**04.04.2020г**

**Тема 1. Структура и организация ИС. Первичные и вторичные органы ИС. Костный мозг, тимус, лимфоузлы, селезенка, лимфоидная ткань. Онтогенез ИС.**

**Зарождение иммунологии**

По происхождению иммунология — прикладная медицинская наука. Ее предыстория насчитывает более 2 тыс. лет. На протяжении этого времени основным подходом в данной области был эмпирический поиск путей предотвращения инфекционных заболеваний. В основе такого поиска было достоверное наблюдение о том, что люди, перенесшие некоторые ≪заразные болезни≫, повторно ими не заболевали. Ярко и очевидно этот факт проявлялся при оспе — именно это заболевание стало ≪плацдармом≫ для формирования иммунологии.

Описано предупреждение развития оспы у наследника китайского императора с помощью нанесения на слизистую носа материала из пустул людей, выздоравливающих от оспы. Это первое письменное свидетельство, которое однозначно можно отнести к области иммунологии (которое датируется около 1 тыс. лет до н.э.).

Подобный подход, позже названный европейцами вариоляцией (от лат. *variola —* оспа), был, по-видимому, независимо разработан в разных вариантах во многих регионах Азии. И к началу XVIII века вариоляция была широко распространена. На протяжении XVIII века практика вариоляции получила широкое распространение в Европе, вписавшись в идеологиюэпохи Просвещения. Но вариоляция несла значительный риск и

нередко приводила к развитию заболевания и смерти, что, в конце концов, было осознано

европейцами и она была запрещена в большинстве стран.

В 90-х годах XVIII века английский врач Эдвард  Дженнер сделал наблюдение, что коровницы, контактировавшие со скотом, больным коровьей оспой, если и заболевали человеческой оспой, то переносили ее легко. Э. Дженнер предпринял рискованный эксперимент на человеке: он привил коровью оспу от заболевшей ею коровницы 8-летнему мальчику. Реакция на прививку проявилась в виде кратковременного недомогания. Повторная прививка коровьей оспы дала еще более слабую реакцию. После этого Дженнер привил подростку материал от больного человеческой оспой. Заболевание не развилось.

Благодаря исследованиям Дженнера, подтверждёнными опытным путём, были спасены буквально тысячи жизней. А спустя годы повсеместная вакцинация и вовсе остановила волну эпидемии, которая ранее захлёстывала целые континенты, собирая внушительный урожай человеческих жизней.

На протяжении XIX века вакцинация приобрела широкое распространение в цивилизованном мире и применялась в практически неизменном виде до недавнего времени, когда международное сообщество признало факт элиминации оспы (1980).

Рождение иммунологии как науки связано с именем Луи Пастера. Широко известно, что Л. Пастер создал микробиологию и доказал роль микроорганизмов в развитии и распространении заразных (инфекционных) заболеваний. Он же сформулировал общие принципы иммунологической профилактики инфекционных заболеваний, что рассматривают как отправную точку иммунологии как самостоятельной науки. В качестве точки отсчета ее существования принимают 1880 г., когда были опубликованы результаты исследований Л. Пастера по созданию и успешному испытанию живой ослабленной вакцины против куриной холеры.

**Значение темы:**В настоящее время не вызывает сомнения факт, что иммунная система играет ведущую роль в патогенезе большинства заболеваний. В связи с этим становится необходимым знать основные закономерности ее работы, функциональное предназначение каждого из звеньев и их интеграцию в механизмах формирования иммунного ответа.

**Клиническая иммунология** – раздел клинической медицины, изучающий патогенез, диагностику, лечение и профилактику заболеваний, в основе которых лежат расстройства функций иммунной системы, требующие иммунокоррекции.

**Задачи клинической иммунологии:**

1. Диагностика и лечение врожденной недостаточности ИС (первичные ИДС).
2. Выявление и лечение приобретенных иммунодефицитов (вторичные ИДС).
3. Диагностика и лечение иммунопатологических проявлений соматической патологии.
4. Специфическая диагностика и лечение аллергии.
5. Диагностика и лечение аутоиммунной патологии.
6. Диагностика и лечение лимфопролиферативных заболеваний.
7. Подбор пары донор-реципиент.
8. Диагностика дефектов ИС при опухолях и их лечение.
9. Диагностика иммунных механизмов нарушений репродуктивной функции и их устранение.

**Иммунитет**– способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности.

Иммунитет – это способ поддержания гомеостаза организма, один из важнейших факторов сохранения структурной и функциональной целостности организма, сохранения его биологической и генетической индивидуальности.

**Иммунная система** - совокупность органных, тканевых, клеточных и молекулярных компонентов, функцией которых является осуществление иммунной защиты.

**Иммунология** - наука о строении и функциях иммунной системы как в норме, так и при различных патологических состояниях, в том числе и при нарушениях самой иммунной системы - иммуно-патологиях.

**Функции иммунной системы:**

1. Защита от возбудителей инфекционных болезней.
2. Элиминация и утилизация отмирающих тканевых структур.
3. Противоопухолевая защита.
4. Обеспечение нормальной дифференцировки клеток кроветворной системы.
5. Отторжение пересаживаемых органов, тканей, клеток.
6. Обеспечение нормального внутриутробного развития плода.

**Морфологическим субстратом** иммунной системы является лимфоидная ткань.

Иммунная система состоит из различных компонентов - органов, тканей и клеток, отнесённых к этой системе по функциональному критерию (выполнение иммунной защиты организма) и анатомо-физиологическому принципу организации (органно-циркуляторный принцип).

В иммунной системе выделяют: первичные (центральные) органы (костный мозг и тимус), вторичные (периферические) органы (селезёнка, лимфатические узлы, пейеровыбляшки и др.), а также диффузно расположенную лимфоидную ткань - отдельные лимфоидные фолликулы и их скопления. Особо выделяют лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми оболочками *(Mucosa-AssociatedLymphoidTussue -*MALT)

В центральныхорганах иммунной системы проходят ранние, антигеннезависимые стадии созревания лимфоцитов.

В тимусе проходит лимфопоэз значительной части T-лимфоцитов*.*

**Тимус**расположен в грудной полости над сердцем и крупными сосудами.

Тимус состоит из 2 долей, каждая из которых окружена капсулой из соединительной ткани. Перегородки, идущие от капсулы, разделяют тимус на дольки. В каждой дольке тимуса выделяют 2 зоны: по периферии - корковая (cortex) (преобладают незрелые пролиферирующие тимоциты), в центре - мозговая *(medulla)* (более зрелые формы тимоцитов)*.*Объём органа заполнен эпителиальным каркасом (эпителий), в котором располагаются тимоциты (незрелые Т-лимфоциты тимуса), дендритные клетки (ДК) и макрофаги. ДК расположены преимущественно в зоне, переходной между корковой и мозговой. Макрофаги присутствуют во всех зонах.

Эпителиальным клеткам принадлежит существенная роль в дифференцировке костно-мозговых предшественников тимоцитов в зрелые Т-лимфоциты.

 Эпителиальные клеткисвоими отростками обхватывают лимфоциты тимуса (тимоциты), поэтому их называют *«nursecells»*(клетки-«сиделки» или клетки-«няньки»). Эти клетки не только поддерживают развивающиеся тимоциты, но также продуцируют цитокины ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-7, LIF, GM-CSF и экспрессируют молекулы адгезии LFA-3 и ICAM-1, комплементарные молекулам адгезии на поверхности тимоцитов (CD2 и LFA-1).

Своеобразную морфологическую структуру, образованную эпителиальными клетками, представляют тельца Гассаля. Они расположены в медуллярной части тимуса и выглядят как многослойное чешуйчатое образование, напоминающее срез луковицы. Эпителиальные клетки телец Гассаля несколько отличаются по мембранным маркерам и гуморальным продуктам от других медуллярных клеток. В центре телец Гассаля расположены нежизнеспособные ороговевшие клетки. Клетки телец Гассаля секретируют цитокин TSLP (Thymicstromallymphopoietin), влияющий на дендритные клетки. Дендритные клетки, активированные TSLP, играют важную роль при дифференцировке регуляторных Т-клеток и аллергического варианта Тh2-клеток.

Тимус сильно васкуляризован. Стенки капилляров и венул образуют гематотимический барьер.

**Костный мозг** - место локализации стволовых кроветворных клеток и генерации всех клеток иммунной системы, кроме Т-лимфоцитов.

В костном мозге происходят полные «курсы» эритропоэза (заканчивается эритроцитами), миелопоэза (заканчивается нейтрофилами, моноцитами, эозинофилами, базофилами), мегакариоцитопоэза (заканчивается тромбоцитами), а также начинается дифференцировка дендритных клеток (ДК), и вероятно, NK- и В2-лимфоцитов.

**Периферический отдел иммунной системы** образован вторичными (периферическими) лимфоидными органами:неинкапсулироваными лимфоидными структурами, связанными со слизистыми оболочками, диффузно распределенными лимфоидными и миелоидными клетками и инкапсулированными (т.е. истинными, морфологически изолированными) лимфоидными органами. Лимфоидные органы взаимосвязаны путями рециркуляции лимфоцитов (лимфатическая и кровеносная системы).

Выделяют 3 разновидности инкапсулированных лимфоидных органов — лимфатическиеузлы, селезенка и пейеровы бляшки.

В периферических органах происходят заключительные, антигензависимые стадии дифференцировки лимфоцитов.

Лимфоидные образования слизистых оболочек формирует лимфоидную ткань, связанную со слизистыми оболочками*(Mucosa-associatedlymphoidtissue*— MALT).

Стромальные клетки лимфоидных органов и MALT способны привлекать клетки соответствующих типов и поддерживать их жизнеспособность, т.е. формируют для них нишу. Завершив развитие в костном мозге, миелоидные клетки поступают в кровь и некоторое время (обычно короткое) циркулируют в кровотоке. Из кровотока они мигрируют в ткани, в которых живут от нескольких суток до месяцев или лет. Кроме такого конститутивного пути миграции, существует экстренная миграция клеток (в основном миелоидных) из кровотока в места контакта с патогеном и очаг воспаления. Миелоидные клетки, участвующие в иммунных процессах, представлены моноцитами, нейтрофильными,эозинофильными и базофильными гранулоцитами.Некоторые разновидности миелоидных клеток практически не выявляются в кровотоке (хотя они тоже проходят стадию циркуляции), но присутствуют в тканях: тучные клетки и 2 типа тканевых клеток, образующихся из моноцитов, — макрофаги и дендритные клетки.Дендритные клетки играют роль посредника между врожденным и адаптивным иммунитетом.

 Лимфоидная ткань слизистых оболочек можно классифицировать в соответствии с теми областями, иммунную защиту которых они обеспечивают:

- Лимфоидная ткань, ассоциированная с носоглоткой (NALT - Nose-AssociatedLymphoidTissue), а также внутриэпителиальные лимфоциты её слизистой оболочки.

- Лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами и бронхиолами (BALT - Bronchus-AssociatedLymphoidTissue), а также внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки дыхательной системы.

- Лимфоидная ткань, ассоциированная с ЖКТ (GALT - Gut-AssociatedLymphoidTissue) - миндалины, аппендикс, пейеровы бляшки, а также субпопуляциявнутриэпителиальных лимфоцитов слизистой оболочки ЖКТ.

Пейеровы бляшки - групповые лимфатические фолликулы, расположенные в *laminapropria*тонкой кишки. Фолликулы, точнее T-клетки фолликулов, примыкают к кишечному эпителию под так называемыми M-клетками («М» от *Membranous,*эти клетки не имеют микроворсинок), являющимися «входными воротами» пейеровой бляшки. Основная масса лимфоцитов расположена в B-клеточных фолликулах с зародышевыми центрами. T-клеточные зоны окружают фолликул ближе к эпителию. Основная функция пейеровых бляшек - поддержание иммуногенеза B-лимфоцитов и их дифференцировка в плазматические клетки, продуцирующие антитела - преимущественно секреторные IgA.

- Лимфоидная ткань, ассоциированная с женскими половыми путями (VALT - Vulvovaginal-AssociatedLymphoidTissue), а также внутриэпителиальные лимфоциты их слизистой оболочки.

- Субпопуляции лимфоцитов печени, которая в качествелимфоидного барьера «обслуживает» кровь воротной вены,несущей все всосавшиеся в кишечнике вещества.

 - Лимфоидная подсистема кожи (SALT - Skin-AssociatedLymphoidTissue) - диссеминированные внутриэпителиальные лимфоциты и региональные лимфатические узлы исосуды лимфодренажа.

**Лимфатический узел**, строение. Лимфатические узлы - образования округлой или бобовидной формы, множественные, симметрично расположенные, инкапсулированные периферические лимфоидные органы, размером от 0,5 до 1,5 см в длину, с углублением для входа и выхода кровеносных сосудов, называемых воротами. Лимфа поступает в ЛУ по нескольким приносящим (афферентным) лимфатическим сосудам и выходит по единственному выносящему (эфферентному) лимфатическому сосуду вместе с артерией и веной. В итоге лимфа попадает в грудной лимфатический проток. Снаружи ЛУ покрыт капсулой из коллагеновых волокон от которой радиально отходят трабекулы.

Различают В-корковую область, В-клетки образуют первичные и вторичные фолликулы, Т-паракортикальную область и центральную мозговую область.

Корковое вещество разделено соединительнотканными трабекулами на радиальные секторы и содержит лимфоидные фолликулы. Строма фолликулов содержит фолликулярные дендритные клетки (ФДК), формирующие особое микроокружение для B-лимфоцитов Лимфоидные фолликулы проходят 3 стадии развития. Первичный фолликул *-*мелкий фолликул, содержащий наивные B-лимфоциты. После того как B-лимфоциты вступают в иммуногенез, в лимфоидном фолликуле появляется герминативный (зародышевый) центр, содержащий интенсивно пролиферирующие B-клетки (это происходит примерно через 4-5 дней после активной иммунизации). Это вторичный фолликул. По завершении иммуногенеза лимфоидный фолликул существенно уменьшается в размере.

В паракортикальной (T-зависимой) зоне лимфатического узла расположены T-лимфоциты и интердигитальные ДК, которые презентируют антигены T-лимфоцитам. Мозговая область образована клеточными тяжами, содержащими Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги. Поступление лимфоцитов из кровотока происходит в паракортикальные области по венулам с высоким эндотелием.

**Селезенка** расположена в левом верхнем квадранте брюшной полости, позади желудка. Размер 13 х 8см. Снаружи покрыта соединительно-тканной капсулой от которой из пучков коллагеновых волокон, которые проникают в паренхиму органа, образуя короткие перекладины (трабекулы).

Селезенка имеет 2 основных типа ткани: белую и красную пульпу.

Селезёнка - лимфоцитарная «таможня» для антигенов, попавших в кровь.

Белая пульпа состоит из лимфоидной ткани, образующей вокруг центральных артериол периартериолярные лимфоидные муфты (ПАЛМ). В ПАЛМ имеются Т- и В-клеточные области: Т-клетки непосредственно окружают центральную артериолу, В-клетки образуют первичные (нестимулированныые, никогда не встречавшие антиген) и вторичные (стимулированные, содержащие центры размножения с клетками иммунологической памяти) фолликулы.

Артериолы селезёнки впадают в синусоиды (это уже красная пульпа).Красная пульпа образована венозными синусоидами и клеточными тяжами (ретикулум), пространство между которыми занимают оседлые макрофаги, эритроциты, тромбоциты, гранулоциты, лимфоциты и многочисленные плазматические клетки. Синусоиды заканчиваются венулами, собирающимися в селезёночную вену, несущую кровь в воротную вену печени. Красную и белую пульпу разделяет диффузная маргинальная зона, населенная особой популяцией В-лимфоцитов (В-клетки маргинальной зоны) и особыми макрофагами. Клетки маргинальной зоны являются важным связующим звеном между врождённым и приобретённым иммунитетом. Здесь происходит самый первый контакт организованной лимфоидной ткани с возможными патогенами, циркулирующими в крови.

 В селезенке разрушаются отжившие эритроциты и тромбоциты, этот процесс называется гемокатерезом.

В лимфоузлах развиваются иммунные реакции на антигены, поступающие с лимфой, т.е. проникшие через кожу или слизистые.

Клеточный и гуморальный иммунный ответ возникают во вторичных (периферических) органах иммунной системы.

 Периферическая кровь и лимфа - транспортно-коммуникационный компонент иммунной системы.

Анатомо-физиологически иммунная система организована по органно-циркуляторному принципу. Это означает, что лимфоциты не являются строго резидентными клетками, а интенсивно рециркулируют между лимфоидными органами и нелимфоидными тканями через лимфатические сосуды и кровь. Миграцию лимфоцитов обусловливают специфические взаимодействия конкретных молекул на мембранах лимфоцитов и клеток эндотелия стенки сосудов [такие молекулы называют адгезинами, селектинами, интегринами, хоминг-рецепторами (от англ. *home*- «дом», «место прописки» лимфоцита)]. В результате каждый орган обладает характерным набором популяций лимфоцитов и их клеток-партнёров по иммунному ответу.

**Иммунная система в эмбриогенезе.**

Начальные этапы становления T- и B-звеньев иммунной системы проявляются очень рано.

Тимус – наиболее ранний орган иммунной системы, возникающий в процессе зародышевого развития. Формируется из эндодермы 3-го и 4-го глоточных карманов и эктодермы 3-й и 4-й жаберных щелей. Его закладка происходит на 4–5-й неделе. К 6-й — тимус характеризуется эпителиальной структурой, на 7–8-й — заселяется лимфоцитами, а к концу 12-й — его формирование завершается. Развивающийся тимус характеризуется интенсивной клеточной пролиферацией и увеличением массы органа. Отношение массы тимуса к массе тела достигает максимума в последней трети беременности, хотя абсолютное увеличение веса органа продолжается до полового созревания. После этого начинается его прогрессивная инволюция.

Несмотря на очень раннее становление системы иммунитета по морфологическим признакам, его функциональная активность выражена недостаточно полно.

У развивающегося эмбриона СКК впервые обнаруживаются в желточном мешке. Позднее основным депо стволовых элементов становится эмбриональная печень. Первые В-клетки появляются на 5—7-й неделе эмбриогенеза в паренхиме печени. Полноценный синтез IgM начинается ими на 10—11-й неделе развития. В условиях нормального развития плод не образует плазматических клеток. Они возникают при инфекционных заболеваниях матери.

У плода человека на 7—8-й неделе внутриутробного развития начинает закладываться костный мозг.Как кроветворный орган он начинает функционировать только с 4-го месяца беременности.

**Селезенка**закладывается на 5–6-й неделе.

Плод с биологической точки зрения является для иммунной системы матери чужеродным антигеном, поскольку получает часть генов от отца. Для подавления отторжения плода иммунной системой матери иммунная система плода использует несколько механизмов. Так, на клетках ворсинчатого трофобласта появляется белок, называемый Fas-лигандом. Взаимодействуя с белком Fas на поверхности T-лимфоцитов матери, активированных против антигенов плода, он вызывает апоптоз материнских T-лимфоцитов. Кроме того, на клетках ворсинчатого трофобласта отсутствуют классические молекулы гистосовместимости I класса.

**Иммунная система новорожденных.**

Содержание T-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 B-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 В-лимфоцитов 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 систем.