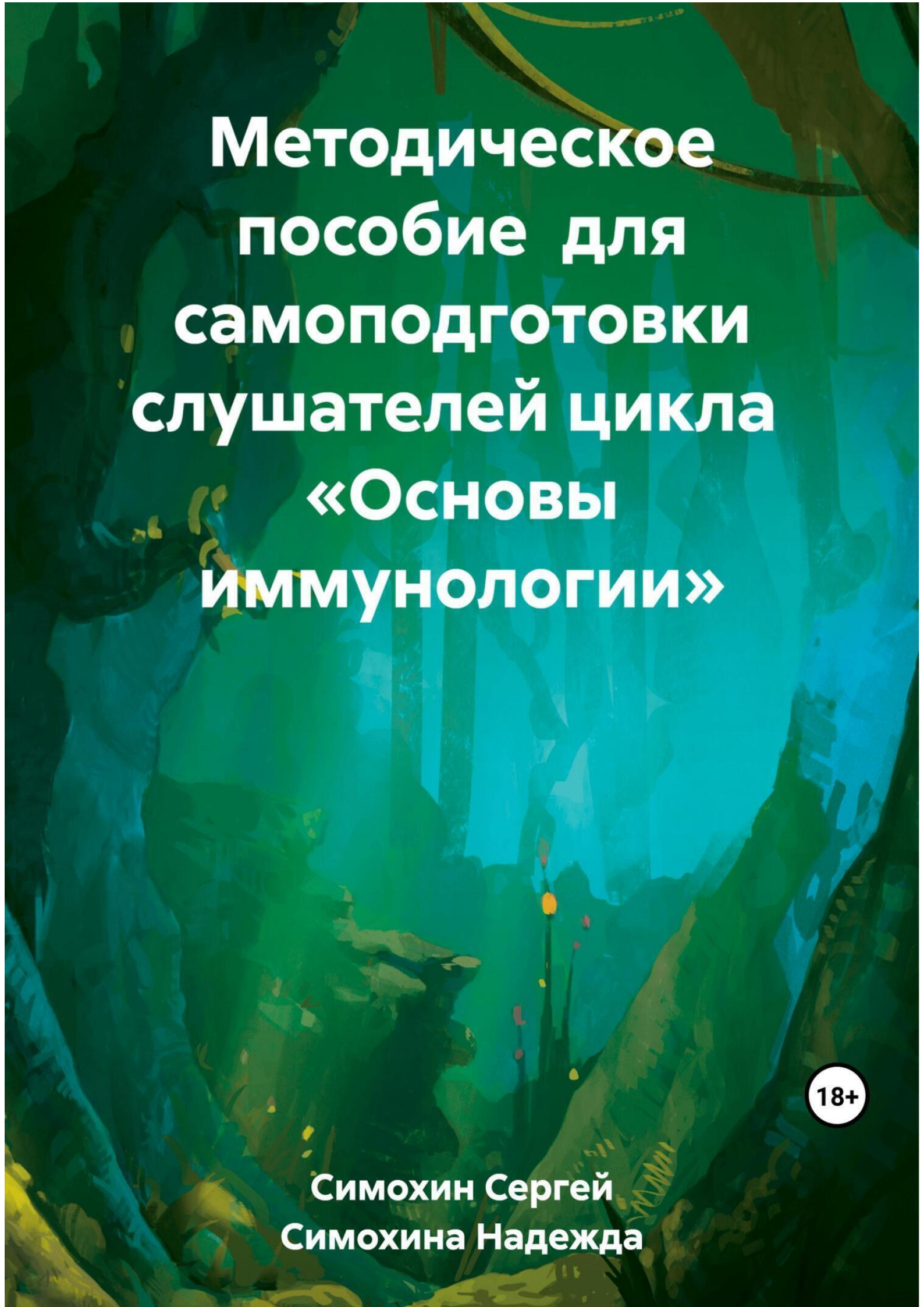




Методическое пособие для самоподготовки слушателей цикла «Основы иммунологии»

18+

Симохин Сергей
Симохина Надежда

Надежда Симохина

**Методическое пособие для
самоподготовки слушателей
цикла «Основы иммунологии»**

«Автор»

2023

Симохина Н. С.

Методическое пособие для самоподготовки слушателей цикла
«Основы иммунологии» / Н. С. Симохина — «Автор», 2023

На сегодняшний момент существует большая проблема, связанная с отсутствием той литературы, которая будет понятна и интересна специалистом среднего звена по лабораторной диагностике. Учебники и руководства, предназначенные для врачей, очень сложно воспринимаются лаборантами в связи с обилием непонятной для них терминологии. В связи с этим в данном пособии предпринята попытка предоставить более полный материал по гематологическим методам исследований, адаптированный для восприятия фельдшерами-лаборантами.

© Симохина Н. С., 2023

© Автор, 2023

Сергей Симохин, Надежда Симохина

Методическое пособие для самоподготовки слушателей цикла «Основы иммунологии»

Занятие №1. Введение в иммунологию.

Занятие №2. Функциональная организация иммунной системы

Термин «иммунитет» происходит от латинского слова «*immunis*» (так в древнем Риме называли гражданина, свободного от определенных государственных повинностей).

Иммунитет – функция иммунной системы, обеспечиваемая совокупностью клеточных и гуморальных механизмов, состоящая в распознавании антигенов, несущих признаки генетической чужеродности и их элиминации из внутренней среды организма.

Выделяют иммунитет врожденный и приобретенный.

Приобретенный иммунитет подразделяют также на естественный (приобретаемый в течение жизни организмом при естественном контакте с патогенами) и искусственный (создаваемый в ходе искусственной активации иммунной системы – вакцинации, например).

Искусственный приобретенный иммунитет может быть активным (когда в организм вводятся антигены, то есть вакцины), или пассивным (при введении в организм антител, то есть сывороток).

Иммунную систему схематично можно разделить на *две основные части*:

1. Клеточный иммунитет.
2. Гуморальный иммунитет.

Кроме того, существуют сложные и многообразные системы неспецифической защиты организма (система фагоцитоза, система комплемента, лизоцим, белки острой фазы, кининовая система и т.д.).

Антигены – вещества, специфически реагирующие с антителами или клеточными рецепторами и способные индуцировать продукцию антител либо специфические клеточные реакции.

Вещества, реагирующие с антителами, но неспособные при введении в организм вызвать продукцию антител, называются гаптенами.

Участок молекулы антигена, обладающий способностью связываться с активным центром антитела или антигенсвязывающего рецептора лимфоцита, называется антигенной детерминантой.

Антитела – вещества, продукция которых может быть вызвана введением в организм антигенов. Непременным свойством антител является их способность специфически связываться с антигенами.

РАСПОЗНАВАНИЕ АНТИГЕНА

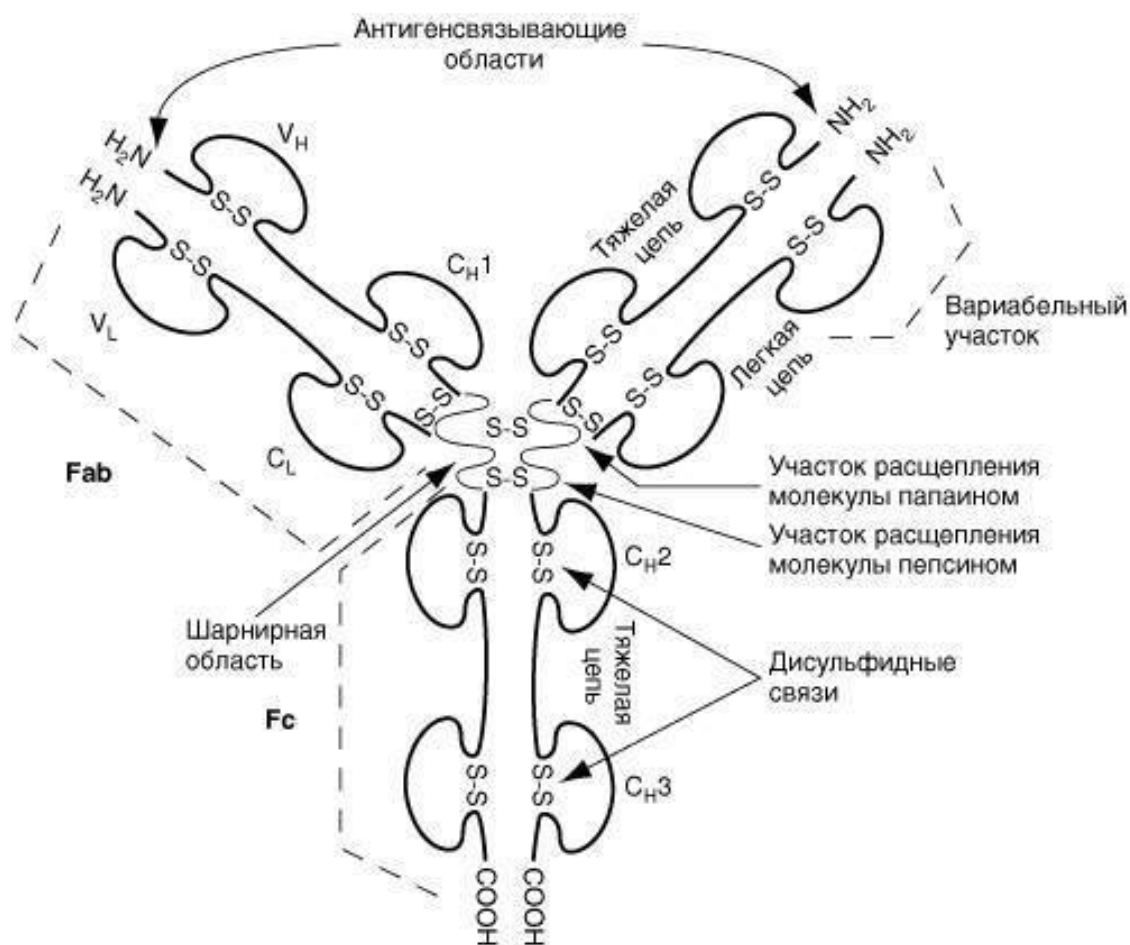
В основе современной теории специфического распознавания антигенов иммунной системой лежат следующие представления.

1. Наличие на поверхности лимфоцитов специфических антигенсвязывающих рецепторов, наличие которых не зависит от того, встречался ли ранее организм с данным антигеном или нет.
2. На одном лимфоците может быть рецептор только одной специфичности.
3. Лимфоциты с рецепторами определенной специфичности составляют клон, т. е. являются потомками одной родительской клетки.
4. Распознавание антигена невозможно без участия макрофагов. Последние осуществляют презентацию (представление) антигена лимфоциту.
6. Распознавание «чужого» происходит в «контексте» распознавания «своего». Иными словами, антигенсвязывающий рецептор Т-лимфоцита распознает на поверхности макрофага молекулярный комплекс, состоящий из собственного антигена гистосовместимости и чужеродного антигена.

Структура антител (иммуноглобулинов)

Иммуноглобулины составляют от 15 до 20% белков плазмы крови.

Структура антител была установлена в 1959 году одновременно Роднейем Портером (Англия, Оксфорд) и Джеральдом Эдельманом (США, Рокфеллеровский университет).



Молекула антитела (Ig G) состоит из двух тяжелых и двух легких полипептидных цепей, соединенных между собой дисульфидными связями.

Константные участки цепей ответственны за другие свойства молекулы иммуноглобулинов. В области C_{H2} и C_{H3} доменов располагаются соответственно **участок фиксации комплемента** и участок, ответственный за **фиксацию антител к клеткам**, например к макрофагам, тучным клеткам, лимфоцитам; C_{H4} обеспечивает **связывание мономеров** в сложные агрегаты.

Ig M (5-10% от общего количества) могут активировать систему комплемента, **первыми синтезируются** организмом новорожденных, их содержание повышается в течение первой недели и к году достигает уровня взрослых;

Ig A (10-15% от общего количества) секретируются в различные жидкости тела и обеспечивают секреторный иммунитет, **синтезируются со 2-3-й недели** новорожденности;

Ig E (0,2% от общего количества) прикрепляются к специфическим рецепторам на поверхности тучных клеток и базофилов и, если они связываются с антигеном, из клеток начинают высвобождаться заключенные в них биологически активные вещества, вызывая аллергические явления;

Ig D (0,2% от общего количества) функционируют в качестве мембранных рецепторов для антигена;

Ig G (75% от общего количества) проявляют разнообразные виды активности, в том числе способность проникать через плацентарный барьер, передаются от матери и сохраняются в организме новорожденного в течение 3-х месяцев, обеспечивая ему естественный пассивный иммунитет; **синтезируются в организме ребенка со 2-3 месяца**

ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Существует своеобразная иерархия органов иммунной системы, в которой можно выделить первичные и вторичные лимфоидные органы. К первым относятся тимус (вилочковая железа) и костный мозг (у птиц еще и фабрициева сумка), ко вторым – лимфатические узлы, селезенка, а также лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (лимфатические фолликулы пищевого и дыхательного трактов: небные миндалины; носоглоточная миндалина; бронхоассоциированная лимфатическая ткань; лимфатическая ткань, ассоциированная с кишечником (GALT), включая аппендикс и пейеровы бляшки).

Указанные органы связаны между собой и с остальными тканями организма с помощью кровеносной системы и лимфатических путей. По ним передвигаются рециркулирующие лимфоциты, за счет которых и осуществляется эта связь.

Костный мозг. Именно в костном мозге из стволовой клетки возникают все форменные элементы крови, в том числе и предшественники различных популяций лимфоцитов, а также макрофагальные клетки. У млекопитающих костный мозг является эквивалентом фабрициевой сумки птиц – здесь созревают В-лимфоциты.

Тимус. Тимус представляет собой орган, **принимающий Т-клетки** и осуществляющий **созревание или отбор** антигенспецифических Т-клеток и осуществляющий **избирательное освобождение** этих клеток на периферию.

На определенных стадиях созревания тимоцитов происходят следующие события:

экспрессия антигенспецифических рецепторов;

появление или отбор клеток, распознающих продукты специфических для тимуса МНС-генов, необходимых для взаимодействия клеток иммунной системы;

появление на клетках достаточного количества рецепторов, отвечающих за доставку лимфоцитов из кровяного русла в организованные лимфоидные ткани;

приобретение Т-клетками способности осуществлять помощь, «убийство» или супрессию.

Зрелый тимус представляет собой эпителиально-лимфоидный орган, состоящий из трех отдельных слоев (наружного и внутреннего коркового и мозгового), каждый из которых содержит лимфоидные клетки одного определенного класса и нелимфоидные клетки, обеспечивающие необходимое микроокружение для созревания лимфоцитов.

Сформировавшиеся тимусные лимфоциты среднего размера движутся по направлению к мозговому слою – на их пути расположены корковые макрофаги, выполняющие функцию разрушителей («могильщиков»). Они участвуют в разрушении и фагоцитозе уже погибших или обреченных на гибель тимусных лимфоцитов.

Итак, из стволовой клетки костного мозга или из пре-Тклетки в тимусе созревают и дифференцируются три популяции Т-клеток:

T_E – Т-эффекторы (киллеры);

T_H – Т-хелперы (помощники);

T_S – Т-супрессоры.

Кроме Т- и В- клеток в периферической крови примерно 10-20% лимфоцитов не несут отличительных маркеров Т- или В-лимфоцитов – **нулевые клетки**.

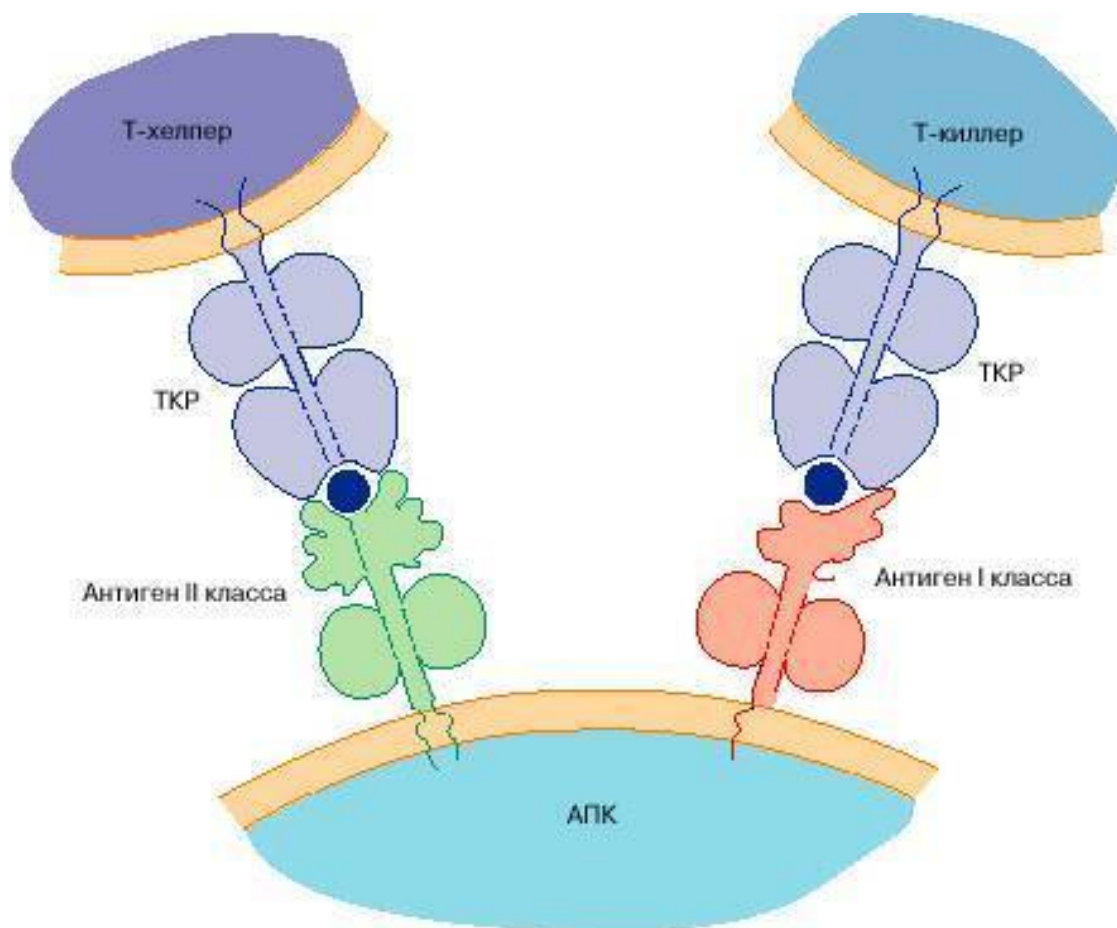
Т-эффекторные клетки или киллеры (цитотоксические Т-клетки) – они лизируют клетки, несущий на своей поверхности те антигены, к которым специфичны данные лимфоциты. Лизис клетки-мишени T_E –лимфоцитами – процесс сложный, проходит в несколько стадий. Первая стадия – распознавание соответствующего антигена и молекул класса I, имеющих на поверхности клетки-мишени. Вторая стадия – программирование для лизиса, T_E -клетка вызывает повреждение клетки-мишени, а затем следует ее лизис. Отдельная T_E -клетка может участвовать в лизисе нескольких клеток по очереди, сама при этом не разрушаясь.

Т-хелперы (to help – помогать) и Т-супрессоры (to suppress – подавлять) выполняют регуляторные функции. Т-хелперы, узнав антиген, стимулируют остальные компоненты иммунной системы, то есть В-клетки и другие Т-клетки, специфичные к данному антигену.

Т-хелперы способны стимулировать В-клетки к пролиферации и дифференцировке в антителообразующие клетки, причем, обнаружено несколько механизмов такого стимулирования:

– прямое взаимодействие T_H -клетки и реагирующей В-клетки.

– путем образования растворимых неспецифических хелперных факторов, часто называемых **лимфокинами**;



Т-супрессоры угнетают иммунный ответ путем регуляции численности хелперных Т-клеток, вовлекаемых в иммунный ответ.

Главный комплекс гистосовместимости (МНС – major histocompatibility complex).

Итак, общепризнано практически всеми учеными, работающими в этой области науки, что Т- и В-клетки узнают антиген в разных обстоятельствах. В-клетки могут реагировать на свободный антиген, а Т-клетки активируются, только если антиген экспонирован на поверхности клетки, которая несет еще и **маркеры иммунологической индивидуальности данного организма**. Это белки, кодирующиеся большой группой генов, называемых **главным комплексом гистосовместимости**, или **МНС**. Белки МНС были открыты в экспериментах по пересадке органов и тканей. У реципиента развивается иммунный ответ на белки МНС донора. Пересадка органов между неродственными индивидуумами чаще всего оканчивается отторжением трансплантата, так как у разных людей экспрессируются разные наборы генов главного комплекса гистосовместимости.

Известны три класса белков главного комплекса гистосовместимости.

Белки МНС класса I найдены на поверхности практически всех клеток.

Белки главного комплекса гистосовместимости класса II, напротив, есть на поверхности только некоторых клеток иммунной системы, таких как В-лимфоциты, макрофаги и специализированные эпителиальные клетки.

Гены, кодирующие белки С₂, С₄, расположены в комплексе МНС и обозначаются как гены класса III. (Обозначенные факторы системы комплемента участвуют в образовании С₃ конвертаз, активирующих последующий каскад реакций).

Отторжение чужой ткани вовсе не основное предназначение белков МНС. Истинная их роль состоит в направлении реакции Т-клеток на антиген. Т-клетки узнают одновременно антиген и белки МНС, находящиеся на поверхности одной клетки. Необходимость двойного стимулирования называется МНС-ограничением.

Цитотоксические Т-клетки (эффекторные клетки, клетки-убийцы) реагируют на антиген вместе с белками МНС класса I, а Т-хелперам требуются белки МНС класса II.

Лимфатические узлы. Лимфатические узлы являются вторым (после кожи и слизистых оболочек) барьером на пути инфекции. Ткани организма дренируются лимфатическими сосудами, по которым лимфа поступает в ворота лимфатического узла.

Т- и В-лимфоциты расположены в лимфатическом узле неравномерно. Покоящиеся В-лимфоциты образуют скопления в кортикальной области. Эти области называются первичными фолликулами. После антигенной стимуляции В-лимфоциты образуют вторичные фолликулы, в которых покоящиеся В-лимфоциты окружают зародышевый центр, содержащий крупные интенсивно пролиферирующие В-лимфобласты, ретикулярные макрофаги и специализированные дендритные клетки. Остальная часть кортикальной области также состоит преимущественно из В-клеток, хотя содержит и диффузно расположенные Т-лимфоциты.

Основная масса Т-лимфоцитов располагается в паракортикальной, или тимусзависимой, области лимфатического узла. При формировании иммунного ответа Т-лимфоциты этой области также превращаются в лимфобласты и активно пролиферируют.

Селезенка. У людей красная пульпа селезенки сохраняет способность к миелопоэзу и реализует ее при некоторых гематологических патологиях. Селезенка является местом распознавания антигена, антигензависимой пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, их активации, а также продукции и секреции специфических антител иммуноглобулинов. Основное отличие селезенки от лимфоузлов состоит в том, что селезенка является местом специфического иммунного ответа на антигены, циркулирующие в крови, а в лимфоузлах разыгрываются процессы специфического иммунного ответа на антигены, попадающие в лимфу. Кроме того, селезенка с ее богатой сетью макрофагов в красной пульпе выполняет функции фильтра крови, удаляющего попадающие туда чужеродные частицы и молекулы, а также составившиеся эритроциты, или эритроциты, нагруженные иммунными комплексами.

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками. Для обозначения этого вида лимфоидной ткани используется сокращение MALT (mucosal- associated lymphoid tissue). MALT представляет собой субэпителиальные скопления лимфоидной ткани, не ограниченной соединительнотканной капсулой. Лимфоидная ткань может располагаться диффузно, представляя собой скопления лимфоцитов, фагоцитов и плазматических клеток в, или быть достаточно хорошо организованной с выраженными фолликулами. У человека это кольцо Вальдейера – Пирогова, состоящее из язычной, небной и глоточных миндалин, групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки) кишечника, а также аппендикс. MALT образует особую систему, в которой циркулируют клетки, синтезирующие IgA и IgE.

КЛЕТКИ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

Макрофаги. Функции макрофагов разнообразны и не исчерпываются потребностями иммунной защиты организма. Впервые на защитную функцию макрофагов указал И. И. Мечников, открывший явление фагоцитоза (Нобелевская премия за 1908 г.). В настоящее время

известна другая фундаментальная роль макрофагов – представление антигенов лимфоцитам. Кроме того, макрофаги являются продуцентами многочисленных медиаторов иммунных реакций (простагландины, интерлейкины).

Из всех клеток, участвующих в реализации иммунного ответа, макрофаг отличается наиболее выраженной полифункциональностью. К важнейшим функциям макрофагов следует отнести фагоцитоз, процессинг антигенов и представление процессированного антигена лимфоцитам, синтез цитокинов и компонентов системы комплемента, а также синтез многих лизосомных ферментов.

Макрофаги образуются в костном мозге из промоноцитов и в форме моноцитов циркулируют в периферической крови. Попадая в различные ткани, они могут терять подвижность, а их морфология может меняться. Тем не менее генетическая программа, ответственная за реализацию их функций, не претерпевает существенных изменений. Так, звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки) печени, помещенные в искусственные условия, могут осуществлять презентацию антигенов Т-клеткам.

Лимфоциты – клетки, ответственные за специфичность действия иммунной системы, а также за сохранение иммунологической памяти. С помощью специализированных популяций лимфоцитов организм способен различать «свое» и «чужое», распознавать чужеродные антигены, продуцировать антитела, а также осуществлять специфически направленные цитотоксические реакции.

Популяция Т-лимфоцитов. Больше 50% лимфоцитов периферической крови и около 90% лимфоцитов грудного протока составляют Т-лимфоциты. На мембране Т-лимфоцитов имеются характерные антигенные маркеры, отличающие эту популяцию от других лимфоидных клеток. Кроме того, Т-лимфоциты несут рецептор для эритроцитов барана (этот рецептор характерен только для Т-клеток человека). Благодаря данному рецептору Т-лимфоциты в смеси с эритроцитами барана образуют характерные фигуры розеток. Это свойство человеческих Т-лимфоцитов используется в лабораторной практике для их идентификации и подсчета.

Популяция Т-лимфоцитов неоднородна, а состоит из нескольких субпопуляций, различающихся как по поверхностным антигенам, так и по функции. Это прежде всего Т-хелперы (индукторы), Т-супрессоры и цитотоксические лимфоциты. Для первых характерен поверхностный маркер CD4, а для двух других – CD8.

Т-хелперы

Эти клетки распознают антиген после его переработки макрофагами и далее, продуцируя определенные клеточные сигналы (цитокины), они участвуют в формировании клеточного ответа (Т-хелперы I типа) или гуморальной реакции (Т-хелперы II типа).

Т-хелперы I типа в ответ на контакт с антигенами продуцируют интерлейкин-2, гамма-интерферон и другие цитокины, посредством которых влияют на функциональную активность макрофагов. Th1-клетки участвуют в реализации реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

Т-хелперы II типа синтезируют интерлейкин-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-10, участвуя в формировании гуморального ответа (антителообразования).

Дифференцировка Т-хелперов-предшественников в Т-хелперы I и II типов идет под влиянием различных цитокинов.

Т-цитотоксические клетки

Цитотоксические Т-лимфоциты реагируют на антиген, захваченный и переработанный соматическими клетками (например, гепатоцитами при вирусном гепатите). После распознавания антигена наивные Т-цитотоксические клетки пролиферируют и образуют клоны антиген-специфических киллеров, которые и поражают клетки-мишени, содержащие данный антиген. Чаще всего это происходит при поражении клеток организма внутриклеточными паразитами

(вирусами гриппа, гепатита, листериями, токсоплазмой и т.д.). Значительна роль этих клеток и в уничтожении опухолевых клеток.

Т-супрессоры

1. Т-супрессорные клетки способны связывать антиген и секретировать факторы, инактивирующие Т-киллеры.

2. Т-супрессоры способны подавлять реакцию гиперчувствительности замедленного типа.

3. Т-супрессоры способны предотвращать пролиферацию антигенспецифических клеток и угнетать секрецию антител В-лимфоцитами.

Необходимо подчеркнуть, что значительной частью ученых на данный момент ставится под сомнение само существование данной субпопуляции Т-лимфоцитов, а супрессорные эффекты в системе иммунитета приписываются сложным и многообразным взаимодействиям цитокинов.

НУЛЕВЫЕ (НИ Т-, НИ В-) ЛИМФОЦИТЫ

В этой гетерогенной группе клеток, не несущих на себе отчетливых признаков Т- или В-лимфоцитов, выделяют подгруппы:

- **НК-клетки (натуральные киллеры).** Основная функция этих лимфоцитов – уничтожать любые аномальные клетки, появившиеся в организме. Разумеется, это, в первую очередь, касается опухолевых клеток, а также клеток, пораженных вирусами. Уничтожение клеток-мишеней НК-клетки осуществляют по механизму лизинга.

- **К-клетки.** Они осуществляют независимый от системы комплемента лизис клеток-мишеней, покрытых малым количеством антител (т.н., антителозависимая клеточная цитотоксичность).

Д-ЛИМФОЦИТЫ. Эти клетки несут на себе маркеры как Т-, так и В-лимфоцитов. Функция их до конца не выяснена. Известно, что их количество возрастает при лимфопролиферативных процессах. Во всех иных случаях их количество постоянно.

Популяция В-лимфоцитов. Характерной особенностью В-лимфоцита является наличие на его поверхности иммуноглобулинового рецептора, а также рецептора к С'3. Эти свойства помогают в идентификации и подсчете количества В-лимфоцитов. Кроме того, на поверхности В-лимфоцитов имеются характерные антигенные маркеры, к которым получены моноклональные антитела (CD 19, CD20, CD22, а также CD21 – зрелые В-клетки и CD23 – плазматические клетки), используемые для идентификации В-лимфоцитов.

Следует отметить тучные клетки и базофилы, играющие важную роль в реакциях воспаления и анафилактических реакциях, а также нейтрофилы, участвующие в неспецифических иммунных реакциях.

Апоптоз.

Этот механизм играет важную роль в реализации разнообразных иммунных реакций, а также лежит в основе патогенеза многих заболеваний, поэтому рассмотрим несколько подробнее проблему апоптоза.

Апоптоз (программированная клеточная гибель, клеточное самоубийство) в отличие от некроза представляет собой физиологический механизм гибели клетки. Некроз, являющийся патологической формой гибели клетки, характеризуется острым нарушением клеточных структур, сопровождающимся быстрым набуханием клетки и лизисом.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.