

ПРИДНЕСТРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. Т.Г. ШЕВЧЕНКО

Медицинский факультет
Кафедра анатомии и общей патологии

Гистоморфология

иммуногенеза

Учебно-методическое пособие

Тирасполь, 2021г.

УДК 575(075.8)

ББК Е074,6я73

Г 51

Составители:

С.Н. Андрус ассистент каф. анатомии и общей патологии
медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко

Т. А. Чепендюк канд. мед. наук, доц. каф. анатомии и общей
патологии медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко

Е.Е. Пищенко. ассистент каф. анатомии и общей патологии
медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко

А.С. Кокул. ассистент каф. анатомии и общей патологии
медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко

Рецензенты:

Власов В. В. — к. б. н., доцент кафедры биологии и физиологии человека
медицинского факультета

Чернышов А.С. Врач – патологоанатом, высшая врачебная категория

ГУ РКБ ЦПАО г. Тирасполь

Гистоморфология иммуногенеза учебно-методическое пособие к
практическим занятиям для студентов II курса по специальности «Лечебное
дело»/Сост.: С.Н. Андрус, Е.Е. Пищенко, А. С. Кокул, Т. А. Чепендюк - Тирасполь
2021. - 72 стр. (в обл.)

*Учебно-методическое пособие предназначено для подготовки к лабораторным
занятиям студентов II курса медицинского факультета по специальности «Лечебное
дело», «педиатрия». Представленное пособие включает:*

1. *Теоретические вопросы.*
2. *Терминологию, определения, основные принципы классификаций.*
3. *Тесты и ситуационные задачи для самоподготовки студентов.*
4. *Перечень вопросов для промежуточных и рубежного контроля.*

*Данное учебно-методическое пособие способствует лучшему усвоению
теоретических знаний и практических навыков при изучении дисциплины, а
также позволяет унифицировать требования при подготовке студентов к
лабораторным занятиям и рубежному контролю.*

ДК 575(075.8)

ББК Е074,6я73

Г 51

Рекомендовано Научно-методическим советом ПГУ им. Т.Г. Шевченко

© С.Н. Андрус , Т.А. Чепендюк, Е.Е. Пищенко, А. С. Кокул

Составление, 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Список некоторых сокращений.....	5
Знать. Уметь. Владеть.....	6
1. Тема 6. Основные этапы иммуногенеза. Закономерности иммуногенеза. Морфофункциональная характеристика центральных и периферических органов иммунной системы.....	7
2. Тема 7. Теории иммунитета. Эволюция иммунитета. Рабочие механизмы иммунитета. Реакция гиперчувствительности.....	28
3. Тема 8. Иммунный статус. Иммунологическая толерантность. Иммунологическая память. Трансплантационный иммунитет.....	37
Контрольные вопросы по разделу «Иммуногенез».....	59
Приложение 1. Тесты для самоподготовки.....	61
Приложение 2. Ситуационные задачи.....	66
Список литературы.....	70

ВВЕДЕНИЕ

Учебно-методическое пособие предназначено для подготовки к практическим занятиям студентов II курса медицинского факультета по специальности «Лечебное дело». При составлении использовались современные литературные данные. В нем изложены основные ЗУНы необходимые при изучении вопросов гемопоэза, а также морфофункциональной характеристики и методов исследования форменных элементов крови. Одновременно в учебно-методическом пособии приведены классификационные принципы, даны определения, терминология, а также перечень тестов и ситуационных задач для самоподготовки студентов.

Целью данного учебно-методического пособия является повышение уровня теоретических знаний с формированием алгоритма практических навыков и умений.

Содержание пособия соответствует требованиям действующей учебной программы и направлено на практическое использование материалов, содержащихся в учебниках.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КМ- костный мозг

КОЕ- колониеобразующая единица

СКК- стволовая клетка крови

НС- нервная система

ЦНС- центральная нервная система

АКТГ- адренкортикотропный гормон

СТГ- соматотропный гормон

ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

ГЗТ- гиперчувствительность замедленного типа

ГНТ- гиперчувствительность немедленного типа

ТКР- Т-клеточные рецепторы

IG (G,A,M,D,E) – иммуноглобулин (G,A,M,D,E)

Ат- антитело

Аг- антиген

МНС- от английских слов major histocompatibility complex –
главный комплекс гистосовместимости

В результате изучения учебных вопросов занятий студенты должны:

Знать:

- медицинскую международную латинскую терминологию в объеме данных тем;
- источники и развитие кроветворных клеток для понимания наиболее часто встречающихся аномалий и пороков развития органов кроветворения;
- общий план и общие закономерности строения кроветворных клеток;
- основные морфофункциональные особенности клеток микроокружения.

Уметь:

- идентифицировать кроветворные клетки, на микроскопическом уровне;
- оценивать морфологическое состояние различных клеточных, тканевых и органных структур;
- узнавать структуры и органы кроветворения и иммунологической защиты при микроскопии «слепых» гистологических препаратов;
- пользоваться научной литературой при подготовке к занятиям, в написании рефератов и подготовке презентаций;
- анализировать информацию, полученную с помощью методов светооптической микроскопии.

Владеть:

- навыками микрокопирования гистологических препаратов;
- анализом гистологических структур в препаратах;
- гистофизиологической оценкой состояния различных клеточных, тканевых и органных структур; навыками работы с научной литературой и умением использовать их.

Тема 6: Основные этапы иммуногенеза. Закономерности иммуногенеза. Морфофункциональная характеристика центральных и периферических органов иммунной системы.

Основная функция иммунной системы - защита от всего генетически чужеродного - основана на ее способности распознавать «свое» и «чужое». Действие иммунной системы направлено не только на чужеродное, поступающее извне, например, на микробов, но и на собственные измененные клетки. Нарушение функций иммунной системы приводит к разным заболеваниям - от крапивницы и аллергического ринита до ревматоидного артрита и злокачественных новообразований.

Лимфоциты на ранних этапах кроветворения образуются в желточном мешке. Затем, на 4-5-й неделе внутриутробного развития, их основным источником становится печень, а еще позже - костный мозг. В-лимфоциты проходят антигеннезависимую дифференцировку в костном мозге. Здесь на их поверхности появляются IgM. Затем они покидают костный мозг и заселяют периферические органы иммунной системы. Контакт с антигеном стимулирует антигензависимую дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, способные к выработке антител. Плазматические клетки плода начинают секретировать IgM примерно на 10-й, IgG - на 12-й и IgA - на 30-й неделе внутриутробного развития. У новорожденного антитела представлены в основном материнскими IgG, IgM и IgA, если не было внутриутробной инфекции, незначительны. Предшественники Т-лимфоцитов на 6-8-й неделе внутриутробного развития заселяют тимус, где происходят рост, антигеннезависимая дифференцировка и гибель Т-лимфоцитов, направленных против собственных антигенов. Активность этих процессов возрастает, становясь максимальной в период полового созревания. Фагоциты так же, как и лимфоциты, на ранних этапах кроветворения образуются в желточном

мешке. У двухмесячного плода их немного, и представлены они в основном миелоцитами и макрофагами соединительной ткани. На 4-5-м месяце внутриутробного развития в селезенке и лимфоузлах появляются моноциты, количество которых впоследствии возрастает. Нейтрофилы новорожденных, родившихся в срок, проявляют нормальную фагоцитарную активность, нейтрофилы недоношенных фагоцитируют слабее. Способность нейтрофилов и моноцитов новорожденных к хемотаксису выражена слабее, чем у взрослых.

Начало синтеза компонентов комплемента во внутриутробном периоде по времени почти совпадает с началом синтеза иммуноглобулинов. Компоненты комплемента не проникают через плаценту, поэтому их концентрация в крови новорожденного невелика.

Иммунная система новорожденных

Содержание Т-клеток в крови новорожденных близко к их содержанию у взрослых. В то же время реакция на бактериальные антигены у новорожденных снижена и достигает нормы только к 6-12 месяцу постнатального развития. Это связано с особенностями продукции цитокинов у новорожденных, в частности со сниженным уровнем продукции некоторых интерлейкинов и интерферонов.

Количество В-клеток у новорожденных также близко к их содержанию у взрослых. Однако число антителопродуцирующих клеток значительно снижено. Так, в пуповинной крови новорожденных отсутствуют продуценты IgG на фоне пониженного содержания IgM- и IgA-продуцирующих клеток. К концу первого месяца жизни новорожденного количество IgM-положительных клеток достигает уровня, характерного для взрослых, хотя количество IgG- и IgA-продуцирующих клеток остается пониженным. Недостаток собственных иммуноглобулинов у новорожденных компенсируется антителами матери, поступающими в организм младенца через плаценту.

Таким образом, принципиальным моментом является тот факт, что в эмбриональном периоде закономерно не происходит синтеза иммуноглобулинов, а гуморальная защита осуществляется только за счет IgG матери. Однако иногда рождаются новорожденные со следами других иммуноглобулинов, что может свидетельствовать о возможной инфицированности плода или о раннем созревании иммунной системы. Органы ИС подразделяются на центральные и периферические, а также выделяют забарьерные органы, куда запрещен доступ иммунокомпетентных клеток (ЦНС, семенники, глаза, паренхима тимуса и при беременности – плод) и внутрибарьерные (кожа).

Во внутриутробном периоде можно выделить критический этап развития органов иммунной системы с 8 до 12 недели, когда происходит дифференцировка органов и клеток иммунной системы.

Дети с первых дней жизни все больше и больше соприкасаются с внешней средой во всем ее разнообразии, а обменные процессы у них протекают с высокой активностью. В дыхательные пути поступает воздух, в котором могут быть посторонние частицы. Пищевые антигены, а вместе с ними и другие чужеродные вещества, и патогенные микроорганизмы воздействуют на слизистую оболочку органов пищеварения. Требуется защита и от появляющихся в самом организме и становящихся чужеродными продуктов жизнедеятельности. Естественно, что в детском организме очень рано формируются механизмы защиты от всего генетически чужеродного. В связи с этим после рождения человека выделяют несколько критических периодов в развитии иммунной системы.

Первым критическим периодом является период новорожденности, так как организм встречается с огромным количеством антигенов. При этом недостаток собственных иммуноглобулинов

компенсируется антителами матери, поступающими в организм младенца.

Второй критический период от 3 до 6 месяцев, когда наблюдается ослабление пассивного иммунитета. В этот период дети проходят интенсивную вакцинацию.

Третий критический период - 2 - ой год жизни. В это время значительно расширяются контакты ребенка, так как они начинают свободно перемещаться и употреблять более разнообразную пищу. Таким образом, количество лимфоидных узелков возрастает. Так, в небных миндалинах детей в возрасте до 3 лет число узелков, по сравнению с таковым у новорожденных, увеличивается в 29 раз, в глоточной миндалине - в 8 раз. В стенках тонкой кишки количество лимфоидных узелков за 2 - 3 года жизни ребенка возрастает в 14 раз, аппендикса - в 3 раза, мочевого пузыря - в 10 раз.

Четвертый критический период - 4 - 6- й годы жизни. В этом возрасте система местного иммунитета у большинства детей завершает свое развитие.

Пятый критический период - подростковый возраст. Повышение секреции половых гормонов ведет к подавлению клеточного звена иммунитета и стимуляции гуморального иммунитета.

Начиная приблизительно с юношеского возраста, в лимфатических узлах наблюдается разрастание соединительной ткани, в узлах появляется жировая ткань, а количество паренхимы коркового и мозгового вещества уменьшается. По мере инволюционных изменений в лимфатических узлах исчезают или заметно уменьшаются в количестве лимфоидные узелки с центрами размножения.

Шестой критический период - старческий и пожилой возраст. С возрастом наблюдается подавление иммунитета, хотя абсолютное

количество Т - и В- клеток не снижается, а изменяется их функциональная активность. Это приводит к типичным болезням пожилого возраста, к таким как неопластические поражения и аутоиммунные расстройства.

В пожилом, старческом возрасте лимфоидные узелки исчезают вообще. В некоторых лимфатических узлах их лимфоидная паренхима остается в виде участков вблизи ворот узла или возле его капсулы. Из-за разрастания соединительной ткани наиболее мелкие лимфатические узлы становятся непроходимыми для лимфы и выключаются из лимфатического русла. Средние и крупные лимфатические узлы, если они лежат рядом, срастаются друг с другом и ко второй половине постнатального периода образуют крупные узлы лентовидной и сегментарной формы, которые на гистологических срезах имеют дольчатое строение. Таким образом, у людей в зрелом и особенно пожилом и старческом возрасте уменьшается количество лимфатических узлов в регионарных группах, в то же время встречается много узлов крупных размеров.

Эволюция иммунных механизмов

Защитные механизмы, направленные на распознавание и обезвреживание возбудителей, существуют даже у прокариота: например, ряд бактерий обладает ферментными системами, которые предотвращают заражение бактерии вирусом. Другие базовые иммунные механизмы развились в процессе эволюции у древних эукариот и сохранились у их современных потомков, в том числе у растений и животных. К таким механизмам относятся антимикробные пептиды, дефензины, рецепторы распознавания специфических последовательностей и система комплемента.

Короткие фрагменты РНК, которые избирательно синтезируются только в клетках половых органов (открыты в 2000-х годах), способны

подавлять активность транспозонов (могут вызывать мутации при перемещении по геному) и передаются по материнской линии потомству. Потомство дрозофил получает в комплекте с ДНК такой молекулярный переключатель, который подавляет активность вредных генетических элементов.

Более сложные механизмы развились относительно недавно, в ходе эволюции позвоночных.

Иммунная система у позвоночных (например, у человека) состоит из множества видов белков, клеток, органов и тканей, взаимодействия между которыми сложны и динамичны. Благодаря такой усовершенствованной иммунной реакции система позвоночных со временем приспосабливается, и распознавание конкретных чужеродных веществ или клеток становится более эффективным. В процессе адаптации создаётся иммунологическая память, которая позволяет ещё более эффективно защищать организм при следующей встрече с этими возбудителями. Такой вид приобретённого иммунитета лежит в основе методик вакцинации.

У теплокровных сохранение гомеостаза уже обеспечивается двумя иммунными механизмами (разными по времени эволюционного появления): температура (общее воздействие) и антитела (избирательное воздействие).

Органы иммунной системы.

Иммунная система представлена совокупностью органов и тканей, среди которых принято выделять центральные, где происходит созревание лимфоцитов, и периферические, где находятся зрелые лимфоциты.

1.К центральным органам иммунной системы относятся тимус и костный мозг, во внутриутробном периоде — также печень.

1. Костный мозг.

Костный мозг является одновременно органом кроветворения и центральным органом иммунной системы.

Макроанатомия:

Масса: 2,5-3 кг представлен миелоидной тканью

Выделяют 2 вида костного мозга:

1. Красный костный мозг располагается в ячейках губчатого вещества плоских и коротких костей и эпифизах трубчатых костей (Рис.1).

2. жёлтый костный мозг располагается в костномозговых полостях диафизов длинных трубчатых костей.

У новорожденных – костный мозг занимает все костномозговые полости, после 4-5 лет и до 25 лет

красный костный мозг в диафизах трубчатых костей замещается жёлтым. У взрослых людей 50 % составляет красный костный мозг, и столько же жёлтый.

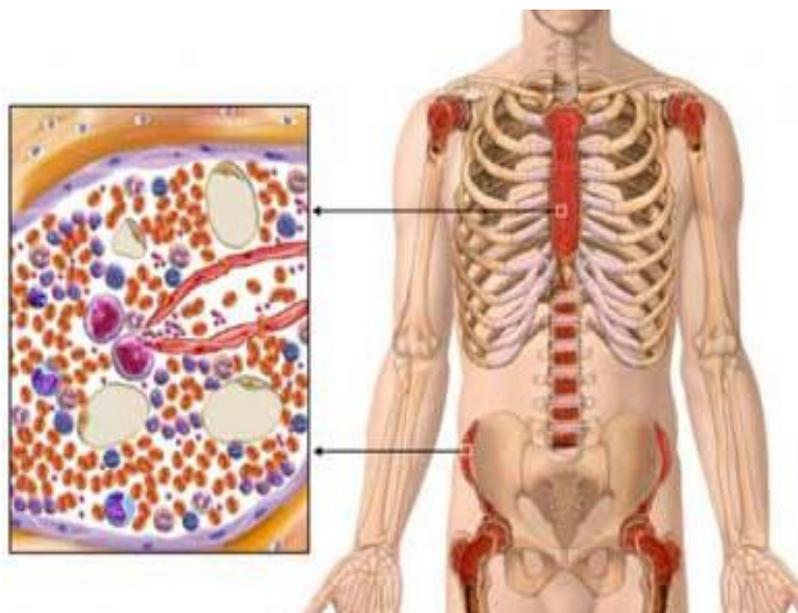


Рис. 1 Локализация красного костного мозга

Микроанатомия:

Ограничен от костной ткани эндоостом, в котором имеются кровеносные сосуды. С эндоостом и кровеносными сосудами связана ретикулярная ткань, являющаяся стромой, в её петлях находятся клетки крови, иммунной системы, жировые клетки.

Выделяют 3 структурно-функциональные зоны:

1. Пристеночную, в которой индуцируется пролиферация полустволовых кроветворных клеток
2. Промежуточную, в которой преобладают процессы дифференцировки клеток
3. Центральную, в которой накапливается популяция зрелых клеток, готовых к миграции на периферию.

Кровоснабжение осуществляется сосудами, проникающими через надкостницу.

Функции:

1. центральный орган гемопоэза
2. центральный орган иммунопоэза, так как В-лимфоциты, мигрирующие из костного мозга, заселяют В-зависимые зоны периферических органов иммунной системы: селезёнки, лимфатических узлов, лимфоидных узелков. Пре-Т-клетки мигрируют в подкапсульное вещество тимуса
3. участвует в развитии гуморального иммунитета
4. источник естественных киллерных клеток (ЕКК)
5. депо железа
6. удаляет старые и дефектные клетки крови

Кардинальная особенность костного мозга состоит в том, что он служит основным источником стволовых кроветворных элементов как для миелоидного (кроветворного), так и для лимфоидного ростков дифференцировки. Костный мозг оценивается как первичный орган иммунной системы, поскольку является источником В-клеток для вторичных лимфоидных образований периферии - в основном для селезенки и в меньшей степени для лимфатических узлов. В костном мозге происходит раннее, антигеннезависимое созревание и дифференцировка В-лимфоцитов. Уменьшение количества стволовых клеток и нарушение их дифференцировки приводят к иммунодефицитам.

Развитие клеточных элементов костного мозга начинается от полипотентной стволовой кроветворной клетки (СКК), которая дает начало шести росткам дифференцировки:

- 1) мегакариоцитарному, заканчивающемуся образованием тромбоцитов;
- 2) эритроидному, с формированием безъядерных, переносящих кислород эритроцитов крови;
- 3) гранулоцитарному, с тремя дополнительными направлениями дифференцировки, приводящими к образованию трех самостоятельных клеточных типов: базофилов, эозинофилов, нейтрофилов; эти клетки принимают непосредственное участие в процессах воспаления и фагоцитоза и являются, таким образом, участниками неспецифической формы защиты от патогенов;
- 4) моноцитарно-макрофагальному; на территории костного мозга дифференцировка в данном направлении завершается образованием моноцитов, мигрирующих в кровь; окончательные зрелые формы в виде тканевых макрофагов локализуются в различных органах и тканях, где они получили специфические названия: гистиоциты соединительной ткани, звездчатые ретикулоциты печени, макрофаги селезенки, макрофаги лимфатических узлов, перитонеальные макрофаги, плевральные макрофаги, клетки микроглии нервной ткани;
- 5) Т-клеточному; данный росток дифференцировки на территории костного мозга проходит только самый начальный этап развития - формирование от лимфоидной стволовой клетки предшественника Т-клеток (пре-Т-клетки); основные события процесса созревания различных субпопуляций клоноспецифических Т-клеток разворачиваются в тимусе;
- 6) В-клеточному; в отличие от Т-клеточного направления развития В-клеточная дифференцировка характеризуется практически полной завершенностью; в

связи с этим неслучайно костный мозг относят к центральному органу иммунитета.

Тимус. Его масса к рождению составляет порядка 13 г, к 13-15 годам начинается процесс возрастной инволюции, т. е происходит уменьшение массы железы и замещение ее паренхимы соединительной и жировой тканью.

Топография: располагается в передней части верхнего средостения между правой и левой медиастинальной плеврой, передняя поверхность тимуса прилежит к задней поверхности грудины, внизу достигает IV рёберного хряща, задняя к верхней части перикарда (Рис.2).

Макроанатомия:

Тимус состоит из 2-х ассиметричных долей, плотно примыкающих друг к другу. У детей серовато-розового цвета, у взрослых-желтоватого. Мягкой консистенции.

Микроанатомия:

Выделяют 3 структурно-функциональные зоны:

1. подкапсульное вещество, содержащее большие Т-лимфоциты

(предшественники лимфоцитов),

которые перемещаются в корковую и мозговую зоны и

дифференцируются в незрелые

(кортикальные) и зрелые

(медуллярные) тимоциты.

2. корковое вещество – в нём

имеются кортикальные тимоциты –

самые мелкие клетки тимуса

3. мозговое вещество, содержащее медуллярные среднего размера тимоциты, в последующем мигрирующие в Т-зависимые зоны лимфатических узлов и

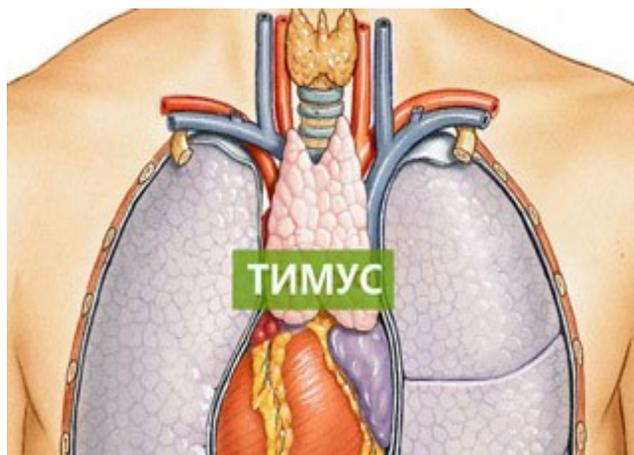


Рис. 2 Вилочковая железа

селезёнки. Находятся эпителиальные клетки тимических телец Гасала, вырабатывающих тимозин и тимопоэтин.

Функции:

1. обеспечивает лимфоцитопоез
2. продуцирует тимозин (или тимический фактор)
3. участвует в регенерации лимфоидной системы

Кровоснабжение:

осуществляется ветвями внутренней грудной артерии, грудной аорты и плечеголового ствола, тимические вены впадают в плечеголовые вены и внутреннюю грудную вену.

Лимфоотток: осуществляется в передние средостенные и трахеобронхиальные лимфоузлы.

Функции:

В вилочковой железе происходит продукция ряда биологически активных факторов:

- тимозин, является гормоном тимуса, индуцирует экспрессию Т-клеточных рецепторов, восстанавливает иммунологическую компетентность. Кроме того, тимозин регулирует фосфорно-кальциевый обмен, и как следствие оказывает влияние на формирование костей, рост скелета, выработку инсулина и регуляцию количества сахара в крови, оказывает влияние на дифференцировку Т- лимфоцитов на следующие виды:

⇒ Т-хелперы – отвечают за синтез антител относительно инородного тела или вируса.

⇒ Т-киллеры – их действие направлено на уничтожение чужеродной клетки или вируса, попавшего в организм. Они проникают сквозь мембрану и атакуют важнейшие центры жизнедеятельности такой клетки.

⇒ Т-супрессоры – регулируют деятельность иммунной системы в целом, отвечают за регуляцию действия других видов Т-лейкоцитов.

- фактор со свойствами холинэстеразы, блокирующий передачу ацетилхолином импульсов на мышечное волокно. У детей с тимиколимфатическим состоянием и тимомегалией повышенная выработка данного фактора является, вероятно, причиной миотонического синдрома, а при опухолях тимуса - злокачественной миастении. Пониженная продукция этого фактора (при гипоплазии тимуса или тимомегалии) может привести к холинергическому кризу, сопровождающемуся спазмами гладкой мускулатуры, которые могут перейти в атонию;

- тимопоэтин-2 - усиливает экспрессию Т-клеточных антигенов на цито мембранах клеток костного мозга, увеличивает содержание цАМФ в лимфоцитах, что является важным, например, в лечении больных аллергией;

- убикивин - индуцирует экспрессию антигенов на Т - и В-лимфоцитах, лимфоцитов и лейкоцитоз, синтез антител; лимфоцитоз-стимулирующие факторы, которые индуцируют лимфоцитоз и синтез антител;

- гомеостатический тимический гормон, являющийся антагонистом АКТГ и синергистом соматотропного гормона;

- тимический гипокальциемический фактор, вызывающий гипокальциемию, сопровождающуюся лимфоцитозом.

Известен ряд видов патологии тимуса: аплазия, гипоплазия, гиперплазия (тимомегалия), различные опухоли — тимомы (лимфоцитарная, эпителиальная, гранулематозная, лимфоэпителиальная), липома, лимфосаркома и др. Врожденное отсутствие тимуса наблюдается при синдроме Ди-Джорджи (отсутствие или малые размеры тимуса, классические признаки Т-клеточной иммунологической недостаточности, гипокальциемические судороги из-за отсутствия паращитовидных желез, пороки развития сердца, крупных сосудов, лицевого скелета).

Периферические органы иммунной системы.

К периферическим органам иммунной системы относят: селезенку, аппендикс, миндалины лимфоидного глоточного кольца, одиночные и групповые лимфоидные фолликулы (Пейеровы бляшки), лимфатические узлы, кровь, лимфу, большой сальник. В этих органах локализуются иммунокомпетентные клетки, которые непосредственно осуществляют иммунный надзор.

В функциональном плане периферические органы иммунной системы могут быть подразделены на:

1. **органы контроля жидких сред организма** (лимфатические узлы, селезенка)
2. **органы контроля его кожных и слизистых покровов** (лимфатические фолликулы)
3. **органы контроля внутренней среды** (тканевые мигрирующие клетки).

Лимфатические узлы — мелкие округлые анатомические образования преимущественно бобовидной формы, которые располагаются по ходу лимфатических сосудов. Каждый участок тела имеет регионарные лимфоузлы – это узлы первого порядка, расположенные непосредственно вблизи органа. В общей сложности в организме человека насчитывается до 1000 лимфоузлов. Лимфатические узлы выполняют функцию биологического фильтра — через них фильтруется лимфа, происходящая из всех покровных тканей, задерживаются и концентрируются антигены. Через лимфоузел проходит в среднем около 10^9 лимфоцитов в час.

В строении лимфоузла различают

1. *корковое вещество* соединительно-тканными трабекулами делится на дольки. В нём выделяют поверхностный - корковый слой

(паракортикальную зону) это Т-зависимая зона, там же расположены лимфатические фолликулы с центрами размножения В-лимфоцитов (герминативные центры) – это В-зависимая зона.

2. *мозговое вещество* образовано мягкотными тяжами соединительной ткани, между которыми располагаются макрофаги и плазматические клетки (Рис.3).

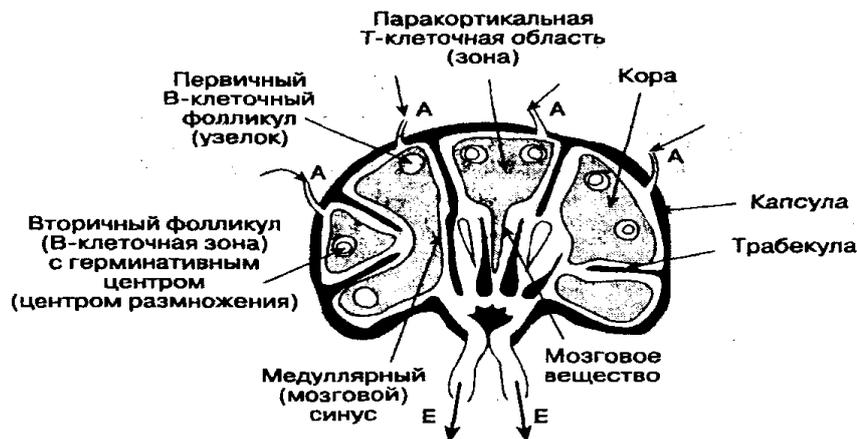


Рис. 3 Лимфатический узел на разрезе: А – приносящие лимфатические сосуды, Е – выносящие лимфатические сосуды

К выпуклой стороне узла подходят 4-6 приносящих лимфатических сосудов и проникают через капсулу, впадая в краевой (подкапсульный) синус, далее лимфа отчищаясь попадает в промежуточный синус, включающий корковый и мозговой синусы и, достигая воротного синуса по 2-3 выносящим лимфатическим сосудам покидает лимфатический узел. Все синусы состоят из ретикулярной ткани в петлях, которой расположены иммунокомпетентные клетки. В пределах лимфоузла происходит антигенная стимуляция иммунокомпетентных клеток и включается система специфического иммунного реагирования, направленная на обезвреживание антигена.

У человека имеется 500-1000 лимфатических узлов, которые осуществляют регионарную защиту организма, и при инфекции, имфопролиферативном ответе или злокачественных опухолях увеличиваются в размерах, становясь доступными для пальпации. Если лимфатические узлы не пальпируются — это вполне нормальное явление при условии, что человек не болен и у него нет

очагов хронической инфекции. Если человек часто болеет, имеет очаги хронической инфекции, а со стороны регионарных лимфатических узлов отсутствует какая-либо реакция, то этот признак должен трактоваться как гипоплазия лимфоидной системы, характерная для клеточных вариантов иммунологической недостаточности. Одновременно при обследовании можно выявить гипоплазию тимуса, небных миндалин, лимфатических образований на задней стенке глотки. Увеличение всех групп лимфатических узлов (лимфаденопатия, микрополиаденит) наблюдается при поликлональной активации В-лимфоцитов с гиперпродукцией иммуноглобулинов, при гиперпродукции IgM, что характерно для хронических инфекций с недостаточной функцией Т-лимфоцитов-хелперов, от которых зависит переключение синтеза антител с IgM-класса на IgG. Такие состояния грозят переходом в злокачественные варианты лимфопролиферативных состояний. Повышенные потери иммуноглобулинов, например, при нефротическом синдроме, могут вызывать компенсаторную гиперпродукцию иммуноглобулинов и приводить к развитию лимфопролиферативного синдрома, вплоть до злокачественных вариантов. Лимфаденопатия может быть обусловлена непосредственным инфицированием лимфоцитов и выявляется при простом герпесе, кори, краснухе, гепатите В, цитомегаловирусной инфекции. Ткани лимфатических узлов могут быть поражены при аденовирусной инфекции, бруцеллезе, туберкулезе, чуме, туляремии, включая вакцинную инфекцию. Реакция со стороны лимфатических узлов на инфекцию в виде микрополиаденита, моноклеозоподобного синдрома, лимфаденопатии более характерна для детей в возрасте от 1 года до 10-12 лет, но может встречаться и у взрослых.

Селезенка - это орган, через который фильтруется ежеминутно 800 мл крови. Располагается в брюшной полости, в левой подреберной области с IX по XI ребра, покрыта брюшиной со всех сторон – интаперитонеально, под

брюшиной находится фиброзная капсула. Селезёнка фиксируется желудочно-селезёночной и диафрагмально-селезёночной связками.

Поверхности селезёнки: диафрагмальная и висцеральная, на которой расположены ворота, есть вдавления от левой почки и надпочечника, селезёночного изгиба ободочной кишки, хвост поджелудочной железы прилежит к её воротам (Рис.4). *Края селезёнки:* верхний и нижний, *полюсы селезёнки:* задний и передний

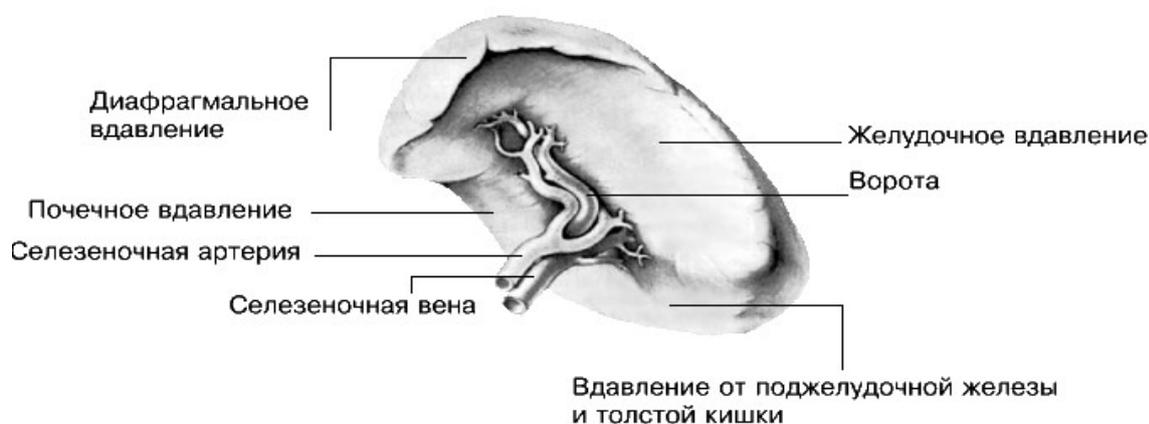


Рис. 4. Топография селезёнки, ее вдавления

Лимфоидная ткань образует 2 вида пульпы:

1. белую пульпу - в строении которой различают лимфоидные фолликулы, через которые эксцентрично проходят пульпарные артерии и макрофагально-лимфоидные муфты (эллипсоиды). Они являются В - зависимыми зонами, содержащими В-лимфоциты и плазматические клетки. Периартиальные лимфоидные муфты окружающие пульпарные артерии заселены Т-лимфоцитами.

2. красную пульпу, расположенную между венозными синусами, в строении её обнаруживают фагоциты и ретикулярные дендритные клетки (Рис.5)

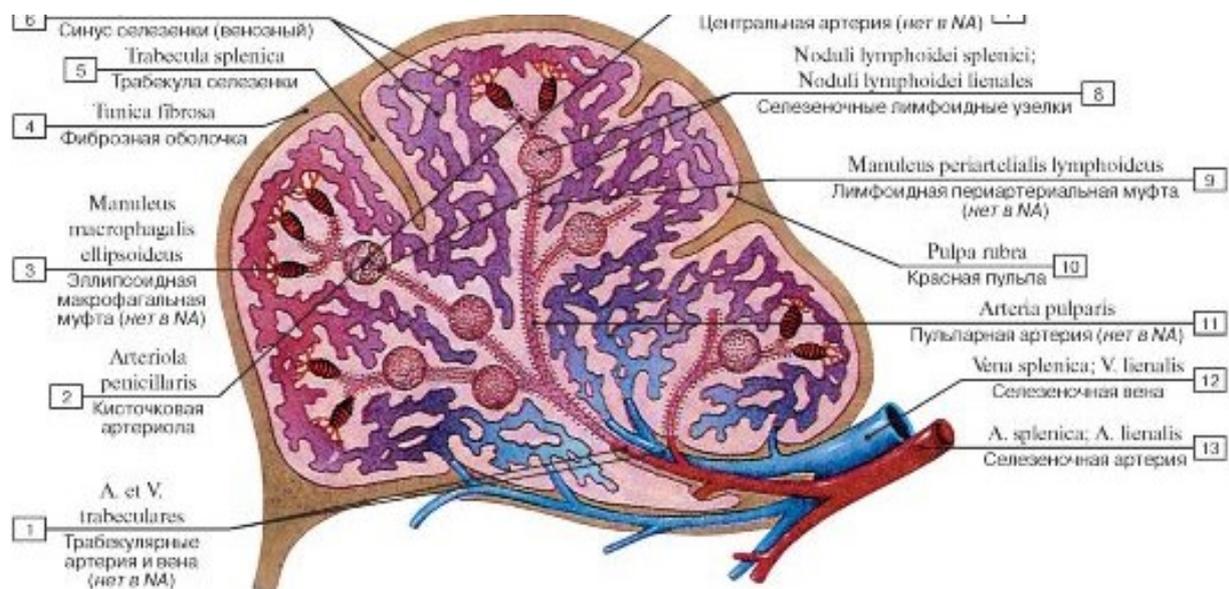


Рис.5 Микроанатомия селезёнки на срезе

Функции:

1. фильтр кровеносной системы. В селезенке, как в сите, задерживаются антигены, оказавшиеся в кровотоке, сорбированные на эритроцитах и «состарившиеся» эритроциты. Поэтому этот орган еще называют «кладбищем эритроцитов».
2. образование антител в 70 раз больше, чем в лимфатических узлах с развитием специфической иммунной реакции на антиген и его обезвреживание.
3. лимфоцито- и иммунопоэз
4. источник ЕКК
5. участие в миелопоэзе в эмбриональном периоде
6. депонирование эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов
7. участие в обмене железа, билирубина, жировом, углеводном и белковом обменах

Кровоснабжение: селезёночная артерия и вена.

В пренатальный период селезенка функционирует, как смешанный лимфоэпителиальный орган с хорошо выраженным эритропоэзом. В постнатальный период эритро- и миелопоэтические процессы в селезенке

млекопитающих постепенно затухают, хотя у грызунов сохраняются в течение всей жизни. Лимфоидная ткань в данном органе образуется еще до рождения. Однако существенно, что впервые лимфоциты появляются все-таки в тимусе и костном мозге и только вслед за этим - в развивающейся селезенке. Несмотря на то, что селезенка у многих видов млекопитающих функционирует только как орган лимфопоэза, следует помнить, что это доминирующее свойство приобретает в постнатальный период жизни. В эмбриогенезе селезенка выступает в качестве смешанного лимфомиелоидного образования.

Селезенка является лимфоидным органом и фильтрующим аппаратом, в котором осуществляется детоксикация, удаление и деструкция старых и поврежденных эритроцитов, тромбоцитов и других клеток, проводится дифференцировка лимфоцитов, образуются антитело-синтезирующие клетки, тафтсин. Тафтсин является тетрапептидом, который может повышать миграцию, фагоцитарную активность и продолжительность жизни макрофагов и нейтрофилов, увеличивает цитотоксическое действие Т-лимфоцитов, стимулирует синтез антител и обучение Т-клеток макрофагами. По структуре тафтсин напоминает Fc-фрагмент иммуноглобулинов, и введение иммуноглобулинов способно компенсировать дефицит тафтсина и активировать фагоцитарные клетки. Селезенка в большей мере вовлекается в иммунный ответ при внутривенном введении антигена, при бактериемии, интоксикации. Спленэктомия предотвращает или уменьшает разрушение эритроцитов или тромбоцитов при аутоиммунной или иммунокомплексной патологии, сепсисе, является вынужденным, но в принципе неверным решением. Адсорбция вирусов, бактериальных токсинов на эритроцитах, тромбоцитах ведет к их уничтожению в селезенке. У некоторых больных спленэктомия может угнетать первичный иммунный ответ, повышает склонность к сепсису, развитию абсцессов, тяжелее протекают протозоозы, повышается катаболизм IgG. В то же время после спленэктомии усиливается отторжение трансплантата, снижается способность к формированию толерантности, уменьшается частота злокачественных новообразований, что

связано с усилением клеточного иммунитета и снижением содержания блокирующих антител. Если у больного после удаления селезенки развивается фагоцитарная недостаточность (сепсис, абсцессы, флегмоны), становится очевидным диагноз: дефицит тафтсина. Этот дефицит замещает введение иммуноглобулинов и спленина. Спленин оказывает заместительное, дезинтоксикационное, противоаллергическое, иммуномодулирующее действия. В зависимости от состояния больного спленин может стимулировать иммунный ответ или снижать его выраженность, подавляя иммунопатологические проявления.

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми покровами

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми покровами - это миндалины, собственно лимфатические фолликулы и пейеровы бляшки. Лимфатические фолликулы также разделены на В- и Т-зависимые зоны. Большое количество лимфоцитов находится также в собственной пластинке слизистой и среди клеток эпителия тонкой и толстой кишки.

В дополнение к массе периферической лимфоидной ткани, инкапсулированной в селезенке и лимфатических узлах, организм содержит значительное количество "свободной", не заключенной в соединительнотканную капсулу лимфоидной ткани, которая локализуется в стенках желудочно-кишечного, респираторного и урогенитального трактов. Ее обозначают как лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми покровами. Ткань представлена, либо в виде диффузной инфильтрации, либо в форме узелковых скоплений, лишенных замкнутого соединительнотканного футляра.

В тонком кишечнике такие узелки получили название **пейеровых бляшек**. Лимфоциты этих образований представлены как В-, так и Т-клетками. Продуцирующие антитела плазмочиты и Т-клетки способны проникать в

слизистую оболочку кишки, находящуюся в прямом контакте с бляшками. Кроме того, в слизистой находятся фагоцитирующие клетки, которые поглощают патогены, оказавшиеся на эпителиальной слизистой поверхности просвета кишечника. Таким образом, пейеровы бляшки являются эффективным инструментом защиты от проникновения патогена через желудочно-кишечный тракт.

Пейеровы бляшки кишечника имеют огромное значение как в формировании иммунного ответа, так и в созревании Т- и В-лимфоцитов. Неадекватная антигенная стимуляция пейеровых бляшек кишечника может приводить к их атрофии, нарушению созревания в зрелые клетки предшественников Т-лимфоцитов. Нарушение созревания клеток в зрелые Т-лимфоциты может приводить к атрофии пейеровых бляшек кишечника и к аллергическим заболеваниям. Выведена порода крыс с врожденной атрофией пейеровых бляшек. У них развиваются аллергические поражения кожи.

Близки по строению и функции **миндалины**, расположенные вдоль дыхательного тракта. Небные миндалины осуществляют защиту верхних дыхательных путей от инфекции, снабжают лимфатическую систему по всему организму иммунокомпетентными клетками и участвуют в формировании микробной флоры полости рта и носоглотки. Тимус взаимосвязан с миндалинами. Тимэктомия ведет к гипертрофии миндалин, тонзилэктомия - к атрофии тимуса. Тонзилэктомия ведет также к более частому поражению нижних дыхательных путей, к нарастанию аллергических заболеваний и лимфогранулематоза.

Гиперплазия миндалин свидетельствует о местной лимфопролиферативной реакции, гиперпродукции антител. Гипоплазия миндалин характерна для клеточных вариантов иммунологической недостаточности. С инволюцией тимуса с возрастом атрофируются и миндалины. У детей гипертрофия миндалин при наличии признаков клеточной иммунологической недостаточности сочетается с тимомегалией.

Как и пейеровы бляшки, они не относятся к категории лимфоидных органов, поскольку не полностью инкапсулированы.

Печень 1,5 кг+400г 1/36 массы тела в последние годы стали относить к центральным органам иммунитета. В эмбриональном периоде она является источником первичной популяции В-клеток. Купферовские клетки-макрофаги очищают кровь от токсинов, захватывают и удаляют иммунные комплексы, осуществляют фагоцитоз.

Червеобразный отросток 5-7 см, придаток слепой кишки. В слизистой оболочке имеется большое количество лимфоидных элементов. В куполе, коронке и фолликулах содержится большое количество микробных клеток. Полагают, что эти микробы способствуют созданию толерантности к нормальной микрофлоре кишок и формированию клонов относительно патогенных видов организмов (м.б. аналогом Фабрицевой сумки).

Основные вопросы к теме:

1. Становление иммунной системы в эмбриогенезе.
2. Иммунитет новорожденных.
3. Развитие иммунной системы в постнатальном периоде.
4. Иммунитет при старении.
5. Эволюция иммунных механизмов
6. Строение и функции центральных органов иммунной системы, красного костного мозга, тимуса.
7. Строение и функции периферических органов иммунной системы: селезенки, лимфоузла.
8. Строение и функции системы лимфоэпителиальных образований.
9. Онтогенез органов иммунной системы

Тема 7: Теории иммунитета. Эволюция иммунитета. Рабочие механизмы иммунитета. Реакция гиперчувствительности.

Понимания важности системы иммунитета в развитии практически всех заболеваний, заставляют исследователей всё более пристально изучать каскад иммунных реакций, искать взаимосвязь нарушений иммунного реагирования с развитием тех или иных патологий и прилагать усилия к поиску возможностей устранения дефектов иммунных механизмов.

В 1798 г. появилась работа **Э. Дженнера**, в которой автор на 75 страницах текста сообщил итоги своих 25-летних наблюдений над иммунитетом, получаемых при прививках коровьей оспы людям, и с несомненностью доказал, что иммунитет к коровьей оспе распространяется и на человеческую оспу. Появлению этой работы предшествовал (в 1796 г.) публичный опыт прививки коровьей оспы мальчику, которому затем через полтора месяца привили человеческую оспу, но с отрицательным результатом: мальчик после прививки коровьей оспы оказался иммунен по отношению к человеческой оспе. В течение ближайших 2 лет было привито свыше 100000 человек. Прививки эти получили название вакцинации (от латинского слова *vacca* - корова).

В сущности, именно с работы Дженнера и начинается развитие иммунологии как науки. Эта работа воочию показала возможность искусственного воспроизведения иммунитета и оказала влияние на врачебное мышление всего последующего времени.

В начале XIX века работы **Пастера** заложили прочный фундамент иммунологии. Химик по образованию он занимался изучением брожения свекловичного сока, пивоваренного производства, виноделия. И начиная с 1857 года появляются работы Пастера, доказывающие участие микробов в различных видах бродильных процессов. Он объяснил природу брожения. Начиная с 1879 года Пастер открывает одного за другим возбудителей куриной холеры, родильной горячки, остеомиелита, гнойных абсцессов,

доказывая этими работами живую природу возбудителей инфекционных заболеваний.

Случайные наблюдения за возбудителями куриной холеры, оставленные в термостате и впоследствии потерявшими вирулентность, послужило фундаментом, на котором им было создано учение о предохранительных прививках.

Открытие Пастера, являющееся одной из крупнейших вех в истории медицины, создали экспериментальный фундамент иммунологии. В 1881 году Пастер создал общий принцип разработки предохранительных прививок путем введения ослабленных микробов.

Итак, к концу XIX столетия выявилось главное: при помощи прививок ослабленными культурами возбудителей инфекции можно создать иммунитет к определенному инфекционному заболеванию.

Все существующие в настоящее время теории иммунитета можно разделить на две группы: **селективные** и **индуктивные**. Однако ни одна из этих теорий не может пока полностью объяснить все факторы и явления невосприимчивости организма, как к инфекционным агентам, так и к антигенам неинфекционной природы. Основное отличие селективных и индуктивных (инструктивных) теорий состоит в том, что индуктивные теории отводят антигену ведущую роль в механизме образования антител. Создатели инструктивных теорий предполагают, что до контакта с антигеном в клетках организма не существует структур и механизмов, способных синтезировать специфические иммуноглобулины. Антиген как бы инструктирует клетку, что ей необходимо производить. Согласно селективным теориям, в организме уже имеются структуры и механизмы, способные давать иммунный ответ. Антиген только отбирает, селекционирует необходимые в данный момент структуры и включает иммунный механизм в работу.

Первой принципиально важной теорией была теория боковых цепей, выдвинутая **П. Эрлихом (1898)**. Согласно этой теории клетки органов и тканей, имеют на своей поверхности рецепторы, способные в силу химического сродства с антигеном связывать последний. Взамен связанных антигеном рецепторов клетка вырабатывает новые рецепторы. Избыток их поступает в кровь и обеспечивает иммунитет к антигену. Эта теория хотя и наивна в своей основе, но привнесла в иммунологию принцип образования антител, способных связывать антиген, т.е. заложила основы представления о гуморальном иммунитете.

Второй основополагающей теорией, блестяще подтвержденной практикой, была **фагоцитарная теория иммунитета И.И. Мечникова**, разработанная в 1890г. Учение о фагоцитозе и фагоцитах явилось фундаментом для изучения клеточного иммунитета и по существу создало предпосылки для формирования представления о клеточно-гуморальных механизмах иммунитета.

Достойны упоминания, также так называемые инструктивные теории, объяснявшие механизмы образования специфических антител инструктивным действием антигенов. Согласно этим теориям антитела формируются в присутствии антигена, т.е. антиген представлен как бы матрицей, на которой штампуется молекула антитела.

Ряд теорий исходили из предположения о предсуществовании антител в организме практически ко всем возможным антигенам. Особенно глубоко и всесторонне эту теорию обосновал **Ф. Бернет** в 60-70-е годы нашего столетия. Эта теория получила название клонально-селекционной и является одной из наиболее обоснованных теорий в иммунологии.

Согласно **теории Ф. Бернета** лимфоидная ткань состоит из огромного числа клонов клеток, специализировавшихся на выработке антител к разнообразным антигенам. Клоны возникли в результате мутаций клонирования под влиянием антигенов. Следовательно, согласно теории, в

организме преобладают клоны клеток, которые способны вырабатывать антитела на любые антигены. Попавший в организм антиген вызывает активацию "своего" клона лимфоцитов, который избирательно размножается и начинает вырабатывать специфические антитела. Если же доза антигена, воздействующего на организм, велика, то клон "своих" лимфоидных клеток элиминируется, устраняется из общей популяции, и тогда организм теряет способность реагировать на свой антиген, т.е. он становится к нему толерантным. Так, по Ф. Бернету, формируется в эмбриональном периоде толерантность к собственным антигенам. Например, если эмбриону или новорожденному животному ввести чужеродные антигены, то во взрослом состоянии он не будет на них реагировать как на чужие.

В зависимости от характера антигена и условий внутренней среды лимфоциты дифференцируются на В - или Т-лимфоциты. В-лимфоциты продуцируют антитела и обеспечивают гуморальный иммунитет, а Т-лимфоциты осуществляют непосредственный контакт с антигеном и обуславливают клеточный иммунитет.

Теория Ф. Бернета объясняет многие иммунологические реакции (антителообразование, гетерогенность антител, толерантность, иммунологическую память), однако не объясняет существования клонов лимфоцитов, способных отвечать на разнообразные антигены. По Ф. Бернету, существует около 10 000 таких клонов. Однако мир антигенов намного больше и организм способен отвечать на любой из них. На эти вопросы теория не отвечает.

На современном этапе развития иммунологии и аллергологии компоненты иммунной системы подразделяются на врожденный и адаптивный иммунитет. Такая концепция несколько отличается от привычного для нас деления на клеточный и гуморальный иммунитет, специфические и неспецифические факторы защиты.

К факторам врожденного иммунитета относятся белки системы комплемента, нейтрофилы и макрофаги, к факторам адаптивного иммунитета относятся Т- и В лимфоциты.

Реакции гиперчувствительности.

Если организм встречался с антигеном, то повторный контакт с ним приводит к усилению иммунного ответа. Если же антиген введен в большем, чем надо для субъекта, количестве или иммунореактивность данного человека выше, чем обычно, то иммунный ответ будет необычным, избыточным и может привести к серьезным повреждениям ткани. Механизмы, лежащие в основе этих неадекватных реакций, аналогичны тем, которые используются организмом для защиты от инфекций. **Выделяют 4 основных механизма реакций гиперчувствительности:**

1. В основе анафилактических реакций лежит взаимодействие антигена (гаптена) с реакинами (IgE), находящимися на поверхности тучных клеток, и базофилов, так как эти клетки имеют рецепторы для IgE. При взаимодействии антигена (Ag) с антителами (At) запускается каскад биохимических реакций, который приводит к образованию агентов, стимулирующих разрушение плазматических мембран, и вызывает дегрануляцию тучных клеток и базофилов с выбросом медиаторов. Выброс медиаторов ведет к развитию острого воспаления – анафилактической реакции немедленного типа

2. Представлен цитотоксичностью 2-х видов: опосредованной антителами, не требующей комплемента, и опосредованной комплементом, когда производится цитолиз при помощи мембраноатакующего комплекса. Эти реакции идут со значительным повреждением клеток.

Близки к цитотоксическим реакциям реакции инактивации и нейтрализации, в основе которых лежит взаимодействие антител и антигенов. Антигенами являются биологически активные молекулы ферментов, гормонов, факторов свертывания и рецепторы клеток. При патологии антитела к этим

структурам, соединяются с антигенами и вызывают инактивацию названных веществ и структур без повреждения самих клеток и тканей. Заболевания, при которых рецепторы становятся мишенью для антител, выделены в особую группу "антительные болезни рецепторов". К ним относят: инсулинрезистентный сахарный диабет, миастению, тиреотоксикоз, варианты гиперпаратиреоза.

3. Связан с токсическим действием на клетки и ткани циркулирующих нерастворимых иммунных комплексов (Аг-Ат), которые возникают при длительно текущей инфекции. Это ведет к активации компонентов комплемента и развитию иммунокомплексной реакции. Нерастворимые комплексы откладываются в тканях и вызывают острое иммунное воспаление, но могут вызвать и хроническое. В морфологической картине преобладает острый васкулит с фибринозным некрозом стенки сосуда и экссудация большого количества нейтрофилов.

4. Обусловлен действием на ткани эффекторных клеток-киллеров. Развивается цитолиз. Примером может быть реакция, когда после внутривенного введения туберкулина (компонент микобактерий) у сенсibilизированного пациента в месте введения (пик реакции через 24-72 часа) иногда может быть некроз.

Реакции, связанные с иммунопатологическими механизмами, являющимися проявлением гуморального иммунитета, называются **реакциями гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ)**, (это три первые реакции). Реакции, связанные с иммунопатологическими механизмами, служащими проявлением клеточного иммунитета – **реакциями гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)** – реакция 4-го типа. Кроме того, выделяют реакции трансплантационного иммунитета (реакции отторжения).

Морфологическая характеристика реакций гиперчувствительности.

Реакция гиперчувствительности морфологически представлена иммунным

воспалением. Пусковым механизмом этого воспаления является иммунная реакция. Иммунное воспаление может быть острым и хроническим. Реакции гиперчувствительности немедленного типа имеют морфологическую картину острого иммунного воспаления. Реакции гиперчувствительности замедленного типа ведут к накоплению макрофагов, гранулематозному воспалению или цитотоксичности, опосредованной лимфоцитами (при вирусной инфекции).

Таблица 1. Классификация аллергенов (по А.Д.Адо)

<i>Аллергены</i>	
<p style="text-align: center;">Эндоаллергены (аутоаллергены)</p> <p style="text-align: center;">Естественные (первичные) нормальная ткань хрусталика, нервная ткань, коллоид щитовидной железы и др.</p> <p style="text-align: center;">Приобретенные (вторичные) Патологические ткани неинфекционные (ожоговые, холодовые, лучевые), инфекционные ткань + микроб, вирус - ткань, токсин - ткань</p>	<p style="text-align: center;">Экзоаллергены</p> <p style="text-align: center;">1. Растительного происхождения (пыльца, плоды, листья и корни).</p> <p style="text-align: center;">2. Животного происхождения (чужеродная сыворотка крови, волосы, шерсть, пух, перхоть, насекомые, клещи).</p> <p style="text-align: center;">3. Бытовые (пыль домашняя, синтетические изделия, моющие порошки, косметические средства).</p> <p style="text-align: center;">4. Лекарства.</p> <p style="text-align: center;">5. Пищевые вещества.</p> <p style="text-align: center;">6. Производственные (промышленная пыль, разные химические соединения).</p> <p style="text-align: center;">7. Простейшие (бактерии, вирусы, грибы)</p>

Аутоиммунные заболевания - это класс разнородных по клиническим проявлениям заболеваний, развивающихся вследствие патологической выработки аутоиммунных антител или размножения аутоагрессивных клонов

киллерных клеток против здоровых, нормальных тканей организма, приводящих к повреждению и разрушению нормальных тканей и к развитию аутоиммунного воспаления.

Аутоиммунные заболевания вызваны нарушением функции иммунной системы в целом или её отдельных компонентов. В частности, доказано, что в развитии системной красной волчанки, миастении или диффузного токсического зоба, задействованы Т-лимфоциты супрессоры. При этих заболеваниях наблюдается снижение функции этой группы лимфоцитов, которые в норме тормозят развитие иммунного ответа и предотвращают агрессию собственных тканей организма. При склеродермии наблюдается повышение функции Т-лимфоцитов помощников (Т-хелперы), что в свою очередь приводит к развитию избыточного иммунного ответа на собственные антигены организма. Не исключено, что в патогенезе некоторых аутоиммунных заболеваний задействованы оба эти механизма, равно как и другие типы нарушений функции иммунной системы.

Большинство аутоиммунных заболеваний являются хроническими. В их развитии есть периоды: полной ремиссии, обострений и ремиссий. Как правило, хронические аутоиммунные заболевания приводят к серьёзным нарушениям функции внутренних органов и инвалидизации больного. Аутоиммунные реакции, сопровождающие различные заболевания или прием медикаментов, напротив, кратковременны и исчезают вместе с заболеванием, вызывающим их развитие.

Основные вопросы к теме:

1. Вклад Э. Дженнера в историю развития иммунологии.
2. Значение работ Луи Пастера.
3. Первый период развития иммунологии.
4. Индуктивные и селективные теории иммунитета.
5. Клеточная теория иммунитета И. И. Мечникова
6. Гуморальная теория иммунитета П. Эрлиха.

7. Клонально-селекционная теория иммунитета М.Ф. Бернета.
8. Развитие иммунологии на современном этапе.
9. Гиперчувствительность немедленного типа.
10. Классификация аллергенов.
11. Механизм развития аллергического процесса.
12. Гиперчувствительность замедленного типа.
13. Особенности аутоиммунных заболеваний.

Тема 8: Иммунный статус. Иммунологическая толерантность.
Иммунологическая память. Трансплантационный иммунитет

История трансплантологии

Основоположником экспериментальной трансплантации жизненно важных органов, в частности сердца, является Алексис Каррель, удостоенный за это в 1912 году Нобелевской премии. Он проводил исследования по трансплантации органов в эксперименте, консервации их и технике наложения сосудистых анастомозов. Он разработал основные принципы консервации донорского органа, его перфузии.

Первую трансплантацию органа от человека к человеку в 1933 году в Херсоне выполнил Ю. Ю. Вороной. Одним из основоположников мировой трансплантологии является российский учёный В. П. Демихов, который в 1951 году детально разработал пересадку донорского сердца собаке. 3 декабря 1967 года хирург из ЮАР Кристиан Барнард, пройдя предварительно стажировку у Демихова, а также в ряде мировых хирургических клиник, впервые в мире осуществил успешную трансплантацию сердца человеку в Кейптауне. Барнард считал Демихова своим учителем, дважды посещал его лабораторию. Однако в отличие от Барнарда, снискавшего мировую славу, Владимир Петрович умер в нищете, в коммунальной квартире. С тех пор сделано уже более 40 тысяч таких операций. В СССР первым провел пересадку сердца 4 ноября 1968 года главный хирург Советской Армии Александр Александрович Вишневский, а первую успешную пересадку выдающийся хирург, академик Российской академии наук Валерий Иванович Шумаков 12 марта 1987 года. В настоящее время его имя носит институт трансплантологии и искусственных органов в Москве, считающийся головным учреждением Российской Федерации в области клинической и экспериментальной трансплантологии.

Первая успешная пересадка почки была осуществлена в декабре 1954 года между двумя идентичными братьями-близнецами группой врачей под руководством Джозефа Мюррея (Murrey). Джозеф Мюррей продолжил исследования и добился возможности пересадки почки от неродственного донора, а также исследовал свойства иммунодепрессантов и механизм отторжения. Первую трансплантацию печени выполнил в 1956 году Томас Старзл. Пересадка лёгкого впервые была проведена в 1963 году доктором Джеймсом Харди в клинике Университета Миссисипи, однако пациент скончался через несколько дней после операции. Успешная трансплантация одного лёгкого удалась Джоелу Куперу в 1983 году, он же в 1986 году провёл удачную пересадку двух легких.

Трансплантация тканей инженерной трахеи в настоящее время является единственной надеждой для множества пациентов, страдающих тяжелыми рубцовыми стенотическими поражениями. В июне 2008 года была проведена первая пересадка человеческого органа, выращенного из стволовых клеток, профессором Паоло Макиарини в клинике Барселоны. Пациентом была взрослая женщина, чья трахея пострадала от туберкулёза. Трахея была создана по сложной технологии: медики использовали трахею недавно умершего человека, нейтрализовали в ней химическими препаратами живые клетки и ввели в волокнистую белковую ткань стволовые клетки, взятые из костного мозга пациентки. Эти клетки развивались четыре дня в специальном биореакторе, после чего трахея была готова для пересадки. Через месяц кровоснабжение пересаженного органа полностью восстановилось.

Рекордсменом по продолжительности жизни с донорским органом (сердцем) стал американец Тони Хьюсман, который прожил после трансплантации 30 лет и умер от рака.

В соответствии с Законом Российской Федерации № 4180-1 от 22 декабря 1992 г., донором может быть, как живой человек, так и труп. Кроме того - забор таких органов, как сердце, легкие может осуществляться только при наступлении биологической смерти донора.

Трансплантационный иммунитет (transplantation immunity, лат. transplantare - пересаживать; лат. immunis - свободный, избавленный от чего-либо) - состояние повышенной иммунной реактивности организма, возникающее в ответ на пересадку органа или ткани, взятых от другой, генетически отличающейся особи. Развитие трансплантационного иммунитета приводит к гибели пересаженной ткани. Основным клеточным компонентом при трансплантационном иммунитете является Т-популяция стимулированных лимфоцитов, хотя гуморальные факторы реципиента также принимают участие в этом процессе. Реакции трансплантационного иммунитета тем сильнее, чем больше выражены генетические различия между донором и реципиентом.

Основные закономерности отторжения чужеродной ткани были выявлены при трансплантации кожных лоскутов между инбредными линиями мышей. При первичной пересадке аллотрансплантата в первые два дня устанавливается общее кровообращение между трансплантатом и реципиентом, края пересаженной кожи срастаются с кожей хозяина. Внешне в течение 4-5 дней трансплантат кажется прижившимся. Однако именно в этот внешне благополучный период формируются эффекторные механизмы отторжения. И к 6-7 дню наблюдается отечность трансплантата, прекращается его кровоснабжение, развиваются геморрагии. В зоне локализации трансплантата скапливаются клетки воспалительной реакции, среди которых доминируют лимфоциты. Начинается процесс деструкции трансплантата. К 10-11 дню трансплантат погибает, и его пересадка на исходного донора не приводит к восстановлению жизнеспособности.

Такова в самых общих чертах картина отторжения первичного трансплантата.

При повторной пересадке трансплантата от того же донора реакция отторжения развивается приблизительно в два раза быстрее - за 6-8 дней. Первоначальная незначительная васкуляризация трансплантата быстро сменяется тромбозом сосудов и клеточным некрозом.

Иногда наблюдается особо острая форма вторичного отторжения (secondsetrejection) по типу "белого трансплантата". При этой форме вторичного отторжения не происходит васкуляризации трансплантата. Процесс отмирания ткани начинается сразу после пересадки. Трансплантат остается тонким и депигментированным.

Реакция вторичного отторжения специфична и не наблюдается при пересадке трансплантата от постороннего донора на исходного реципиента. В этом случае аллотрансплантат отторгается по варианту первичной пересадки (firstsetrejection).

Основными факторами, провоцирующими отторжение, являются антигены гистосовместимости; кодирующие их гены носят название генов совместимости. Всего существует более 30 локусов гистосовместимости, и они различны по степени вызываемого их продуктами отторжения. Аллоантигены, кодируемые генами МНС, вызывают особенно сильную реакцию отторжения; это те самые молекулы, которые презентуют антигены Т-клеткам. Продукты аллельных вариантов других генов гистосовместимости - минорные антигены гистосовместимости - сами по себе (т.е. при условии полной идентичности по молекулам МНС между донором трансплантата и реципиентом) вызывают менее сильную реакцию отторжения, которая приобретает хронический характер. Однако в сочетании несколько минорных (слабых) антигенов могут вызвать сильную реакцию отторжения (Рис.6).

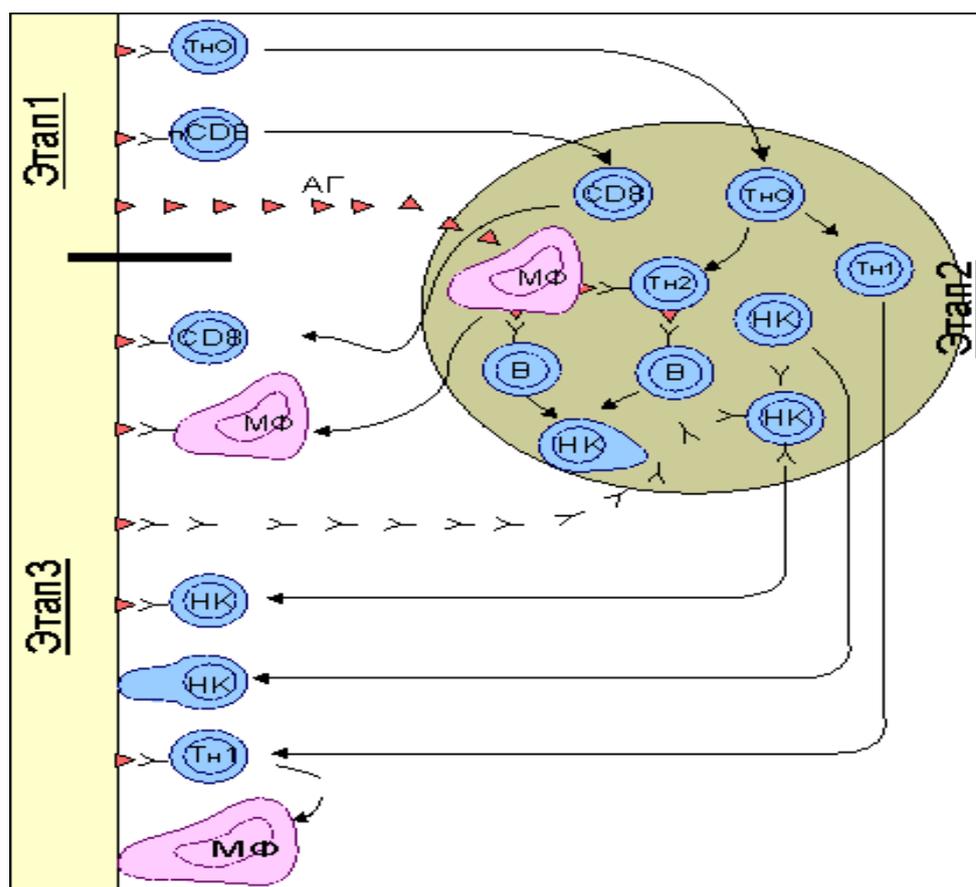


Рис. 6. Реакция отторжения трансплантата.

Картина отторжения почечного трансплантата у людей в основном аналогична той, которая описана для мышей при отторжении первичного кожного трансплантата.

Реакция включает три этапа.

На **этапе I** происходит распознавание антигенов трансплантата предшественниками цитотоксических Т-лимфоцитов (pCD8) и предшественниками хелперных и воспалительных Т-клеток (Th0). После распознавания клетки мигрируют в ближайшую (региональную) лимфоидную ткань.

В периферической лимфоидной ткани развиваются основные события, приводящие к формированию эффекторов реакции отторжения (**этап II**). pCD8 трансформируются в эффекторные зрелые цитотоксические Т-клетки (CD8). Свободные трансплантационные антигены, поступающие в лимфоидную ткань, захватываются

антигенпрезентирующими клетками (отмечены только макрофаги - МФ) и подключают к ответу как ТН1-, так и ТН2-клетки. При совместном участии антигенпрезентирующих клеток, В-клеток и ТН2 формируется гуморальный иммунный ответ, являющийся дополнительным звеном отторжения. Здесь же происходит сорбция секретируемых антител на поверхности натуральных киллеров (НК), а также активация макрофагов либо под воздействием цитокинов Т-клеток, либо в результате сорбции антител. Активируются также и НК-клетки под воздействием цитокинов Т-лимфоцитов.

На этапе III развиваются основные события трансплантационной реакции - отторжение чужеродной ткани. Отторжение реализуется при участии зрелых CD8 Т-клеток, активированных иммуноглобулинами макрофагов, антителами при участии комплемента, НК клетками, армированными иммуноглобулинами и активированными цитокинами. При участии ТН1 в зону отторжения привлекаются макрофаги, обеспечивающие воспалительный компонент реакции отторжения.

Иммунный механизм отторжения

Основными, хотя и не единственными, эффекторами трансплантационного отторжения являются Т-клетки. Для демонстрации эффекторного действия Т-клеток в реакциях трансплантационного отторжения показательны следующие эксперименты. Мыши линии nude, лишенные функционирующего тимуса и зрелых Т-клеток, воспринимают аллогенный трансплантат, но начинают его отторгать после адоптивного переноса им Т-клеток. Другой пример - перенос интактным мышам Т-клеток от сингенных мышей, отторгнувших аллогенный трансплантат. В этом случае новый хозяин развивает реакцию отторжения того же аллогенного трансплантата по вторичному типу (secondsetrejection).

Субпопуляционный анализ Т-клеток, участвующих в отторжении, показал, что основными эффекторами являются цитотоксические CD8 Т-

клетки и CD4 Т-клетки воспаления. Последние привлекают в зону отторжения трансплантата клетки воспаления и, в первую очередь, макрофаги. Распознавание трансплантационных антигенов происходит либо непосредственно на клетках трансплантата, либо в ближайшей (региональной) лимфоидной ткани, куда поступает отрывающийся от клеточной поверхности антиген. При этом взаимодействие антигенраспознающих Т-клеточных рецепторов (ТКР) с чужеродными молекулами (антигенами) МНС происходит одним из трех способов.

1) Непосредственное распознавание молекул МНС донора Т-клетками без образования комплексов чужеродного пептида с молекулами I или II классов. К такому распознаванию способно около 10% Т-клеток из общей популяции тимуспроизводных лимфоцитов.

2) Распознавание Т-клеточными рецепторами комплекса донорского пептида с молекулами МНС того же донора.

3) Классическая форма распознавания Т-клеточными рецепторами комплекса донорского пептида с молекулами МНС реципиента.

Особое место в отторжении трансплантата играют антитела, которые по тем или иным причинам преysуществуют в организме реципиента. Такие антитела, взаимодействуя с антигенами эндотелия сосудов, пронизывающих трансплантат, инициируют систему комплемента и каскад реакций, приводящих к закупорке сосудов. Случаи " белого трансплантата " как раз и являются следствием активности преysуществующих антител.

Антитела к чужеродным антигенам HLA могут присутствовать в сыворотке реципиента до трансплантации. Их выявление свидетельствует о преysуществующей иммунизации антигенами HLA. Она возможна при переливании цельной крови во время беременности. Выявление в сыворотке реципиента тел к антигенам HLA донора свидетельствует о

высоком риске сверхострого отторжения трансплантата. Оно обусловлено образованием комплексов, состоящих из антигенов трансплантата и антител реципиента, которые активируют свертывание крови и приводят к тромбозу сосудов трансплантата. Поскольку сужение трансплантата вызывают чужеродные антигены, лучший способ его профилактики - подбор донора, совместимого с реципиентом по антигенам HLA. Если реципиент уже иммунизирован антигенами HLA, донор должен быть полностью совместим с реципиентом.

Следует упомянуть об особой форме успешной "трансплантации", осуществляемой самой природой. Имеется в виду плод, развивающийся в организме беременной женщины. Действительно, зародыш представляет собой гетерозиготный организм, включающий как антигены матери, так и отца. По этой причине иммунная система матери реагирует на мужские антигены. Однако никакого иммунологического конфликта не происходит, и в условиях нормы беременность длится отведенное ей время.

Одним из объяснений кажущегося парадокса является представление о барьерной функции плаценты. Трофобластические клетки, образующие внешний слой плаценты и контактирующие с тканями матери, лишены антигенов гистосовместимости и, в силу этого, не могут служить мишенями для цитотоксических Т-лимфоцитов или антител.

Вторым фактором, который может защищать эмбрион от иммунологической атаки со стороны матери, является альфа-фетопротеин. Хорошо известна ярко выраженная иммуносупрессивная активность этой фетальной формы альбумина. В ситуации возможного проникновения лимфоцитов матери в кровотоки зародыша, альфа-фетопротеин выступает в качестве блокатора иммунологической активности сенсibilизированных лимфоцитов.

Ведущая роль лимфоидных клеток в первичной реакции отторжения в случае отторжения кожи и солидных (ударение на первом слоге) опухолей подтверждена. Множество исследований указывает на участие Т-лимфоцитов в реакции отторжения. Однако эти данные нельзя распространить на все случаи трансплантации органов. При трансплантации других органов, в частности почек, в разрушении трансплантата принимают участие антитела. Особенно следует принять во внимание, что происходит не только действие гуморальных и клеточных факторов, но и их взаимодействие.

Трансплантация: клинические проблемы.

Замена поврежденных органов, особенно почек, на здоровые донорские органы стала если не обыденным, то, во всяком случае, достаточно часто используемым приемом в хирургической практике.

Успех трансплантации зависит от многих факторов и, в первую очередь, от уровня идентичности по молекулам (антигенам) МНС между донором трансплантата и больным реципиентом. Подбор пар для пересадки труден, т.к. слишком высока антигенная индивидуальность среди людей. Даже максимально возможное сходство по МНС между донором и реципиентом не исключает значительных различий по минорным антигенам гистосовместимости .

Вторым осложняющим моментом при трансплантации является возможное присутствие у пациента антител к антигенам донора трансплантата. Это обстоятельство определяет необходимость предварительного тестирования реципиента на наличие у него антител к антигенам трансплантируемого органа.

Несмотря на эти ограничения пересадка органов с достаточно высоким процентом успешных операций стала обычной, хотя и трудной лечебной процедурой.

Таблица 2. Сводные данные США (1994) по проценту проживших более 5 лет трансплантатов различных органов.

Трансплантат	Выживание в течении 5 лет, %
Почка	80-90
Печень	40-50
Сердце	70
Легкие	Выживаемость низкая
Кожа	Результата переменный
Роговица	>90
Костный мозг	80

Проведение успешной работы по трансплантации органов требует соблюдения ряда условий:

1) Наличие разветвленной сети центров по трансплантологии, задача которых - сбор информации о потенциальных донорах и состоянии здоровья пациентов, ожидающих хирургического вмешательства; проведение HLA- типирования как донора, так и пациента; организация максимально быстрой доставки органа в клинику.

2) Организация специализированных клиник по трансплантации со штатом квалифицированных хирургов.

3) Постоперационный контроль состояния хирургического больного. Среди прочих терапевтических мер, применяемых к таким больным, постоперационный контроль включает обязательное использование иммуносупрессивной терапии. Наиболее эффективными в данном случае являются стероиды, циклоспорин А и FR-506, и азатиоприн.

Новейшие достижения в области трансплантологии позволяют все шире использовать трансплантацию органов и тканей для лечения разных заболеваний. В последнее время наряду с трансплантацией костного

мозга, почки, печени и сердца стали применять трансплантацию тонкой кишки, доли и сегментов печени, легкого, костей, поджелудочной железы и клеток панкреатических островков, а также других органов и тканей. Для трансплантации используются как трупные, так и полученные от живых доноров органы и ткани. Чаще донорами служат родственники реципиента.

Заготовка, консервирование и хранение органов и тканей.

Источником тканей и органов для трансплантации являются практически здоровые люди, погибшие от случайных причин (тяжелых травм не совместимых с жизнью) или скончавшиеся в результате остро развившихся тяжелых заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт и т.п.). Наиболее оптимальным для трансплантологии источником являются близкие родственники пациента нуждающегося в пересадке органа или тканей. Это обусловлено тем, что при изогенной или сингенной трансплантации реакция тканевой несовместимости выражена мало и наступает достаточно быстрое выздоровление реципиента. Однако изогенная и сингенная трансплантация возможна только парных органов.

Другим, не менее важным источником для трансплантологии являются ткани трупа (кожа, сухожилия, кости, роговица и т.д.).

Несколько реже в качестве источника тканей для трансплантации используют животных.

Медицинским противопоказанием к изъятию тканей и органов для трансплантации являются все случаи смерти от инфекционных заболеваний, острых и хронических отравлений, злокачественных опухолей, туберкулеза, а также случаи смерти ВИЧ инфицированных пациентов и больных СПИД.

Важным моментом заготовки органов и тканей для аллотрансплантации являются не только медицинские, но и морально-

этические и юридические аспекты. Забор органов и тканей должен производиться с согласия родственников, после констатации врачебной комиссией смерти мозга потенциального донора. В состав этой комиссии входят: анестезиолог, хирург или нейрохирург, невропатолог; психиатр, лечащий врач. Критерием установления диагноза смерти мозга служат:

1. Глубокая безрефлекторная кома;
2. Отсутствие кашлевого рефлекса при эндотрахеальном отсасывании;
3. Полный центральный паралич дыхания;
4. Изоэлектрическая (нулевая линия) при электроэнцефалографии;
5. Интракраниальная остановка кровообращения (доказанная с помощью ангиографии). Констатация смерти мозга комиссией осуществляется в письменном виде с подписями всех ее членов.

Забор, консервирование и хранение органов и тканей для трансплантации производят при строгом соблюдении правил асептики и антисептики в специально оборудованных лабораториях-операционных центрах трансплантологии, НИИ и их филиалов. Изъятие органов у донора выполняют сразу же после констатации комиссией смерти мозга, на фоне внутривенных вливаний донору растворов электролитов, диуретиков, ангиопротекторов, а также при проведении искусственной вентиляции легких. Эти мероприятия имеют цель сохранить функции донорских органов до конца операции их изъятия. Не рекомендуется выполнять забор органов в период тепловой ишемии (период времени, когда циркуляция крови уже прекращена, а температура тканей еще близка к нормальной).

Ткани трупа изымают и консервируют в первые 6 часов после смерти. Консервирование тканей трупа возможно в течение первых суток при условии хранения их в специальных условиях при температуре 0° С.

После изъятия органы и ткани вначале тщательно отмывают от крови и тканевой жидкости в специальных растворах, а затем, в зависимости от предполагаемой длительности хранения, приступают к консервированию.

Существуют следующие методы консервирования тканей и органов:

1. Криоконсервирование – консервирование при низкой температуре с быстрым замораживанием (от -1830C до -2730C) и хранением при температуре от -250C до -300C ;

2. Консервирование в специальных растворах, содержащих антибиотики или антисептики, с последующим хранением в плазме или крови реципиента или охлажденном растворе;

3. Лиофилизация – замораживание с последующей сушкой в условиях вакуума. Используется для консервирования костей и сухожилий. Метод достаточно широко распространен, вместе с тем его недостатком является не полное подавление антигенных свойств ткани;

4. Консервирование в парафине;

5. Консервирование в растворе альдегида (глутаральдегид, формальдегид).

После консервирования материал хранят в специальных условиях в центрах НИИ трансплантологии, создавая, таким образом, банк органов и тканей. Доставка органов для трансплантации в хирургические клиники и отделения осуществляется в специальных контейнерах в растворе при температуре $+40\text{C}$.

Иммунный статус — это структурное и функциональное состояние иммунной системы индивидуума, определяемое комплексом клинических и лабораторных иммунологических показателей.

Таким образом, иммунный статус (син. иммунный профиль, иммунореактивность) характеризует анатоμο-функциональное состояние иммунной системы, т. е. ее способность к иммунному ответу на определенный антиген в данный момент времени.

Иммунологическая память- способность организма при повторной встрече с одним и тем же антигеном реагировать с более активным и более быстрым формированием иммунитета, т. е. реагировать по типу вторичного иммунного ответа. Повышенная чувствительность, или иммунореактивность, к антигену сохраняется при этом годами и даже десятилетиями. Иммунологическая память распространяется как на гуморальный (выработка антител), так и клеточный иммунитет. ГЗТ, трансплантационный иммунитет и другие формы иммунитета, связанные в основном с функцией лимфоцитов, «запоминаются» в не меньшей мере. Следовательно, иммунологическая память обусловлена деятельностью В-лимфоцитов (гуморальный иммунитет) и Т-лимфоцитов (клеточный иммунитет). Известно, что в популяции этих клеток имеются «клетки памяти», сохраняющие многие годы способность реагировать на повторное введение антигена, так как вырабатывают рецепторы к этому антигену. Видимо, ведущая роль в сохранении иммунологической памяти используется в практике вакцинации людей. Это делают в тех случаях, когда необходимо создать высокий уровень иммунитета и поддерживать его длительное время на этом уровне. Осуществляют это 2-3-кратными прививками при первичной вакцинации и периодическими повторными прививками – ревакцинациями. Например, против дифтерии прививают ребенка на втором году жизни, затем в детском саду, школе, армии, т. е. прививки проводят с интервалами в 5-7 лет.

Иммунологическая толерантность – явление противоположное иммунологической памяти. В этом случае в ответ на повторное введение антигена организм вместо энергичной быстрой выработки иммунитета

проявляет ареактивность, не отвечает иммунной реакцией, т. е. толерантен к антигену. Толерантность специфична, так как проявляется только к тому антигену, с которым организм уже встречался; она может быть полной или частичной, вырабатываться только к одной какой-либо (отсутствие выработки антител или ГНТ и т. д.) или ко всем иммунным реакциям.

Толерантность бывает врожденная (естественная) и приобретенная. Примером врожденной толерантности является отсутствие реакции иммунной системы на свои собственные антигены. Приобретенную толерантность можно создать, вводя в организм вещества, подавляющие иммунитет, т. е. иммунодепрессанты, а также, если вводить аллогенный антиген во время эмбрионального периода или в первые дни после рождения животного или человека.

Во время беременности иммунная система матери проявляет толерантность к антигенным структурам плода, благодаря чему не происходит его отторжения. Это связано с наличием плацентарного барьера, с низкой плотностью антигенов гистосовместимости на клетках трофобласта, а также с супрессорной направленностью иммунных реакций в системе мать - плод.

Женский организм, плацента и плод синтезируют ряд белковых факторов (альфа-фетопротеин, уромодулин, белки трофобласта) и небелковых соединений (эстрогены, прогестерон, простагландины E1 и E2), подавляющих реакции отторжения.

Иммунологические взаимоотношения, устанавливающиеся между матерью и ребенком во время беременности, в силу того, что синцитиотрофобласт и базальная децидуальная оболочка находятся в непосредственном контакте, а также в силу того, что происходит постоянное поступление клеток плода в кровотоки матери, создают защиту плода и его образований от иммунных механизмов матери, запускаемых

антигенами плода отцовского происхождения. Но при некоторых условиях иммунологические механизмы могут стать причиной тяжелых осложнений, приводящих к нарушениям развития или даже к смерти плода.

При беременности должны одновременно включаться как реакции матери, направленные против фетоплацентарных антигенов (реакция хозяина против трансплантата), так и реакции плода, направленные против антигенов матери (реакция трансплантат против хозяина). В основе симптомов со стороны организма матери при развитии резус-иммунизации лежат не иммунные механизмы, а такие факторы, как массивные поступления со стороны фетоплацентарного комплекса гонадотропинов или токсичных веществ, рефлекс, исходящий от матки, нарушения фето-плацентарного обмена и др.

Иммунологический надзор и механизмы противоопухолевого иммунитета.

В начале 60-х годов XX в. известный австралийский ученый М. Вернет выдвинул концепцию иммунологического надзора, по которой иммунная система конкретного индивидуума срабатывает всегда, когда сталкивается с признаками генетически чужеродной информации. Иначе, иммунитет призван не только осуществлять антиинфекционную защиту, но и главным образом обеспечивать генетическую целостность соматических клеток организма в течение его индивидуальной жизни. Среди прочих факторов, с которыми имеет дело иммунологический надзор, особое место занимают злокачественно перерожденные клетки. По представлениям М. Бернета, онкологические заболевания проявлялись бы в значительно большем числе случаев и гораздо в более раннем возрасте, если бы отсутствовал иммунологический контроль за потоком мутационно измененных клеток.

Т – клетки

Среди иммунологических факторов, принимающих участие в защите организма от неоплазм, доминирующая роль принадлежит клеточной форме защиты. Наиболее активными клетками в разрушении опухоли являются CD8 Т-клетки и Т-хелперы. Если CD8 Т-клетки выполняют прямую киллерную функцию, то Т-хелперы способствуют ее успешной реализации. Помощь со стороны Т-хелперов осуществляется через секретируемые цитокины. Среди них наибольшую роль играет интерферон, который стимулирует макрофаги и увеличивает активность НК-клеток. Информация о противоопухолевом действии CD8 Т-клеток пришла в основном из опытов по лизису вирустрасформированных клеток *invitro* и *invivo*. Цитолитическое действие примированных CD8 Т-клеток наблюдали как в клеточной культуре, так и в системе адоптивного переноса *invivo*. Активность CD8 Т-клеток проявляется в результате распознавания комплекса пептид опухолевого антигена: молекула I класса МНС. Представленные выше опыты по генетической рестрикции взаимодействия CD8 Т-клеток с клетками-мишенями, модифицированными вирусом, прямо указывают на роль молекул I класса в процессе распознавания вирусного антигена.

К тому же антитела против молекул I класса МНС блокируют лизис вирусиндуцированных опухолевых клеток.

В - клетки

Участие клеток В-системы в противоопухолевом иммунитете может проявляться несколькими способами:

- 1) разрушением опухолевых клеток антителами, фиксирующими комплемент
- 2) накоплением НК-клеток, имеющих на своей поверхности цитотоксические антитела. Данные формы активности антител

продемонстрированы *invitro*. Однако не ясно, имеют ли они место *invivo* (К-клетки). Более того, показано, что в ряде случаев с солидными опухолями специфические антитела блокируют эффект цитотоксических клеток.

НК – клетки

Натуральные киллеры (НК-клетки) также осуществляют иммунологический надзор и участвуют в уничтожении трансформированных клеток. Они относятся к лимфоидным клеткам, но при этом лишены маркеров Т- и В-лимфоцитов. Набор клеток, подвергающихся литическому действию НК, достаточно широк — это ряд вирусинфицированных и опухолевых клеток, клеток, на поверхности которых представлены цитотоксические антитела, эмбриональные клетки. В отличие от лимфоцитов НК не имеют антигенраспознающих рецепторов, не увеличиваются количественно после взаимодействия с чужеродным (например, вирусным) антигеном и не способны к формированию иммунологической памяти. При этом их активность повышается под влиянием цитокинов Т-клеток и в первую очередь интерлейкина – γ .

Особая роль НК в противоопухолевом иммунитете подтверждается не только прямыми наблюдениями *invitro*, но и сравнительными данными по активности таких клеток у мышей инбредных линий. Различные линии этих животных характеризуются индивидуальным уровнем НК, и этот уровень коррелирует со способностью развивать антиопухолевую защиту. У мышей с высоким уровнем НК спонтанные или индуцируемые опухоли встречаются редко. У мышей с низким исходным уровнем НК частота спонтанных опухолей, напротив, высокая. Трансплантация клеток от линий мышей с высоким уровнем НК линиям с низким содержанием этих клеток обеспечивает защиту последних от некоторых форм опухолей. Клинические данные также

демонстрируют связь между уровнем НК в периферической крови больных и интенсивностью роста опухоли.

Одной из характеристик НК является наличие Fc-рецептора. Казалось бы, способность НК связывать антитела должна обеспечивать лизис опухолевых клеток в процессе развития реакции защиты, однако четких доказательств такой возможности пока нет.

Макрофаги

Макрофаги. В опытах *invitro* установлено, что макрофаги, активированные цитокинами Т-клеток, оказывают определенное противоопухолевое действие. Оно может быть связано как с явлением прямого фагоцитоза опухолевых клеток, так и с процессом, опосредованным ФНО-а, секретлируемым фагоцитирующими мононуклеарами. Какого-либо бесспорного доказательства противоопухолевой активности макрофагов *invivo* пока не получено.

Таким образом, наиболее активными участниками противоопухолевого иммунитета являются два типа клеток: Т-лимфоциты и НК. Понимание роли макрофагов и антител в этом процессе требует дополнительного изучения.

Канцерогенез (син. онкогенез)— сложный патофизиологический процесс зарождения и развития опухоли.

Существует три группы этиологических факторов: химические (канцерогенные вещества), физические (ионизирующая радиация, ультрафиолетовое излучение, высокая температура, механическое воздействие), биологические (онкогенные вирусы). Факторы различной природы способные индуцировать развитие опухоли называют канцерогенами.

Биологические канцерогены.

Роль вирусов доказана в случае лимфомы Беркитта, рака носоглотки (ДНК-содержащий вирус Эпштейна—Барр), рака шейки матки и кожи половых органов (вирус папилломы), а также Т-клеточной лимфомы (ретро-вирус HTLV-1), рака печени (НСV и HBV). Вирусные онкогены — это гены вируса по структуре похожие на протоонкогены, с функционированием которых связано превращение нормальных клеток в опухолевые. Белки — продукты вирусных онкогенов — активируют процессы клеточного деления и, таким образом, вызывают трансформацию клетки (эпигеномный механизм канцерогенеза).

Химические канцерогены

Все химические канцерогены реагируют с клеточной ДНК, ковалентно присоединяясь к ней, они образуют многочисленные соединения, которые индуцируют одно- и двунитевые разрывы.

1. По происхождению различают канцерогены естественные и искусственные. К канцерогенам естественного происхождения относятся продукты жизнедеятельности некоторых грибов (микотоксины) и продукты вулканической деятельности. Среди продуктов жизнедеятельности грибов (плесени), обладающих канцерогенным действием, наиболее изучен афлатоксин В, который продуцируется плесенью *Aspergillus flavum*. Источниками канцерогенов искусственного происхождения являются: 1) выбросы промышленных предприятий; 2) выхлопные газы автомобилей; 3) табачный дым; 4) продукты неправильной кулинарной обработки пищи (использование пережаренных жиров, нарушение технологии копчения и др.).

2. По химическому строению канцерогены могут быть представлены: а) полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ); б) ароматическими аминами; в) нитрозосоединениями; г)

гетероциклическими углеводородами; д) аминокислотами; е) простыми соединениями (мышьяк, асбест и др.).

3. По механизму канцерогенного влияния различают канцерогены прямого действия не требуют каких-либо превращений в организме для проявления своего канцерогенного действия (эпоксиды) и канцерогены непрямого действия – приобретают канцерогенность в результате метаболических превращений в организме (полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины, нитрозосоединения, афлатоксины).

4.

Физические канцерогены

Примеры физических факторов способных индуцировать канцерогенез: радиация, УФ-излучение (меланома у светлокожих), механический фактор, высокие температуры (горячая пища может вызывать рак пищевода, ротовой полости). Действие физических фактор связано, как правило, с активацией свободного перекисного окисления и подавления антиоксидантной системы. Активные формы кислорода, азота и хлора не только вовлекают липиды, но и повреждают ДНК. Мутации ДНК способны запустить онкогенез.

Злокачественные, или незрелые, опухоли состоят из мало или недифференцированных клеток; они утрачивают сходство с тканью (органом), из которой исходят (гетерологичные опухоли). Характерны клеточный атипизм, инфильтрирующий и быстрый рост опухоли. Выделяют дифференцированные (высоко-, умеренно- и низкодифференцированные) – менее злокачественные, и недифференцированные - более злокачественные опухоли. Установление степени дифференцировки, а значит, и степени злокачественности опухоли имеет большое прогностическое значение.

Злокачественные опухоли дают метастазы, рецидивируют, оказывают не только местное, но и общее влияние на организм.

Основные вопросы к теме:

1. История развития трансплантологии.
2. Общая характеристика отторжения.
3. Иммунные механизмы отторжения.
4. Клинические проблемы трансплантации.
5. Заготовка, методы консервирования и сроки хранения трансплантатов.
6. Иммунный статус.
7. Иммунологическая толерантность.
8. Иммунологическая память.
9. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать плод».
10. Иммунологический надзор и механизмы противоопухолевого иммунитета.
11. Факторы, способствующие развитию злокачественных опухолей.
12. Характеристика злокачественных заболеваний.

Вопросы к итоговому занятию по разделу «Иммуногенез».

1. Становление иммунной системы в эмбриогенезе.
2. Иммунитет новорожденных.
3. Развитие иммунной системы в постнатальном периоде.
4. Иммунитет при старении.
5. Эволюция иммунных механизмов
6. Строение и функции центральных органов иммунной системы, красного костного мозга, тимуса.
7. Строение и функции периферических органов иммунной системы: селезенки, лимфоузла.
8. Строение и функции системы лимфоэпителиальных образований.
9. Онтогенез органов иммунной системы.
10. Вклад Э. Дженнера в истории развития иммунологии.
11. Значение работ Луи Пастера.
12. Первый период развития иммунологии.
13. Индуктивные и селективные теории иммунитета.
14. Клеточная теория иммунитета И. И. Мечникова.
15. Гуморальная теория иммунитета П. Эрлиха.
16. Клонально-селекционная теория иммунитета М.Ф. Бернета.
17. Развитие иммунологии на современном этапе.
18. Гиперчувствительность немедленного типа.
19. Классификация аллергенов.
20. Механизм развития аллергического процесса.
21. Гиперчувствительность замедленного типа.
22. Особенности аутоиммунных заболеваний.
23. История развития трансплантологии.
24. Общая характеристика отторжения.
25. Иммунные механизмы отторжения.
26. Клинические проблемы трансплантации.

27. Заготовка, методы консервирования и сроки хранения трансплантатов.
28. Иммунный статус.
29. Иммунологическая толерантность.
30. Иммунологическая память.
31. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать плод».
32. Иммунологический надзор и механизмы противоопухолевого иммунитета.
33. Факторы, способствующие развитию злокачественных опухолей.
34. Характеристик а злокачественных заболеваний.

Приложение 1.

Тесты для самоподготовки.

1. К ЦЕНТРАЛЬНЫМ ОРГАНАМ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОТНОСЯТСЯ

1. Тимус, миндалины
2. Селезенка, красный костный мозг
3. Красный костный мозг, тимус
4. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми покровами

2. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ-ЭТО

1. Лимфоузлы
2. Селезенка
3. Тимус
4. Красный костный мозг

3. В ЦЕНТРАЛЬНЫХ ОРГАНАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРОИСХОДИТ:

1. синтез всех классов Ig
2. лимфопоэз
3. развитие гиперчувствительности замедленного типа
4. Имуногенез

4. ГЛАВНОЙ КЛЕТКОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЯВЛЯЕТСЯ.

1. макрофаг
2. полипотентная стволовая клетка
3. дендритная клетка

4. лимфоцит

**5. ПЕРВОЙ КЛЕТКОЙ, ВСТУПАЮЩЕЙ ВО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АНТИГЕНОМ, ЯВЛЯЕТСЯ:**

1. Т-лимфоцит
2. макрофаг
3. В-лимфоцит
4. Эозинофил

**6. ДЛЯ В-ЛИМФОЦИТОВ КОНЕЧНЫМ ЭТАПОМ
ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЯВЛЯЕТСЯ:**

1. пре-В-лимфоцит
2. плазматическая клетка
3. полипотентная клетка
4. поздняя про-В-клетка

**7. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ИНВОЛЮЦИЯ ТИМУСА
НАЧИНАЕТСЯ:**

1. с 10 лет
2. с 1 года
3. с 30 лет
4. с 50 лет

**8. СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ ЛИМФОИДНЫМ
ОРГАНОМ, В КОТОРОМ ПРОХОДЯТ ЛИМФОПОЭЗ БОЛЬШАЯ
ЧАСТЬ Т-ЛИМФОЦИТОВ, ЯВЛЯЕТСЯ:**

1. тимус
2. лимфатические узлы
3. селезенка костный мозг
4. печень

9. КЛЕТКАМИ-ПРЕДШЕСТВЕННИКАМИ

МАКРОФАГОВ ЯВЛЯЮТСЯ:

1. нейтрофилы
2. моноциты
3. тучные клетки
4. эозинофилы

10. ХЕМОТАКСИС КЛЕТОК - ЭТО:

1. направленное движение клеток
2. прилипание клеток друг к другу
3. поглощение бактерий фагоцитирующими клетками
4. стимуляция бактерицидной функции
5. усиление функциональной активности клеток

11. АДГЕЗИЯ - ЭТО:

1. свойство клеток прикрепляться и задерживаться на определённых субстратах
2. направленное движение клеток
3. поглощение бактерий
4. обволакивание объекта фагоцитоза Д. контактный цитоллиз
клетки-мишени

11. ФАГОЦИТОЗ — ЭТО:

1. поглощение твердых частиц клетками фагоцитами
2. синтез и секреция иммуноглобулинов
3. поглощение клетками фагоцитами жидкого материала
4. активный процесс выхода из кровеносных сосудов в ткани фагоцитирующих клеток развитие клеточного иммунного ответа.

12. ПЕРВОЙ СТАДИЕЙ ФАГОЦИТОЗА ЯВЛЯЕТСЯ:

1. Адгезия

2. хемотаксис
3. формирование фагосомы
4. переваривание
5. выброс продуктов деградации

13. АНТИГЕНЫ - ЭТО:

1. макромолекулы, несущие генетически чужеродную информацию и способные индуцировать иммунный ответ
2. специальные белки, продуцируемые В-лимфоцитами
3. вещества, которые способны индуцировать митотическое деление лимфоцитов.
4. белки, способствующие усилению фагоцитоза.

14. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ - ЭТО:

1. неспецифический фактор иммунной системы
2. специфический фактор иммунной системы
3. адъюванты
4. компонент комплемента
5. все перечисленное

15. СЕЛЕЗЕНКА:

1. Является органом центральной иммунной системы
2. Является органом периферической иммунной системы
3. Не является органом иммунной системы
4. Служит местом созревания Т-лимфоцитов

16. ИММУНИТЕТ - ЭТО:

1. функция защиты организма исключительно от вирусных инфекций;
2. функция защиты организма от агентов, несущих чужеродную генетическую информацию
3. функция защиты организма исключительно от простудных заболеваний.

17. КЕМ В 1890 ГОДУ БЫЛА РАЗРАБОТАНА

ФАГОЦИТАРНАЯ ТЕОРИЯ:

1. Э.Дженнер
2. Луи Пастер
3. И.И. Мечников
4. П. Эрлих

18. РЕАКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С

**ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИМИ МЕХАНИЗМАМИ,
ЯВЛЯЮЩИМИСЯ ПРОЯВЛЕНИЕМ ГУМОРАЛЬНОГО
ИММУНИТЕТА:**

1. реакциями гиперчувствительности замедленного типа
2. реакциями гиперчувствительности немедленного типа
3. Реакция отторжения трансплантата.

19. СПОСОБНОСТЬ ОРГАНИЗМА ПРИ ПОВТОРНОЙ

**ВСТРЕЧЕ С ОДНИМ И ТЕМ ЖЕ АНТИГЕНОМ РЕАГИРОВАТЬ
С БОЛЕЕ АКТИВНЫМ И БОЛЕЕ БЫСТРЫМ
ФОРМИРОВАНИЕМ ИММУНИТЕТА:**

5. Иммунный статус
6. Иммунологическая толерантность
7. Противоопухолевый иммунитет
8. Иммунологическая память

ЭТАЛОН ОТВЕТОВ

1) 3	2)	3)	4) 4
5) 2	6)	7)	8) 1
9) 2	10)	11)	12) 1
13) 2	14)	15)	16) 2
17) 2	18)	19)	20) 4

Приложение 2.

Ситуационные задачи.

Задача № 1. При беременности в ответ на поступление в кровь матери метаболитов плода может развиваться токсикоз. Какие клетки крови самок будут реагировать на эти токсические продукты? Как будет изменяться содержание этих клеток в крови и почему?

Ответ: Эозинофилы; увеличивается количество эозинофилов - продуцентов антитоксинов.

Задача № 2. При патологических состояниях возможно существенное усиление функции одной из популяций клеток крови, в результате чего значительно повышается проницаемость стенки сосудов, что проявляется в форме отека ткани и замедления процесса свертывания крови. О каких клетках крови ведётся речь? Какое вещество их гранул может изменять плотность клеточных контактов сосудистой стенки? Какое вещество их гранул участвует в регуляции свертывания крови?

Ответ: Базофилы; гистамин; гепарин.

Задача № 3. В лейкоцитарной формуле крови имеет место эозинофилия. О каких патологических состояниях можно предполагать?

Ответ: Об аллергических состояниях организма, глистных инвазиях, введении чужеродного белка и гистамина, а также наблюдается при некоторых инфекционных заболеваниях.

Задача № 4. Методом автордиографии поместили ядра морфологически распознаваемых пролиферирующих клеток нейтрофилоцитопоза. В каких клетках обнаружится метка?

Ответ: В нейтрофильных миелобластах, промиелоцитах, миелоцитах, метамиелоцитах.

Задача № 5. В эксперименте на мышах в раннем неонатальном периоде ингибировали функцию тимуса. Какой вид гемопоэза нарушится?

Ответ: Т-лимфоцитопоз.

Задача № 6. Путем центрифугирования форменные элементы отделили от плазмы крови, а затем их разделили на эритроциты, гранулоциты, лимфоциты,

тромбоциты и высеяли в питательные среды. Какие из них и почему дадут колониальный рост?

Ответ: Лимфоциты, среди которых средние и большие лимфоциты сохранили способность к делению.

Задача № 7. На препарате мазка крови видна крупная круглая клетка, цитоплазма окрашена слабо базофильно, не содержит специфической зернистости, ядро светлое, бобовидной формы. Назовите эту клетку.

Ответ: Моноцит.

Задача № 8. На препарате мазка крови, окрашенного азур-эозином, видна клетка с базофильной метакромазирующей зернистостью, сквозь которую просматривается лопастной формы ядро. Назовите эту клетку.

Ответ: Базофил

Задача № 9. На препарате мазка красного костного мозга видна клетка с ацидофильной зернистостью. Ядро овальное, без признаков пикноза, расположено эксцентрично. Назовите эту клетку.

Ответ: Эозинофильный миелоцит.

Задача № 10. На препарате мазка красного костного мозга видна клетка, в цитоплазме которой крупная ацидофильная зернистость. Ядро палочковидной формы. Назовите эту клетку.

Ответ: Эозинофильный метамиелоцит.

Задача №11. В поле зрения микроскопа в мазке крови видна клетка с ядром, состоящим из многих сегментов. На фоне слабо оксифильной цитоплазмы определяется мелкая зернистость, окрашивающаяся как основными, так и кислыми красителями. Назовите эту клетку.

Ответ: Сегментоядерный нейтрофил

Задача № 12. В мазке крови видна клетка с крупной ацидофильной зернистостью и сегментированным ядром. Назовите эту клетку.

Ответ: Сегментоядерный эозинофил.

Задача № 13. При гетеротрансплантации органов обнаружено отторжение трансплантата. Какие клетки крови обеспечивают этот процесс?

Ответ: Т-лимфоциты-"киллеры".

Задача № 14. В организме в результате трансформации возникла популяция раковых клеток. Какие клетки крови обнаружат и начнут атаковать уклонившиеся от нормального развития клетки? Как называется это явление?

Ответ: Т-лимфоциты - "киллеры"; иммунологический надзор.

Задача № 15. У поросёнка диагностирована глистная инвазия. Какие изменения в лейкоцитарной формуле следует ожидать?

Ответ: Повышение, числа эозинофилов – эозинофилия.

Задача № 16. При анализе крови обнаружено резкое увеличение процентного содержания лимфоцитов. Как называется это состояние?

Ответ: Лимфоцитоз.

Задача № 17. При анализе крови обнаружено снижение процентного содержания лимфоцитов. Как называется это состояние?

Ответ: Лимфоцитопения.

Задача № 18. При анализе крови в лейкоцитарной формуле обнаружено повышение процентного содержания нейтрофилов. Как называется это состояние?

Ответ: Нейтрофилоцитоз.

Задача № 19. При анализе крови в лейкоцитарной формуле обнаружено увеличение процентного содержания базофилов. Как называется это состояние?

Ответ: Базофилия.

Задача № 20. В лейкоцитарной формуле повышен процент сегментоядерных нейтрофилов и исчезли юные и палочкоядерные нейтрофилы. Как называется данное состояние лейкоцитарной формулы?

Ответ: Сдвиг лейкоцитарной формулы вправо.

Задача № 21. В лейкоцитарной формуле имеет место увеличение процентного содержания юных и палочкоядерных нейтрофилов и уменьшение - сегментоядерных нейтрофилов. Как называется данное состояние лейкоцитарной формулы?

Ответ: Сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

Задача № 22. В организме животного начался острый гнойный воспалительный процесс. Какие изменения можно ожидать в гемограмме?

Ответ: Увеличение содержания лейкоцитов, особенно нейтрофилов.

Задача № 23. В эксперименте в организм животного введен чужеродный белок. Какие клетки крови обеспечивают иммунологический ответ?

Ответ: Т-лимфоциты (хелперы, супрессоры), В-лимфоциты, моноциты.

Задача № 24. В культуру клеток крови введены микроорганизмы. В каких клетках крови мы их не обнаружим?

Ответ: В эритроцитах, лимфоцитах, эозинофилах, базофилах.

Задача № 25. В культуру клеток крови введены чужеродные мелкие пылевые частички. В каких клетках мы их обнаружим?

Ответ: В моноцитах.

Задача № 26. Известно, что плазматическая клетка вырабатывает специфические антитела на данный антиген. При введении антигена количество плазматических клеток увеличивается. За счет каких клеток крови происходит увеличение числа плазмоцитов?

Ответ: За счет В-лимфоцитов.

Задача № 27. В процессе взаимодействия Т-лимфоцита-супрессора, макрофага и В-лимфоцита выключено действие макрофага. Какой процесс иммуногенеза нарушится?

Ответ: Трансформация В-лимфоцита в плазматическую клетку.

Задача № 28. В условном эксперименте у нейтрофила удалили лизосомы. Как это отразится на функции нейтрофила?

Ответ: Нарушится способность к фагоцитозу и к перевариванию захваченных микроорганизмов.

Список используемой литературы

Основная литература

1. Виноградов С. Ю., Диндяев С. В., Криштоп В. В., Торшилова И.Ю. Гистология. Учебное пособие. - 2011 г.
2. Митрофанова Н. Н., Мельников В.Л. Иммунология Учебно-методическое пособие - 2013 г.
3. Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология : норма и патология. Учебник для мед. вузов и ун-тов - 2010 г.
4. Ярилин, А.А. Иммунология. Руководство - 2010г.

Дополнительная литература:

1. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А. Гистология, цитология и эмбриология -. 2002 г.
2. Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология - 2007 г.
- 3.Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас -. Москва «Триада», 2014г.
4. Покровского В.М., Коротько Г.Ф Физиология человека., 2003 г.
5. Северин Е.С. Биологическая химия- 2008 г.
- 6.Клиническая иммунология и аллергология -Адельман Д. 2000 г.
- 7.Иммунология - Галактионов В.Г. 1998 г.

Учебное издание

Светлана Николаевна Андрус
Татьяна Анатольевна Чепендюк
Елена Ефимовна Пищенко
Анна Сергеевна Кокул

**Гистоморфология
иммуногенеза**

Учебно-методическое пособие

К практическим занятиям для студентов II курса
по специальности «Лечебное дело»

образовательном портале ПГУ им. Т.Г. Шевченко moodle@spsu.ru