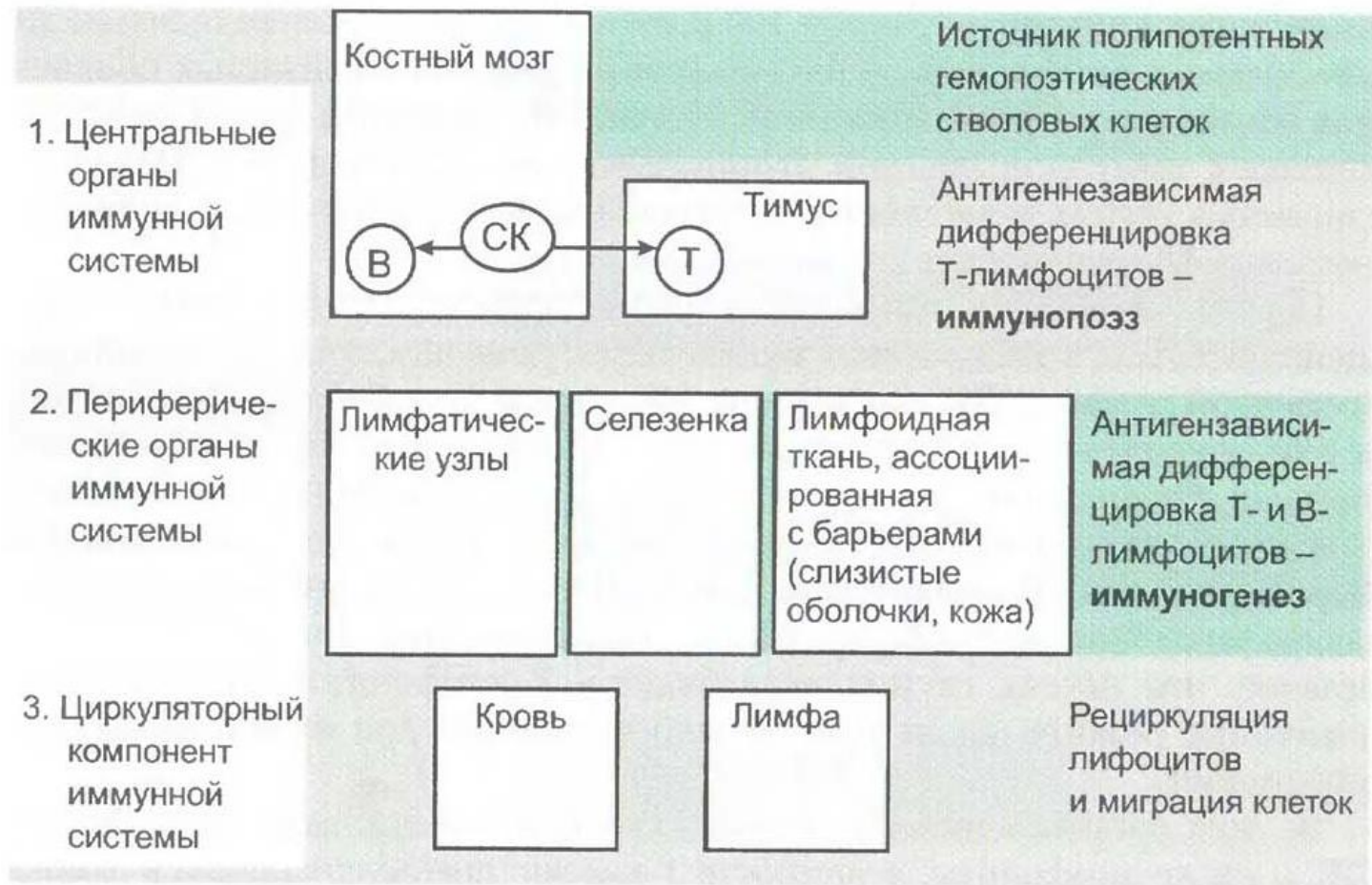


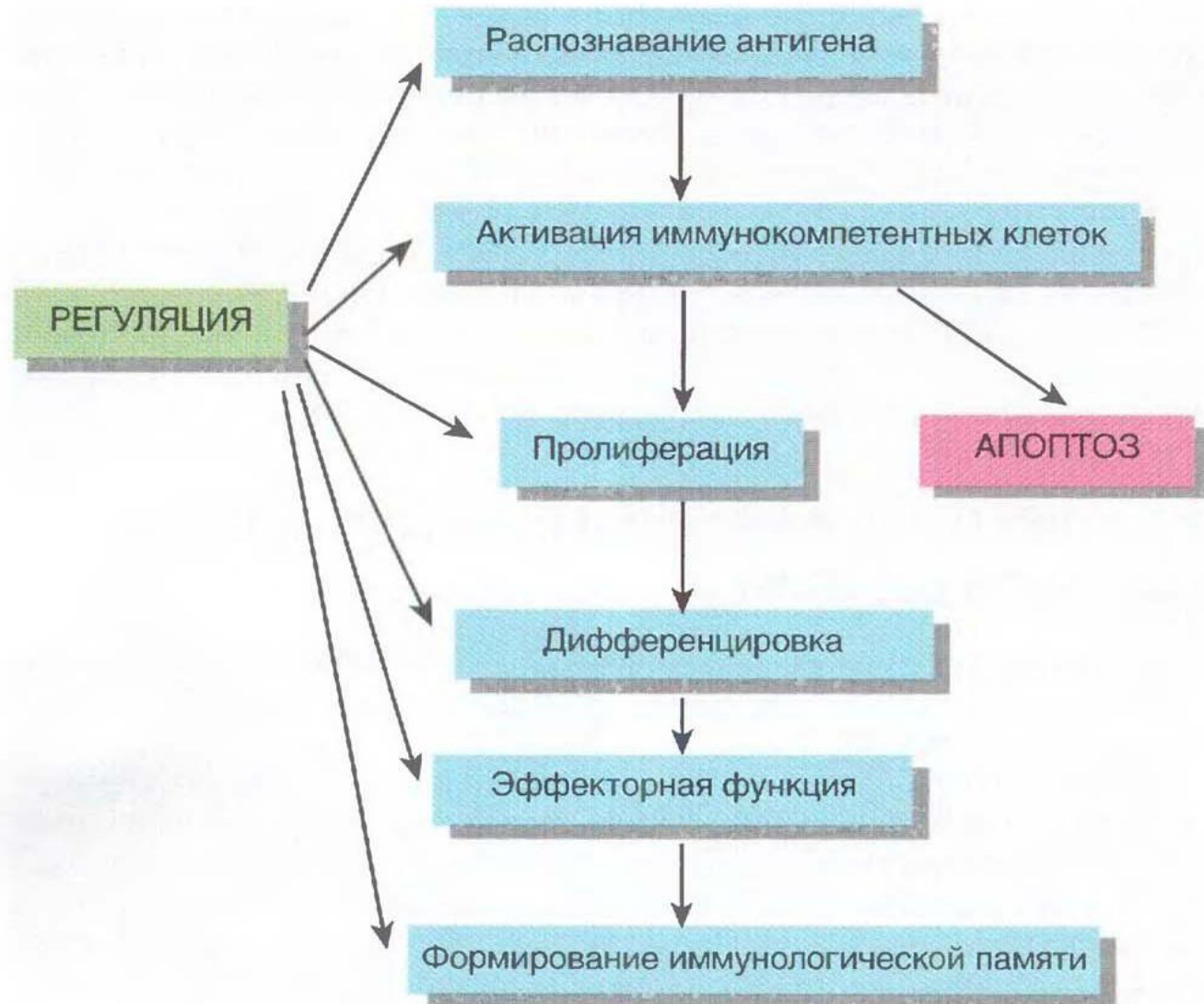


ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК И РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

СТРУКТУРНО – ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ



ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА





ВАРИАНТЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

- ☐ Тимусзависимый иммунный ответ
 - ✓ по гуморальному типу
 - ✓ по клеточному типу
- ☐ Тимуснезависимый иммунный ответ
- ☐ Иммунологическая память
- ☐ Иммунологическая толерантность
- ☐ Аллергия – неадекватная форма ИО



УСЛОВИЯ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВАРИАНТ ИММУННОГО ОТВЕТА

- ☐ природа антигена
- ☐ доза антигена
- ☐ способ поступления антигена
- ☐ природа АПК
- ☐ цитокины, секретируемые АПК
- ☐ популяция клеток – регуляторов (Th1 или Th2)
- ☐ наличие и выраженность апоптоза
- ☐ нейроэндокринная регуляция иммунного ответа
- ☐ генетический контроль иммунного



КЛЕТКИ – УЧАСТНИКИ ИММУННОГО ОТВЕТА ***(МОДЕЛЬ 3 – х КЛЕТОЧНОЙ КООПЕРАЦИИ)***

- ☐ антигенпредставляющая клетка (АПК)
- ☐ Т – хелпер
- ☐ эффекторная клетка



АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ КЛЕТКИ (АПК)

- ❑ захватывают антигены
- ❑ перерабатывают антигены в кислых условиях эндосом и лизосом до антигенных фрагментов – пептидов
- ❑ образуют комплексы этих пептидов с молекулами HLA класса II и/или молекулами HLA класса I



ПРОЦЕССИНГ АНТИГЕНА

- ❑ перемещают этот комплекс на клеточную мембрану и представляют Т-лимфоцитам



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ КЛЕТКИ (АПК)

- ☐ дендритные клетки
- ☐ макрофаги
- ☐ В – лимфоциты



ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ **(“часовые” иммунной системы)**

наиболее эффективны как АПК

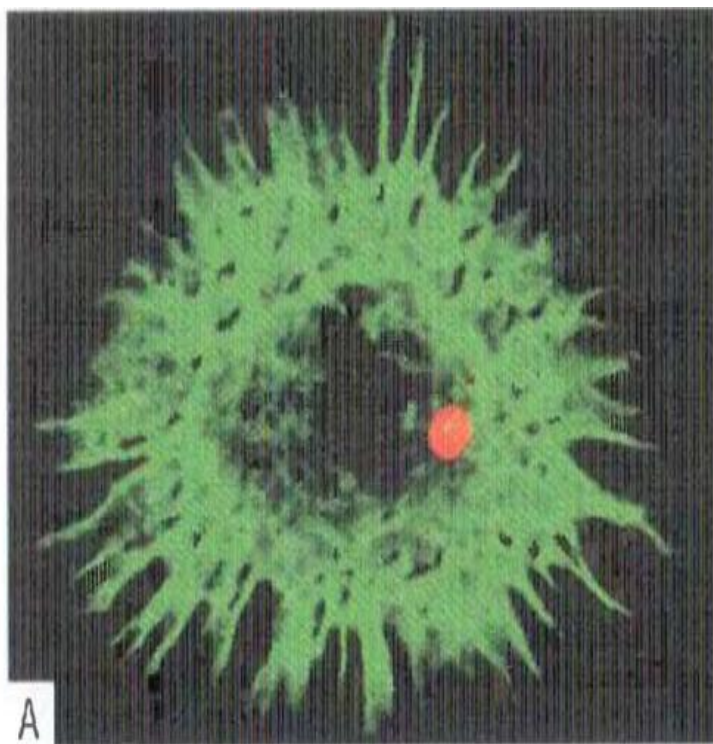
- ☐ **активнее макрофагов в 100 раз**
- ☐ **активнее В – лимфоцитов в 1000 раз**

ЭТО ОБУСЛОВЛЕНО ТЕМ, ЧТО ДК

- экспрессируют высокий уровень молекул HLA класса II
- обладают значительной стимулирующей активностью в отношении Т – хелперов, экспрессируя высокий уровень костимулирующих молекул CD80/86, CD40, цитокинов
- мигрируют в лимфатические узлы

После миграции в лимфоидную ткань одна зрелая ДК, нагруженная антигеном, может вступать в контакт в течение 1 часа с 5000 Т – лимфоцитов.

При таких контактах специфические Т – клетки могут найти ДК, презентующие специфический антиген.



РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ АПК

ПРИЗНАК	ДК	МАКРОФАГ	В - лимфоцит
Характер захвата АГ	путем фагоцитоза, пиноцитоза	путем фагоцитоза, пиноцитоза	через BCR
Миграция в лимфоидную ткань	+	—	В- зависимые зоны периферических органов



НЕПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ АПК

- ☐ **эпителиальные клетки**
- ☐ **эндотелиальные клетки**
- ☐ **фибробласты**
- ☐ **тучные клетки**



ФАЗЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

- ☐ индукторная
- ☐ эффекторная

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА АГ ПО КЛЕТОЧНОМУ ТИПУ

В РОЛИ	ВИД КЛЕТОК
АПК	❖ дендритная клетка ❖ макрофаг
Т- хелперов	T_{h1}
эффекторной клетки	T_k

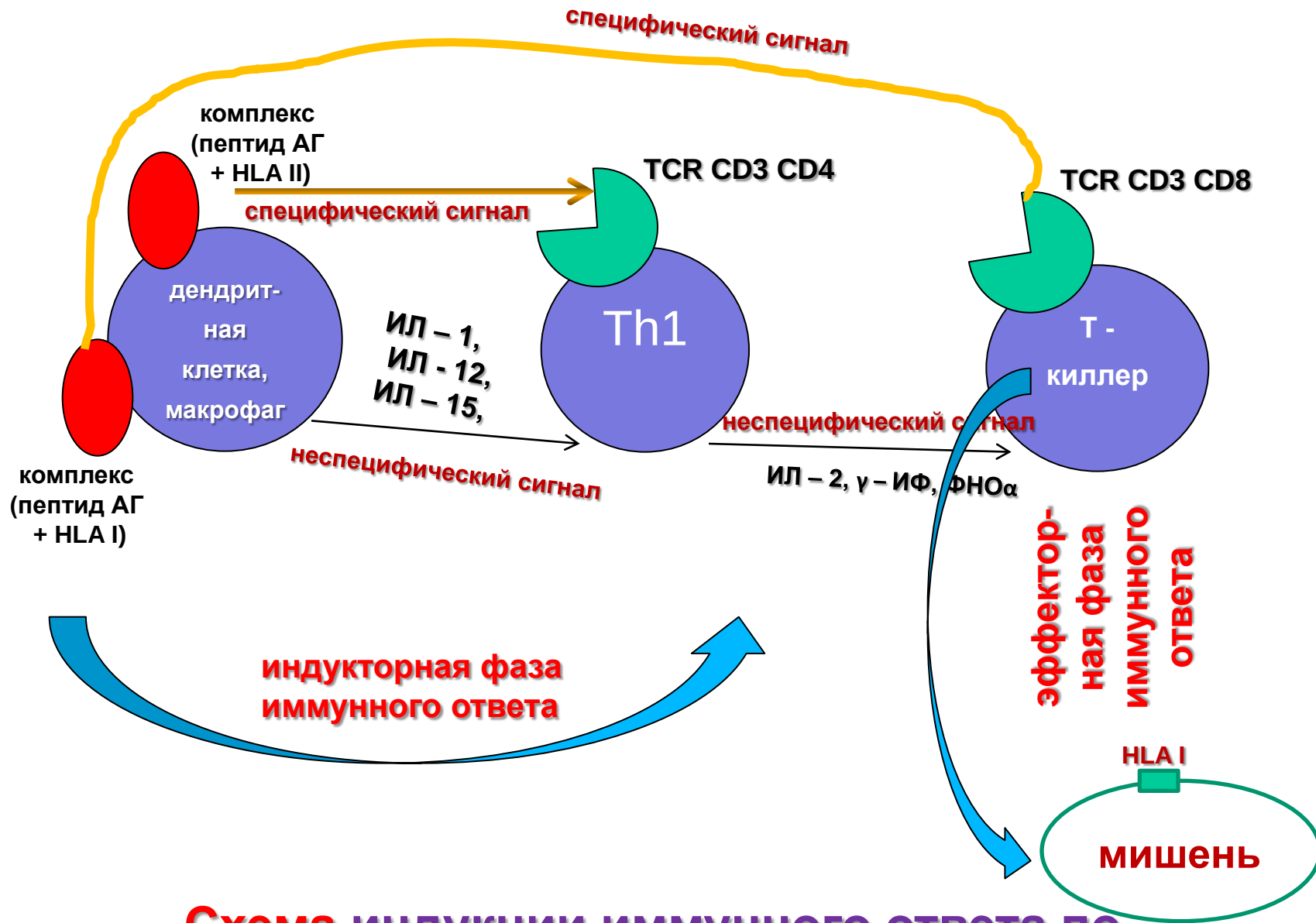
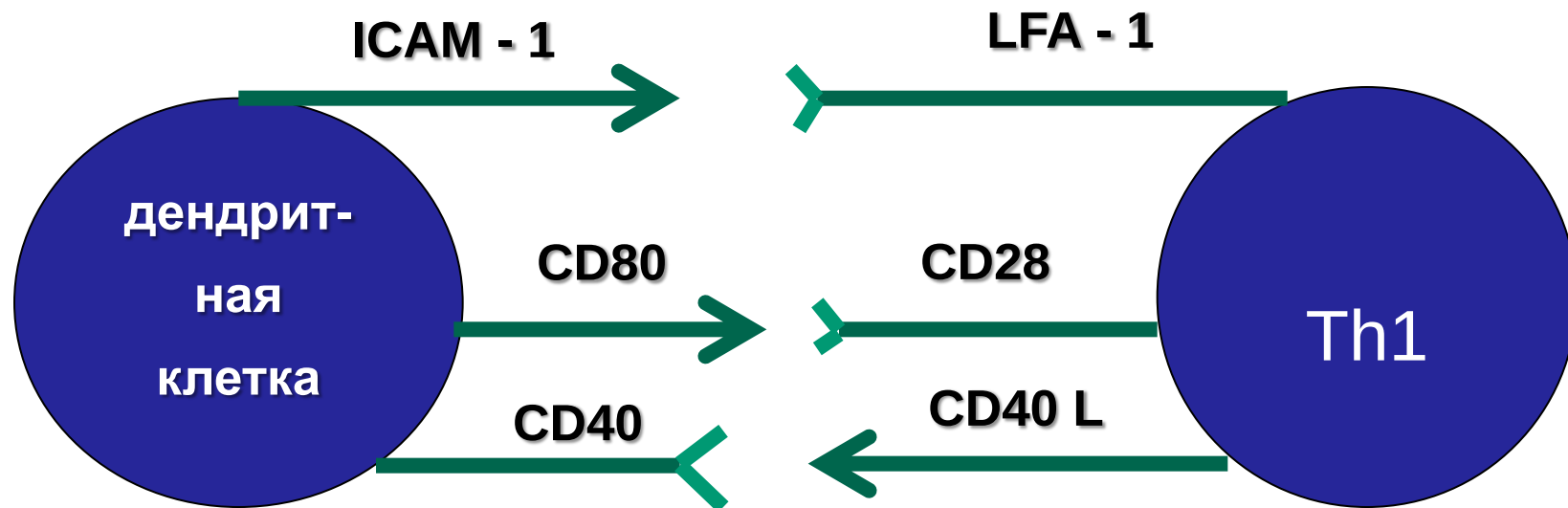


Схема индукции иммунного ответа по клеточному типу

**МОЛЕКУЛЫ - ПАРТНЕРЫ
ПРИ ИММУННОМ ОТВЕТЕ НА АГ
ПО КЛЕТОЧНОМУ ТИПУ**

МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ	МОЛЕКУЛЫ АКТИВАЦИИ
ICAM – I LFA - I	❖ CD 80 – CD 28 ❖ CD 40 – CD 40 L



СХЕМА

**индукции иммунного ответа по клеточному типу
с участием молекул партнеров
(костимулирующие сигналы)**

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА АГ ПО ГУМОРАЛЬНОМУ ТИПУ

В РОЛИ	ВИД КЛЕТОК
АПК	❖ дендритная клетка ❖ В - лимфоцит ❖ макрофаг
Т- хелперов	Th ₂
эффекторной клетки	B ₂ лимфоцит

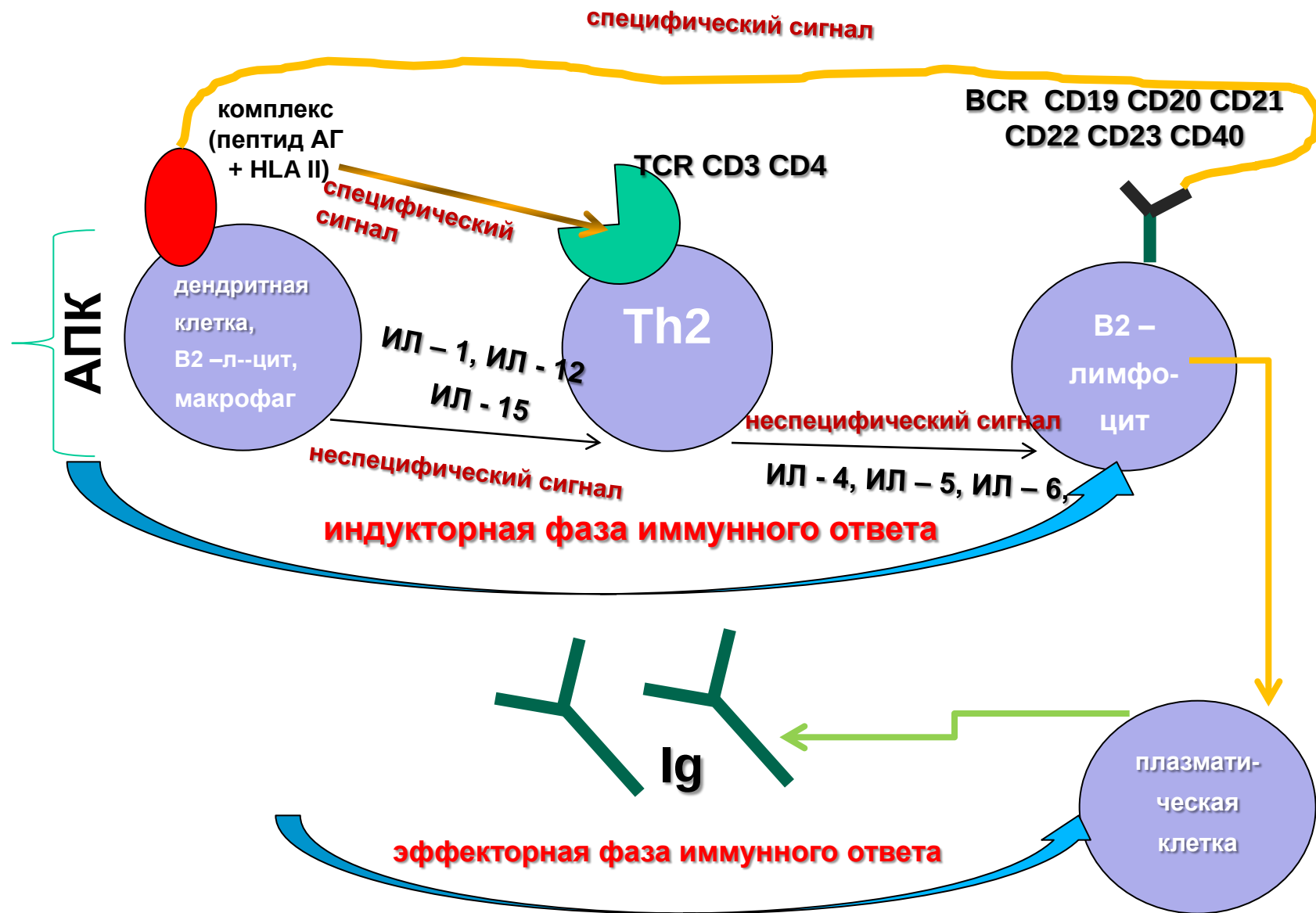
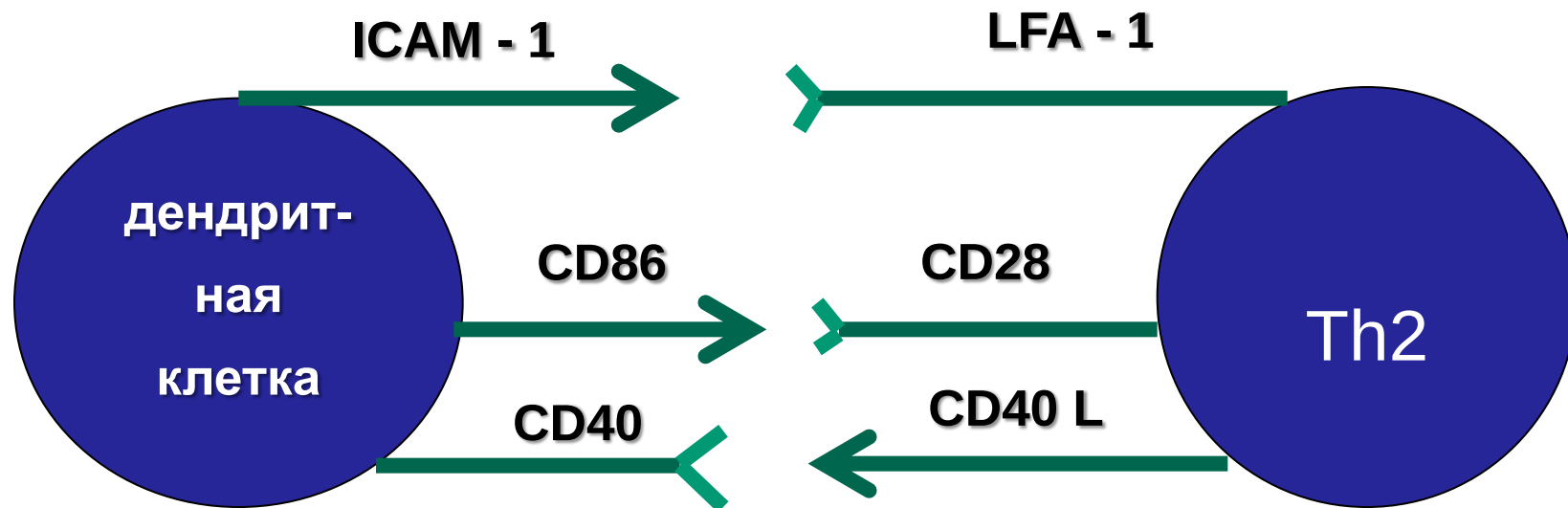


Схема индукции иммунного ответа по гуморальному типу

**МОЛЕКУЛЫ - ПАРТНЕРЫ
ПРИ ИММУННОМ ОТВЕТЕ НА АГ
ПО ГУМОРАЛЬНОМУ ТИПУ**

МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ	МОЛЕКУЛЫ АКТИВАЦИИ
ICAM – I LFA - I	❖ CD 86 – CD 28 ❖ CD 40 – CD 40 L



СХЕМА

**индукции иммунного ответа по гуморальному
типу с участием молекул партнеров
(костимулирующие сигналы)**

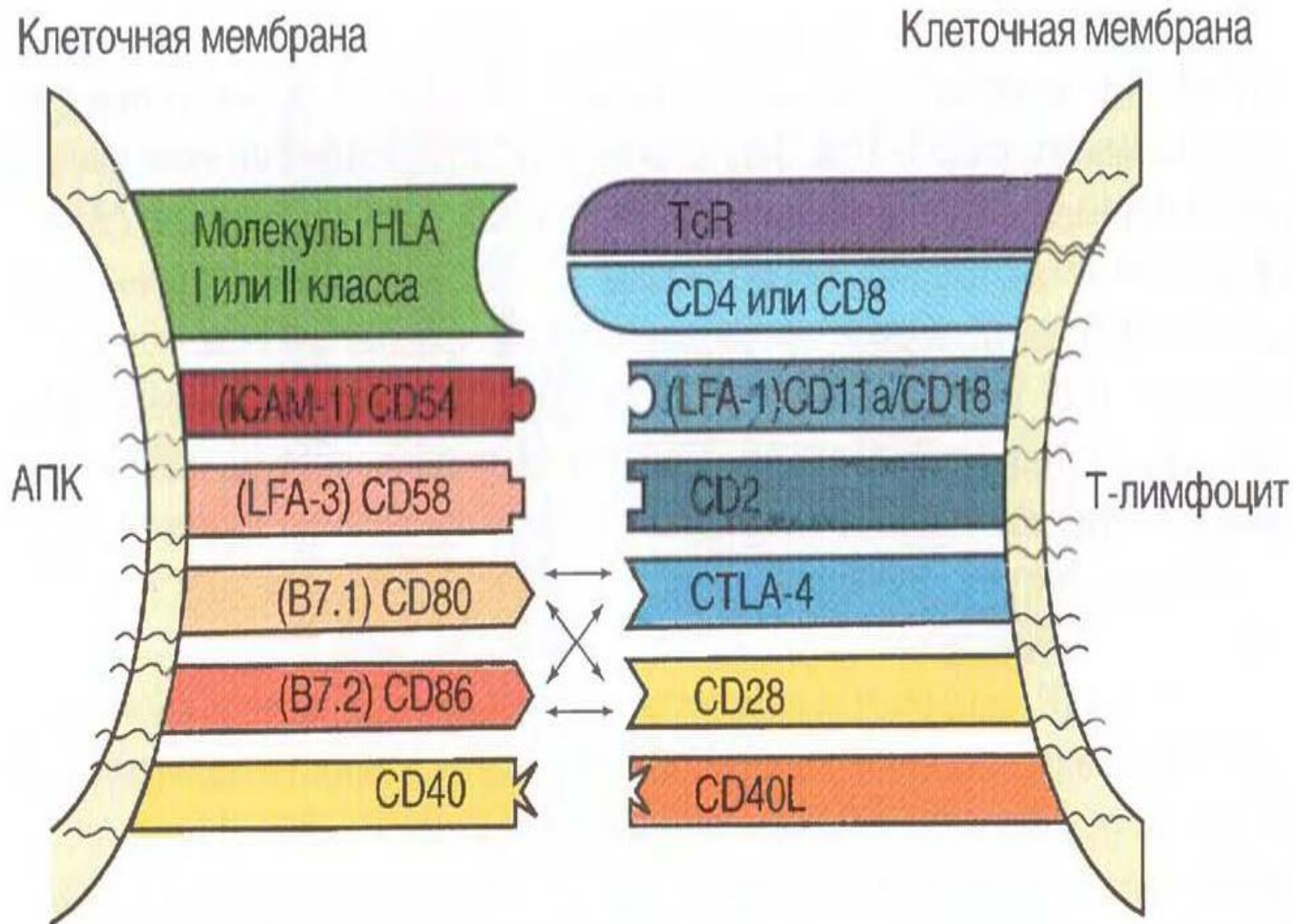


Рис. 3-17. Молекулы, участвующие во взаимодействии Т-лимфоцита и антигенпрезентирующей клетки (иммунологический синапс).

- **адгезивные взаимодействия** [CD2/CD58, LFA-1(CD11a/CD18)/ICAM-1(CD54)], обеспечивающие тесный и стабильный контакт между АПК и Т-лимфоцитом. Эти контакты не участвуют в костимуляции, но повышают эффективность других сигналов взаимодействующих клеток;
- **корцепторные взаимодействия** (CD28/CTLA-4 и CD80/86). Т-лимфоцит получает сигнал от АПК, опосредованный молекулами CD80 и CD86, которые взаимодействуют с молекулой CD28, постоянно экспрессируемой на Т-хелперах. Сигнал запускает активацию Т-клетки. При максимальной активации Т-клетка начинает экспрессировать молекулу CTLA-4 (CD152), оказывающую ингибирующую функцию. При отсутствии костимулирующих сигналов развивается анергия Т-лимфоцитов;
- **взаимодействие CD40/CD40L** играет важную роль в кооперации В-лимфоцитов и Т-хелперов. Молекула CD40 постоянно экспрессиро-



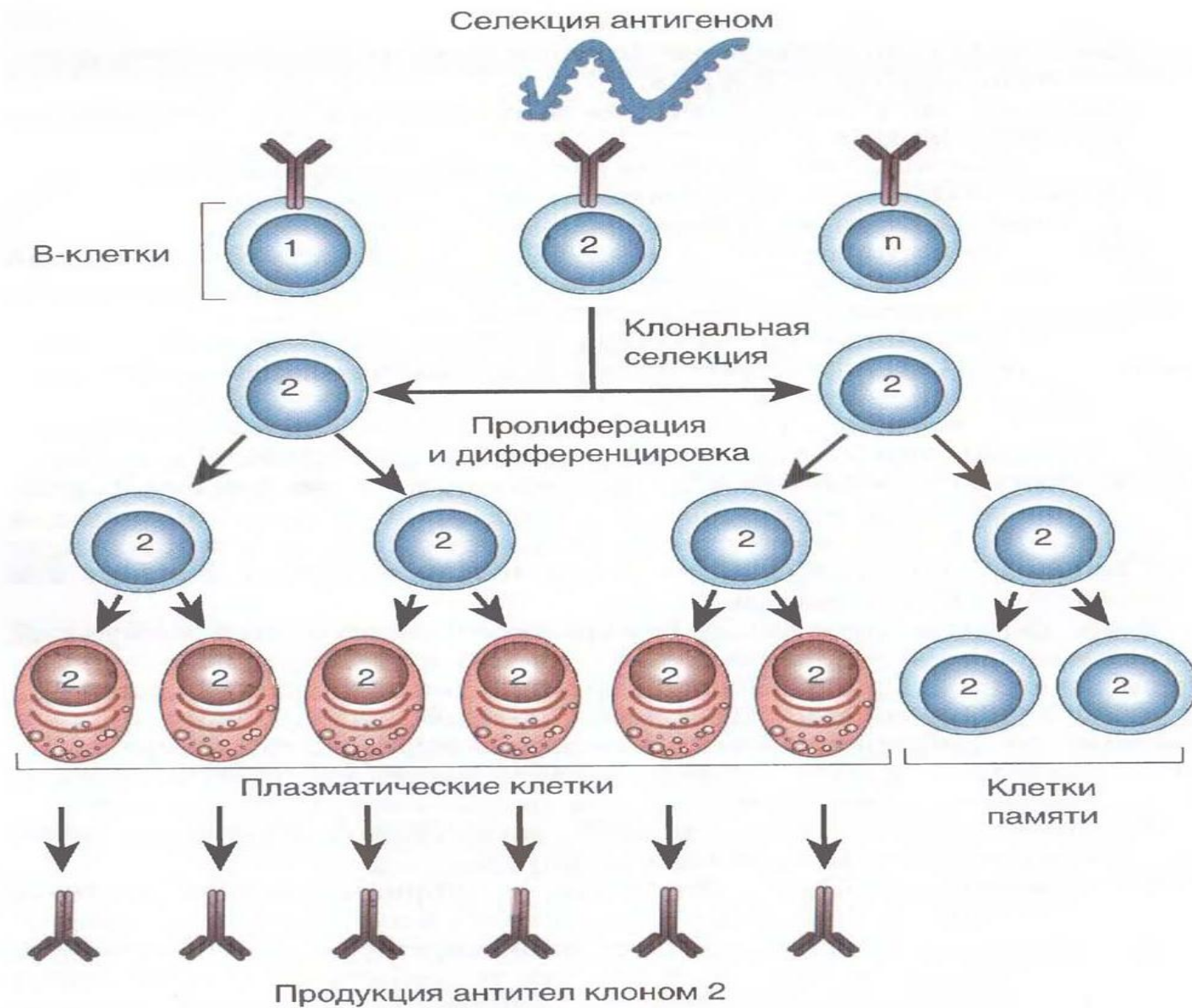
ТИМУСНЕЗАВИСИМЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

- ☐ гуморальный иммунный ответ на тимуснезависимые АГ
- ☐ связан с В1- лимфоцитами
- ☐ происходит без АПК и Th2
- ☐ образуется только IgM
- ☐ отсутствует феномен иммунологической памяти



ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ

- ☐ связана с Т- и В- лимфоцитами памяти, имеющими рецептор к однажды попавшему АГ
- ☐ Т- и В- лимфоциты памяти долгоживущие (15-20 лет)
- ☐ Т-лимфоциты памяти – это Т-киллеры/цитотоксические лимфоциты
- ☐ В- лимфоциты памяти – это В2-лимфоциты
- ☐ сразу возникает эффекторная фаза ИО
- ☐ в процессе пролиферации и дифференцировки лимфоцитов клоны лимфоцитов продолжают деление, лимфоциты же памяти совершив одно деление, выходят в циркуляцию и “ищут” однажды попавший АГ (это отражено на следующем слайде)





Толерантность

Отсутствие иммунного ответа

Иммунная ареактивность

Специфическое

подавление иммунного ответа

на какой – либо антиген

Виды толерантности





Способы индукции толерантности

- ❖ лекарственноиндуцированная толерантность
- ❖ введение АЛС
- ❖ низкодозовая толерантность
- ❖ высокодозовая толерантность
- ❖ дозированное облучение лимфоидных органов или тканей

Лекарственноиндуцированная толерантность

Иммунодепрессанты

➤ цитостатики



6 – меркаптопурин

имурен

метотрексат

антиметаболиты

белкового синтеза

блокируют размножение

клеток



➤ **Стероиды**

подавляют синтез ДНК, РНК

подавляют синтез белков

**обладают
эффектом**

митостатическим

➤ **Циклоспорин А**

**нарушает передачу сигнала от
рецептора Т – лимфоцита к
генам цитокинов,
координирующих иммунный
ответ**



Лекарственноиндуцированная толерантность используется

- ❑ при аутоиммунной патологии
- ❑ у реципиентов с трансплантированными органами



**формируется пассивная
поливалентная толерантность
(ко многим АГ)**

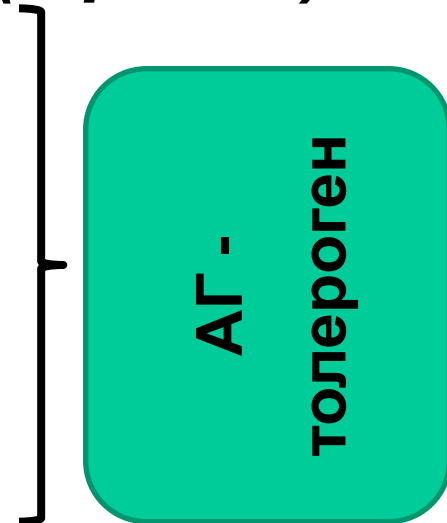
Введение АЛС

- использование антилимфоцитарной сыворотки (АЛС), содержащей АТ против маркера Т-лимфоцитов CD_3 (анти CD_3 сыворотка) с целью снятия реакции острого отторжения трансплантата
- сопровождается подавлением клеточного звена иммунитета (инактивация T_k)
- формируется пассивная толерантность

Низкодозовая толерантность

Условия для ее возникновения (триада)

- ❖ АГ с низкой молекулярной массой
- ❖ частое введение этого АГ
- ❖ введение этого АГ малыми дозами



формируется активная
толерантность



Практическое использование низкодозовой толерантности

**При лечении больных аллергией –
специфическая иммунная гипосенсибилизация
(СИТ)**

- ❖ вводятся низкие дозы того АГ (аллергена),
который вызывает заболевание**
- ❖ при элиминации АГ (аллергена) из организма
эффект толерантности исчезает**



Высокодозовая толерантность

**возникает при попадании в организм
больших доз антигена
(иммунологический паралич)**

ПРИМЕРЫ

- **массивная инвазия инфекционным агентом
(вирусемия, бактериемия)**

молниеносная форма

течения инфекции

с летальным исходом

- 
- трансплантация особо крупных органов – комплекса “сердце – легкие”, печень



снижение дозы иммунодепрессантов

- феномен отсутствия иммунной реакции на “свое”

Дозированное облучение (радиотерапия)

лимфоидных органов или тканей

- облучение лимфоузлов
- экстракорпоральное облучение лимфоцитов
(предварительно выделенных из крови человека)



толерантность ко многим АГ	требуется поддерживающих доз радиотерапии
----------------------------------	---



Эффект толерантности обратим

отмена или “срыв” толерантности может быть:

- ✓ **СПОНТАННЫМ**
- ✓ **ИНДУЦИРОВАННЫМ**

Способы индуцированной отмены толерантности

- ❖ отмена иммунодепрессивной терапии
- ❖ отмена радиотерапии
- ❖ удаление из организма АГ (толерогена)
- ❖ введение в организм другого АГ, сходного по структуре с толерогеном



перекрестная иммунная реакция

- ❖ введение Лф от донора, предварительно иммунизированных данным АГ (толерогеном)
- ❖ угнетение активности лимфоцитов, выполняющих супрессорную функцию (ЕРК, Th3)



СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ИММУНИТЕТА

❖ клонально — селекционная
теория Бернета

❖ сетевая теория Ерне (Йрне)



Клонально – селекционная теория Бернета

- 1. Все лимфоциты клонированы**
- 2. Каждый клон лимфоцитов имеет рецептор только к данному АГ**
- 3. Объясняет феномен иммунологической толерантности**



Сетевая теория Ерне (Йрне)

1. Клоны лимфоцитов связаны сетью
2. В этой сети каждый предыдущий клон активирует последующий
3. Каждый последующий клон инактивирует предыдущий



**Благодарю
за
внимание!**