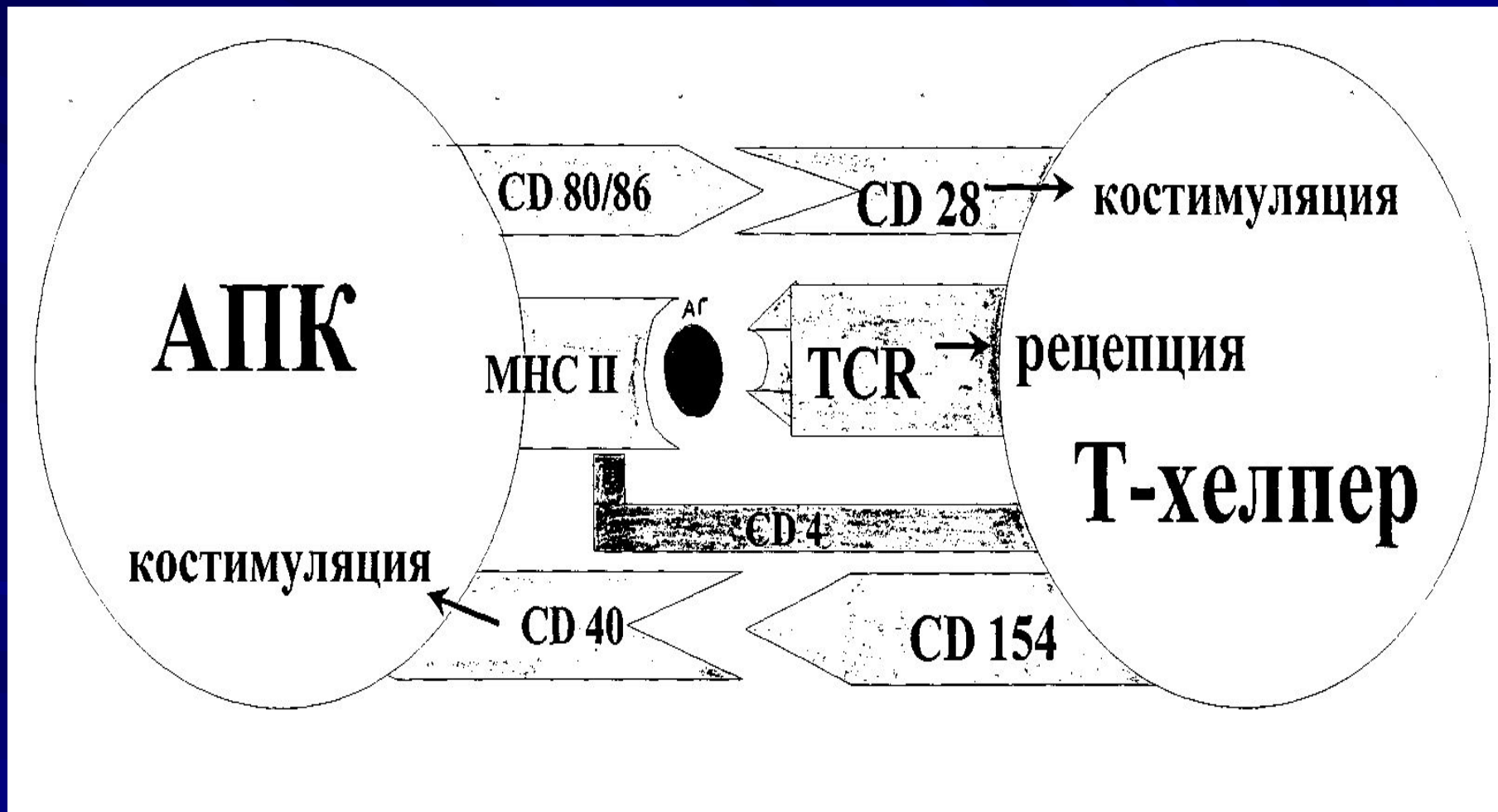
← Индуктивная фаза ответа

Недели

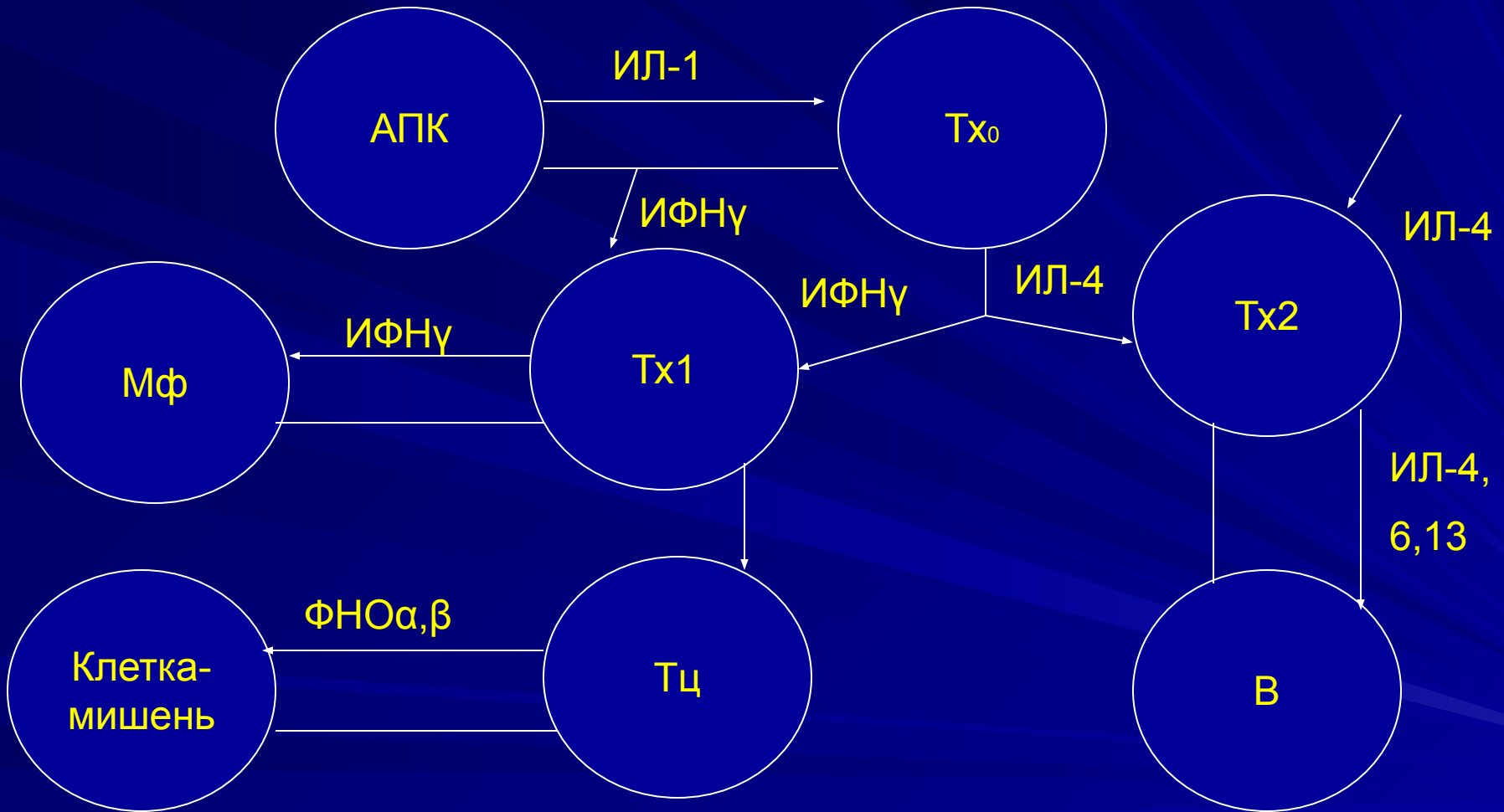
Годы



# Схема контактных взаимодействий клеток при презентации антигена

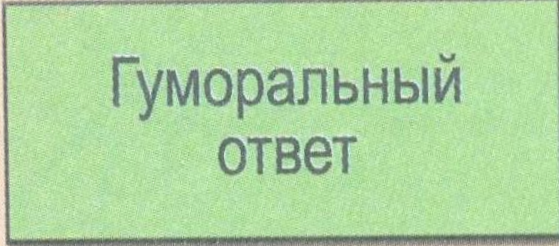
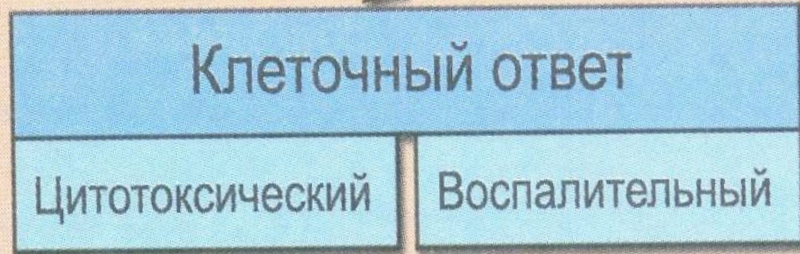


# ОБЩАЯ СХЕМА МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ





# ИММУННЫЙ ОТВЕТ



Тип ответа

Клетки-участники ответа

Эффекторные механизмы

Патогены, против которых направлен ответ

CD8<sup>+</sup>

CD4<sup>+</sup>Th1, МФ

CD4<sup>+</sup>Th2, В

CTL-опосредованный цитолиз

Воспаление. Фагоцитоз активированными МФ

АТ, вырабатываемые плазмócитами. Нейтрализация, опсонизация, лизис

**Внутриклеточные патогены**

Локализуются в цитозоле

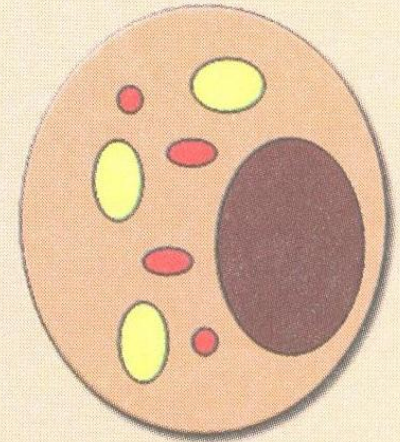
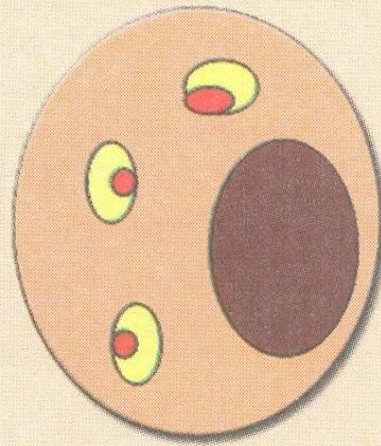
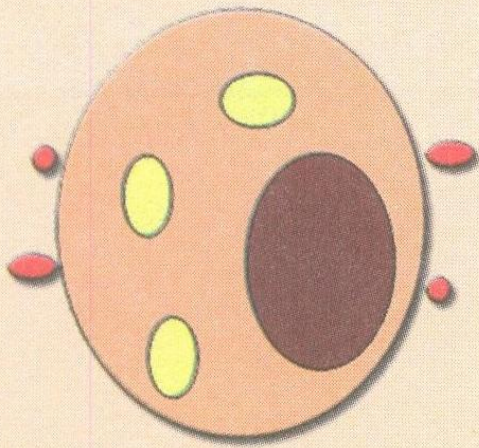
Локализуются в гранулах

**Внеклеточные патогены**



# Локализация патогена

Внеклеточная	Внутриклеточная	
	в гранулах	в цитозоле



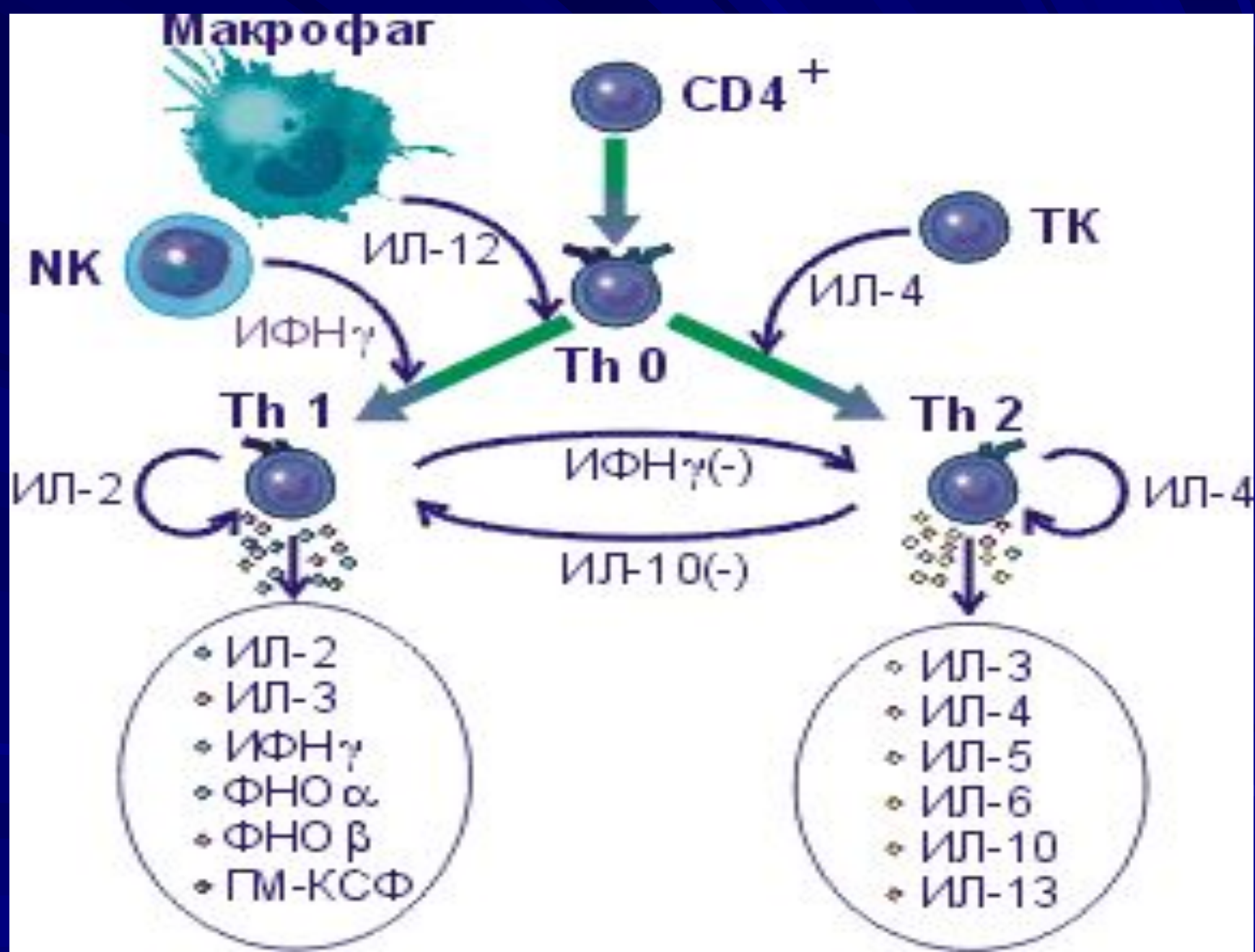
## Адекватный тип иммунного ответа

Гуморальный (Th2-клетки, В-клетки, антитела)	Клеточный-воспалительный (Th1-клетки, цитокины, макрофаги)	Клеточный-цитотоксический (цитотоксические Т-лимфоциты)
--	--	---

## Защита от патогенов:

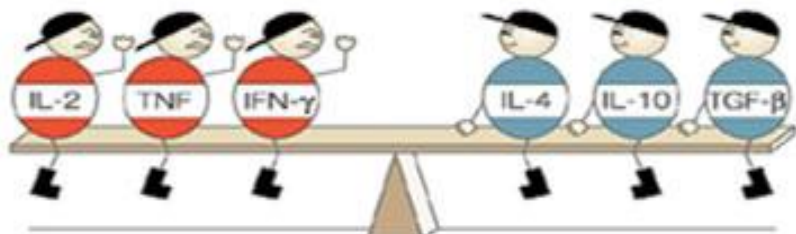
бактерий, вирусов, простейших, грибов, гельминтов	микобактерий, трипаносом, лейшманий, листерий, легионелл, йерсиний и т.д.	вирусов, риккетсий, хламидий, простейших и т.д.
---	---	--





Pro-inflammatory

Anti-inflammatory



Normal

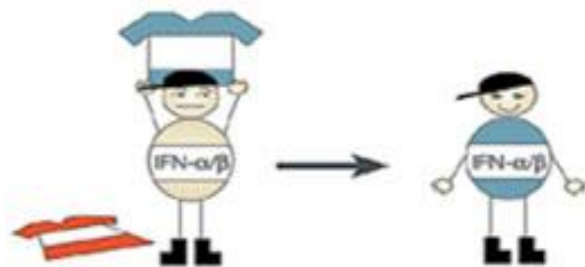
Pro-inflammatory

Anti-inflammatory



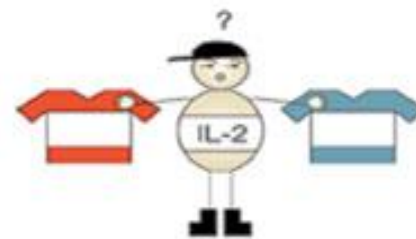
Autoimmunity

**b** Revised view



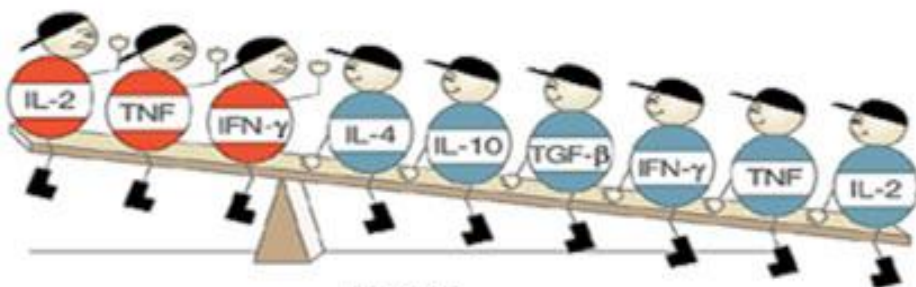
Pro-inflammatory

Anti-inflammatory

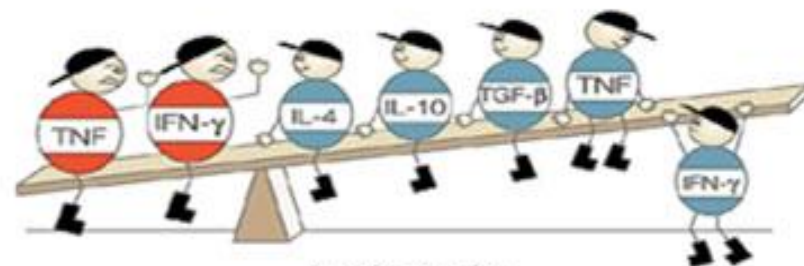


Pro-inflammatory

Anti-inflammatory



Normal



Autoimmunity



# 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>
$\alpha$ 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
<b><math>\alpha</math>5 – ТИМОЗИН</b>	Поздние этапы Т-лимфопоэза, кортиколиберино-подобный эффект, АКТГ-подобное действие, инсулиноподобное действие.
<b>ТИМИЧЕСКИЙ ГОРМОНАЛЬНЫЙ ФАКТОР (сывороточный тимический фактор)</b>	Активатор Т-лимфоцитов, восстанавливает их функции