

ТЕМА: СИСТЕМА ІМУННОГО ЗАХИСТУ.

1. Поняття про імунну систему.

Імунна система поєднує органи та тканини, в яких проходить утворення та взаємодія клітин – імуніцитів, що виконують функцію розпізнавання генетично чужих субстанцій (антигенів) та здійснюють специфічні реакції.

До системи імунного захисту належать червоний кістковий мозок і тимус – центральні органи, а також лімфатичні вузли, селезінка, мигдалики, гемолімфатичні вузли, скупчення лімфоїдних елементів у стінці травного каналу та дихальних шляхів – периферичні органи.

До функцій центральних органів системи імунного захисту відноситься утворення всіх видів формених елементів крові, забезпечення умов антигеннезалежного розмноження лімфоцитів.

У периферичних органах імуногенезу здійснюється знищення (елімінація) клітин крові, які закінчили свій життєвий цикл, а також спеціалізація (антигензалежне диференціювання) під впливом антигенів ефektorних клітин (Т- та В-лімфоцитів), що забезпечують імунний захист організму від генетично чужорідного матеріалу.

2. Визначення поняття "імунітет".

Імунітет – це захист організму від усього генетично чужорідного – мікробів, вірусів, чужих клітин чи генетично змінених своїх клітин. Імунна система, виконуючи функцію впізнавання "свого" і "чужого", забезпечує підтримання генетичної цілісності та сталості внутрішнього середовища. Усі органи імунної системи функціонують як єдине ціле завдяки нейрогуморальним механізмам регуляції, а також процесам міграції та рециркуляції клітин по кров'яних та лімфатичних системах. Постійно мігруючі лімфоцити здійснюють імунний нагляд. Вони здатні пізнавати "чужі"

макромолекули бактерій та клітин різних тканинних багатоклітинних організмів та виконувати специфічну захисну реакцію.

СТАДІЇ ІМУНІТЕТУ

Стадії імунітету	Клітини, які беруть участь у розвитку стадії	Імунологічні процеси
1.Стадія індукції (аферентна)	Макрофаги, дендритні клітини, клітини Лагенгарса, антиген реактивні лімфоцити	Процесінг та презентація антигена
2.Імунорегуляторна (проліферативна)	Т-хелпери, Т-супресори, В-супресори, ампліфайри	Активація та взаємодія імунорегуляторних клітин, проліферація клітин
3.Ефекторная (продуктивна стадія)	Т-кілери, Т-ефектори гіперчутливості сповільненого типу, плазматичні клітини	Диференціювання клітин-попередників в ефекторні клітини. Антитілоутворення.
4.Імунологічна пам'ять	Т- і В-клітини пам'яті	Накопичення клітин пам'яті

3. Визначення поняття "антигени".

Антигени - це складні органічні речовини, які здатні при попаданні в організм людини викликати специфічну імунну відповідь. Якості антигенів мають бактерії, віруси, паразити, сторонні клітини та тканини, мутаційно змінені власні клітини (наприклад, ракові). А також продукти життєдіяльності сторонніх клітин – білки, полісахариди, поліпептиди та штучні високополімерні сполуки.

4. Визначення поняття "антитіло".

Антитіла – це складні білки, які синтезуються В-лімфоцитами та плазмоцитами. Вони здатні специфічно поєднуватися з відповідними антигенами та знешкоджувати їх. Антитіла називають імуноглобулінами (Ig). У глобулінової фракції крові знаходяться кілька класів імуноглобулінів – IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Антитіла у великих концентраціях перебувають у крові,

лімфі, молоці, слюзах, поті, вагінальному секреті та секреті передміхурової залози. Вони інактивують віруси, токсини, бактерії. З їхньою допомогою на мікроорганізмах фіксуються білки плазми крові системи комплементу, що призводить до активації поглинання мікробів фагоцитами та їхньої наступної загибелі. Фіксація антитіл на чужих клітинах сприяє знищенню останніх Т-лімфоцитами-кілерами.

5. Характеристика та функції різних Ig

Суб клас	Вміст Ig в сиров., %	Функція
Ig G	75%	Циркулююче антитіло в крові та лімфі. Fc-фрагмент розпізнається рецепторами клітин (макрофаги та ін.) З'єднується з антигенами та активує систему комплементу (опсонізація) та лізис клітин. Здатний проходити через плаценту та з плазми крові в тканинну рідину (тут – 48%). Період напівжиття – 21 доба. Зміст підвищується у разі інфекцій, знижується у разі зниження гуморального імунітету.
Ig A	15%	Переважає в секретах залоз (піт, слюзи, слиз, молоко, піхвовий та простатичний секрет), у слизових оболонках (IgA: IgG= 20:1), у лімфатичних вузлах та селезінці (IgA: IgG= 1:3). Є секреторний Ig A (полімер). Його поліпептидні димери зв'язуються поверхневим протеїном епітеліоцитів (секреторний компонент) та транспортується крізь клітину (протистоїть дії кишкових протеаз). Період напівжиття – 5-8 діб. Рівень IgA у крові підвищується у разі респіраторних та кишкових захворювань. Це перша лінія протимікробного захисту.

Ig M	10%	Експресується на поверхні В-клітин (маркер), секретується плазмocyтaми. Потужний активатор каскаду комплементу. Не проходить через плаценту (його поява свідчить про внутрішньоматкову інфекцію).
Ig D	0,2%	Маркер В-лімфоцитів, опосередковує диференціювання В-клітин. Не проходить через плаценту. Не пов'язує комплемент. Період напівжиття – 2,8 діб. Активує тучні клітини (ТК) та базофіли в алергічних реакціях.
Ig E	Сліди	Ig E зв'язується з Fc-рецептором ТК. Синтезується Ig E при дії алергенів (пилок рослин, бджолина отрута та інше.) При вторинній дії алергену IgE, пов'язаний з ТК, "розпізнає" алерген і викликає дегрануляцію ТК, виділення гістаміну. Місцево – напад астми, набряк, висип, системно – (анафілактичний шок). Не пов'язує комплемент. Не проходить через плаценту. Зв'язується з алергенними тканинами. Плазмocyти з IgE знаходяться у бронхіальних та перитоніальних лімфатичних вузлах, слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, трохи у селезінці.

6. Характеристика імунокомпетентних клітин.

Основними клітинами, що здійснюють імунні реакції, є Т- та В-лімфоцити, плазмocyти, макрофаги, а також ряд пов'язаних з ними клітин (тучні клітини, еозинофіли). Популяція лімфоцитів різноманітна. Виділяють три основні групи лімфоцитів: Т – лімфоцити, В – лімфоцити та 0 – клітини.

Т – лімфоцити – найбільша популяція, що становить 70 – 90 % лімфоцитів крові. Вони диференціюються в тимусі, потім потрапляють у кров і лімфу та заселяють Т-зони в периферичних органах імунної системи, де під впливом антигенів утворюються Т-імуноцити (ефектори) і Т-клітини пам'яті. Для Т-

лімфоцитів характерна наявність на плазмолемі спеціальних рецепторів, які мають здатність впізнавати та зв'язувати антигени.

Функції Т – лімфоцитів:

- 1) забезпечують клітинний імунітет;
- 2) беруть участь у регуляції гуморального імунітету;
- 3) здійснюють продукцію цитокінів при дії антигенів.

У популяції Т-лімфоцитів виділяють: Тк – кілери, Тх – хелпери, Тс – супресори.

Тк - беруть участь у реакціях клітинного імунітету.

Тх і Тс-беруть участь у регуляції гуморального імунітету:

- Тх - стимулюють диференціювання В-лімфоцитів, утворення з них плазмочитів та продукцію імуноглобулінів.
- Тс - надають протилежну дію.

Таким чином, головна функція Тх - впізнавання чужих антигенів, секреція інтерлейкінів, що стимулюють В-лімфоцити та інші клітини для участі в імунних реакціях.

В – лімфоцити – є основними клітинами, які беруть участь у гуморальному імунітеті. У крові людини їх перебуває 10-30% від усіх лімфоцитів. Для В – лімфоцитів характерною є наявність на плазмолемі імуноглобулінових рецепторів для антигенів. У плазмолемі В-лімфоцитів є також рецептори для комплементу (С3) та Fc – рецептори. При дії антигену В-лімфоцити в периферичних лімфоїдних органах активізуються, проліферують, диференціюються в плазмочити, які активно синтезують антитіла різних класів, що надходять у кров, лімфу та тканинну рідину.

Макрофаги - відіграють важливу роль в імунній відповіді організму, це антигенпредставляючі клітини. Вони діють у першій індуктивній фазі імунітету, коли стимулюють лімфоцити, а також у другій продуктивній фазі, коли виробляються антитіла.

У механізмі впізнавання антигену є два етапи:

- фагоцитоз та перетравлення антигену;

– у фаголізосомах макрофага накопичуються поліпептиди, які здійснюють стимулюючий вплив на проліферацію та диференціацію Т– та В–лімфоцитів.

ІМУНОКОМПЕТЕНТНІ КЛІТИНИ

1. Антигенпрезентуючі клітини

- моноцити
- макрофаги
- ендотеліальні клітини

2. Регуляторні клітини

- хелпери
- супресори
- контрсупресори
- пам'яті

3. Ефектори імунної відповіді

- Т-кілери
- В-антитілопродуценти
- плазматичні клітини

7. Антигеннезалежне диференціювання лімфоцитів.

Антигеннезалежна проліферація та диференціювання Т- та В-лімфоцитів – це генетично запрограмовані процеси утворення клітин, які здатні давати специфічний тип імунної відповіді при зустрічі з конкретним антигеном завдяки появі на плазмолемі лімфоцитів особливих “рецепторів”. Вона проходить у центральних органах імунітету (тимус, кістковий мозок або фабрицієва сумка птахів) під впливом специфічних факторів, що виділяються ретикулярною стромою або ретикулоепітеліальними клітинами тимусу.

8. Антигензалежна проліферація та диференціювання лімфоцитів.

Антигензалежна проліферація та диференціювання Т- та В-лімфоцитів проходить при зустрічі з антигенами в периферичних лімфопідних органах. При

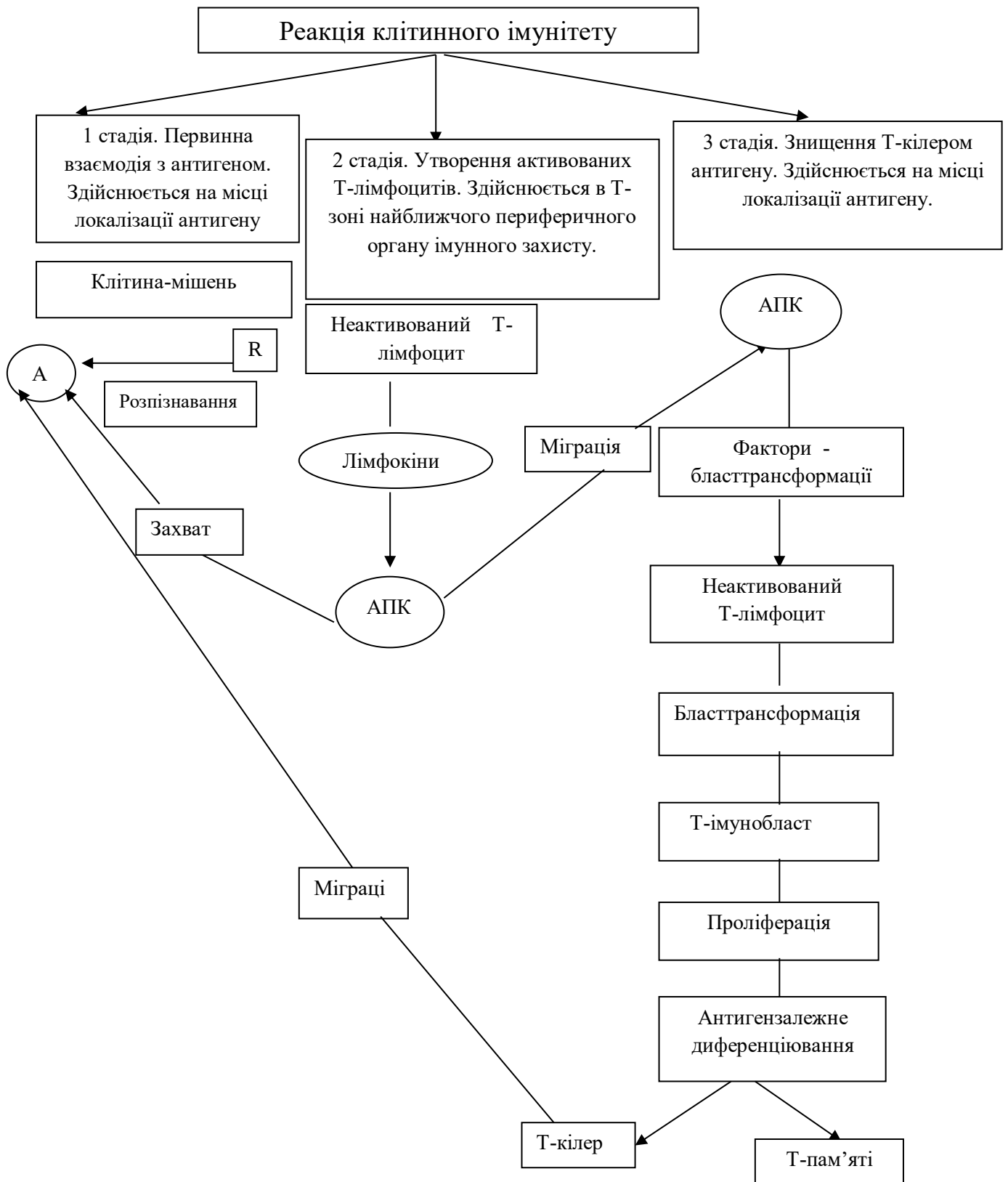
цьому утворюються ефекторні клітини та клітини пам'яті (які зберігають інформацію про діючий антиген). Утворені Т-лімфоцити складають пул довгоживучих, рециркулюючих лімфоцитів, а В-лімфоцити - короткоживучих клітин.

КЛІТИНИ ІМУННОГО ЗАХИСТУ	
2 типа імунних механізмів	
Клітинні реакції Забезпечують захист організму від внутрішньоклітинних та грибкових інфекцій внутрішньоклітинних паразитів та пухлинних клітин. Приймають участь тимусзалежні лімфоцити (Т-клітини, які дозрівають в тимусі).	Гуморальні реакції Направлені проти позаклітинних збудників інфекцій. Приймають участь тимуснезалежні (В-клітини, які постійно утворюються в кістковому мозку і продукують антитіла).

9. Клітинний імунітет.

Клітинний імунітет - формується при трансплантації органів та тканин, злоякісному пухлинному рості, інфікуванні клітин вірусами.

У клітинному імунітеті беруть участь Т-кілери, які взаємодіють з антигеном у комплексі з глікопротеїнами МНС І класу на плазматичній мембрані клітини-мішені. Цитотоксична Т-клітина вбиває клітину, інфіковану вірусом, у тому випадку, коли вона розпізнала за допомогою своїх рецепторів фрагменти вірусних білків, пов'язані з молекулами МНС класу І на поверхні ураженої клітини. Зв'язування Тк з мішенями веде до виділення цитотоксичними клітинами пороутворюючих білків, які називаються перфоринами. Вони полімеризуються в плазматичній мембрані клітини-мішені і перетворюються на трансмембранні канали, які роблять мембрану проникною, що сприяє загибелі клітини.



10. Гуморальний імунітет.

Гуморальний імунітет – забезпечується кооперацією клітин: макрофагів (антигенпредставляючих клітин), Тх і В-лімфоцитів.

Антиген, що потрапив в організм, поглинається макрофагом, який розщеплює його на фрагменти. Ці фрагменти комплексно з молекулами МНС класу II з'являються на поверхні клітини. Така обробка антигену макрофагом має назву процесингу антигену. Для подальшого розвитку імунної відповіді на антиген потрібна участь Тх. Але вони самі мають бути активованими. Це відбувається, коли антиген, оброблений макрофагом, впізнається Тх. Таке впізнання Тх – клітинного комплексу “антиген+молекула МНС II класу на поверхні макрофагу стимулює секрецію інтерлейкіну – 1 (ІЛ – 1) макрофагом. Під дією ІЛ – 1 активізується синтез та секреція ІЛ – 2 Тх – клітиною. Виділення ІЛ - 2 стимулює проліферацію Тх. Збільшення кількості Тх необхідне для реалізації оптимальної імунної відповіді. Тх - активують В - клітини шляхом секреції ІЛ - 2, а також ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, під впливом яких В - клітина розмножується і диференціюється з утворенням плазматичних клітин і клітин В - пам'яті. Плазматичні клітини секретують антитіла. Плазматичні клітини є ефекторними клітинами гуморального імунітету.

Стадії/функції імунної відповіді

1. Імулогічне розпізнавання присутності «чужого», тобто «не свого».
Хто здійснює – клітини вродженої та адаптивної імунної відповіді.
2. Стримання та елімінація інфекції – ефекторні функції.
Хто здійснює – система комплемента білків крові, антитіла, ефекторні клітини – лімфоцити та лейкоцити, що володіють деструктивними здібностями.
3. Саморегулювання імунної системи – не зруйнувати власний організм.
4. Імунологічна пам'ять - унікальна здатність адаптивної імунної відповіді відповідати на повторне потрапляння антигена (вторинна імунна відповідь) швидше і потужніше, а ніж в перший раз.

Порушення однієї з функцій —————> захворювання

Недостатність імуннологічної регуляції



алергія, аутоімунні захворювання

11. Міжклітинні взаємодії у забезпеченні імунного захисту.

При попаданні сторонніх речовин в організм (антигенна стимуляція) для адекватної реакції необхідна кооперація та взаємодія різних видів клітин імунної системи. Серед них можна виділити клітини макрофагічної природи - моноцити крові, гістіоцити-макрофаги сполучної тканини, перитоніальні, альвеолярні макрофаги, клітини Лангерганса шкіри, кістковомозкові, клітини Купфера печінки, клітини Кащенко-Гофбауера плаценти, мікрогліоцити нервової системи. Є група клітин, які зветься мікрофаги, до них належать нейтрофільні гранулоцити крові, а також клітини, які за певних умов можуть проявляти фагоцитарні властивості, зокрема ендотеліоцити. Третя група клітин поєднує в собі лімфоцитарний ряд, це різні популяції Т-і В-лімфоцитів (Т-кілери, Т-хелпери, Т-супресори, плазмоцити, Т- і В-клітини пам'яті). Загальна маса клітин, які безпосередньо забезпечують імунний захист організму, становить близько 1% від маси тіла. Кожен етап імунної реакції передбачає часткову інактивацію стороннього матеріалу, а також його зміну (модифікацію) з подальшою передачею іншим популяціям клітин для здійснення адекватної імунної відповіді. Іноді відбувається варіант, при якому антигенвмісна частка розпізнається і процесується (обробляється) макрофагом без участі Т-лімфоцита, розщеплюється його лізосомальними ферментами, а отримані антигенні детермінанти передаються Т- і В-лімфоцитам і викликають їх перетворення в ефекторні клітини (Т-кілери та плазмоцити), і навіть клітини пам'яті. Клітини імунної системи (імуноцити) здатні синтезувати фізіологічно активні речовини – інтерлейкіни.

12. Біологічні ефекти інтерлейкинів.

Скорочення	Клітини-продуценти	Головні функції
IL-1	Макрофаги, кератиноцити	Протизапальний ендогенний піроген; активує фібробласти, гранулоцити, остеокласти; робить Т-лімфоцити чутливими до сигналів
IL-2	Т-лімфоцити	Стимулює розмноження Т-, В-лімфоцитів і НК-клітин
IL-3	Т-лімфоцити	Стимулює розмноження поліпотентних кровотворних клітин
IL-4	Т-лімфоцити, мастоцити	Регулює ізотип В-лімфоцитів, перемикаючи його до IgG та IgE
IL-5	Т-лімфоцити, мастоцити, В-лімфоцити	Стимулює розмноження та диференціювання еозинофілів; активує утворення IgA
IL-6	Т-лімфоцити, макрофаги, фібробласти	Протизапальний фактор; стимулює диференціювання В-лімфоцитів та тимоцитів
IL-7	Ретикулярна строма червоного кісткового мозку	Стимулює диференціювання та дозрівання В-лімфоцитів
IL-8	Кератиноцити, фібробласти, моноцити	Стимулює активацію та хемотаксис нейтрофілів
IL-9	Т-лімфоцити	Стимулює розмноження Т-лімфоцитів, тимоцитів та мастоцитів
IL-10	Т-лімфоцити, мастоцити, можливо, В-лімфоцити	Інгибує синтез цитокінів в багатьох клітинах; стимулює розмноження мастоцитів

13. Механізми інтеграції елементів імунної системи.

Імунна система функціонує як єдине ціле завдяки наявності центральних нейрогуморальних та місцевих факторів, що регулюють процеси проліферації та диференціювання клітин, упорядковану міграцію, що здійснюється через кров та лімфу.

В ембріональному періоді проходить перемикання кровотворення з жовткового мішка до печінки, а потім у кістковий мозок.

У дорослих із кісткового мозку в кров мігрує 2% усіх СКК. Під дією антигенів їх кількість збільшується в десятки разів. Процес міграції СКК з кісткового мозку та їх рециркуляція перебувають під контролем гормонів гіпофізу та надниркових залоз. Циркуляція лімфоцитів залежить від специфічних взаємодій між поверхнею лімфоцитів та поверхнею ендотеліальних клітин, які вистилають посткапілярні венули з високим ендотелієм.

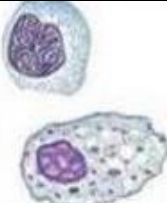
Розрізняють два типи міграції клітин імунної системи: поступовий та швидкий. Поступовий тип міграції характерний для стовбурових клітин, Т- і В-лімфоцитів, які заселяють периферичні лімфоїдні органи. Швидкий тип міграції притаманний постійно рециркулюючим Т-лімфоцитам. Кількість рециркулюючих лімфоцитів у крові людини становить близько 10^{10} .

14. Участь тучних клітин та еозинофілів у імунних реакціях.

При первинному, а особливо вторинному введенні антигенів збільшується кількість тучних клітин, їх контакт із макрофагами та масова дегрануляція. Дегрануляція зумовлена сполученням антигену з антитілами (IgE), які фіксовані на цитолемі. При цьому біологічно активні речовини (гістамін, серотонін, гепарин), що містяться в гранулах, виділяються і можуть здійснювати неспецифічний стимулюючий вплив на процеси проліферації та диференціювання імуннокомпетентних клітин – Т – та В – лімфоцитів. Поява в тканинах надлишку гістаміну призводить до збільшення кількості еозинофілів, які завдяки вмісту у своїх гранулах гістаміну беруть участь у його руйнуванні. Введення в організм більшості антигенів супроводжується збільшенням кількості еозинофілів у тканинах та регіонарних лімфатичних вузлах. У ранній фазі імунних реакцій, коли проходить “розпізнавання антигену”, еозинофіли, як і тучні клітини, беруть участь у активації макрофагів. У продуктивній фазі імунітету еозинофіли виконують

дезінтоксикаційну функцію, беручи участь у фагоцитозі та руйнуванні комплексу антиген-антитіло.

Клітини імунної системи

	Базофіли і тучні клітини	Нейтрофіли	Еозинофіли	Моноцити і макрофаги	Лімфоцити і плазмочити	Дендритні клітини
						
% клітин у крові	рідко	50-70%	1-3%	1-6%	20-35%	NA
Первинна функція	Виділення медіаторів, що викликають запалення і алергічну реакцію	Перетравлення і знищення збудників	Знищення збудників, особливо паразитів	Перетравлення і знищення збудників, презентація антигена	Специфічна відповідь на збудник, включаючи синтез антитіл	Розпізнає збудник і активує інші клітини імунної системи
		фагоцити				
	гранулоцити					
Класифікація			Цитотоксичні клітини		Цитотоксичні клітини (деякі типи)	
				Антиген-презентуючі клітини		

Крок-1. Система імунного захисту. Кооперація клітин в імунній відповіді.

У хворого 30-ти років виявлена злоякісна пухлина шкіри. Які клітини епідермісу беруть участь в імунній відповіді?

- A** *Т-лімфоцити
- B** Кератиноцити
- C** Кератиноцити і клітини Меркеля
- D** Клітини Меркеля
- E** Клітини шипуватого шару

У дитини вроджений імунodefіцит. Страждає клітинний імунітет, що обумовлює часті вірусні інфекції. Порушеннями в якому органі найвірогідніше це викликано?

- A** *Тимусі
- B** Червоному кістковому мозку
- C** Лімфатичних вузлах
- D** Селезінці
- E** Піднебінних мигдаликах

Опікову рану закрили шкірою свині (гетеротрансплантація). Назвати ефекторні клітини, які відторгнуть трансплантат (шкіру свині).

- A** *Т-кіллери
- B** Т-хелпери
- C** Т-супресори
- D** В-лімфоцити
- E** Природні кілери

При гетеротрансплантації органу виявлено відторгнення трансплантату. Які клітинники крові забезпечують цей процес?

- A** *Т-лімфоцити - кілери.
- B** Т-лімфоцити-хелпери
- C** Т-лімфоцит-супресор
- D** Т-лімфоцит-О
- E** Т-лімфоцити-пам'яті

При повторному попаданні антигена в організм виділяються антитіла. З функцією яких імунокомпетентних клітин пов'язане це явище?

- A** *Лімфоцитами пам'яті

- В** Т - кілерами
- С** Т - супресорами
- Д** Макрофагами
- Е** Дендритними клітинами

У крові дівчини 16 років, котра страждає аутоімунним запаленням щитовидної залози, виявлено численні плазматичні клітини. З проліферацією та диференціюванням яких клітин крові пов'язано збільшення кількості плазмоцитів?

- А** *В-лімфоцитів
- В** Т-хелперів
- С** Тканинних базофілів
- Д** Т-кілерів
- Е** Т-супресорів

Під час гетеротрансплантації органів виявлено відторгнення трансплантату. Як клітини головним чином забезпечують цей процес?

- А** *Т-кілери
- В** Макрофаги
- С** В-лімфоцити
- Д** Т-хелпери
- Е** Т-супресори

В організм людини введено живу вакцину. Підвищення активності яких клітин сполучної тканини можна очікувати?

- А** *Плазмоцитів і лімфоцитів
- В** Макрофагів і фібробластів
- С** Пігментоцитів і перицитів
- Д** Адипоцитів і адвентиційних клітин
- Е** Фібробластів і лаброцитів

Відомо, що плазматична клітина виробляє специфічні антитіла на даний антиген. При введенні антигену кількість плазматичних клітин збільшується. За рахунок яких клітин крові відбувається збільшення числа плазмоцитів?

- А** *В-лімфоцитів.
- В** Еозинофілів
- С** Базофілів
- Д** Т-лімфоцитів
- Е** Моноцитів

У пацієнта після пересадки чужорідного ниркового трансплантату розвинулась реакція відторгнення. Визначте основні ефекторні клітини, які беруть участь у даній імунологічній реакції.

- A** *Т- кілери
- B** В-лімфоцити
- C** Т-лімфоцити-супресори
- D** Т-лімфоцити-хелпери
- E** Плазмоцити

Запалення характеризується розширенням кровоносних капілярів на ділянці пошкодження, зменшенням кровообігу, підвищенням проникливості стінки судин. Яким з клітин наведених нижче, належить головна роль в цьому?

- A** * Тканинним базофілам
- B** Фібробластам
- C** Плазмоцитам
- D** Еозинофілам
- E** Макрофагам

Одужання організму від інфекційної хвороби супроводжується нейтралізацією антигенів специфічними антитілами. Якими клітинами вони продукуються?

- A** * Плазмоцитами
- B** Фібробластами
- C** Тканинними базофілами
- D** Еозинофілами
- E** Т-лімфоцитами