

Учение об
иммунитете.

Неспецифическая
резистентность

Учение об иммунитете

- ✗ *Иммунология- наука, изучающая механизмы самозащиты организма от всего генетически чужеродного, поддержания структурной и функциональной целостности организма (гомеостаза организма).*
- ✗ **Иммунитет-** целостная система биологических механизмов самозащиты организма, с помощью которых он распознает и уничтожает все чужеродное (генетически отличающееся). ***Это способ защиты организма от генетически чужеродных агентов экзогенного и эндогенного происхождения, направленный на поддержание и сохранение генетической индивидуальности каждого организма.***
- ✗ Центральным биологическим механизмом иммунитета является механизм распознавания “своего” и “чужого”.

Развитие и становление иммунологии как науки

- Период протоиммунологии (от античного периода до 80-х годов XIX века)
- Период зарождения экспериментальной и теоретической иммунологии (с 80-х годов XIX века до второго десятилетия XX века)
- Молекулярно-генетический период (с середины XX века)
- Основоположниками научной иммунологии считаются французский ученый-химик Л. Пастер, открывший принцип вакцинации, русский ученый-зоолог И.И. Мечников – автор учения о фагоцитозе и немецкий врач-биохимик П. Эрлих, сформулировавший гипотезу об антителах

Виды иммунитета

✕ Выделяют две **основные формы иммунитета**

- *Видовой (врожденный, наследственный, генетический, конституционный, естественный, неспецифический)*
- *Приобретенный (адаптивный)*

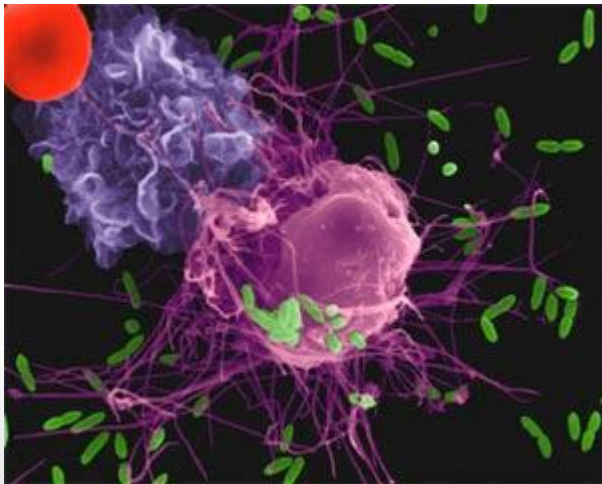
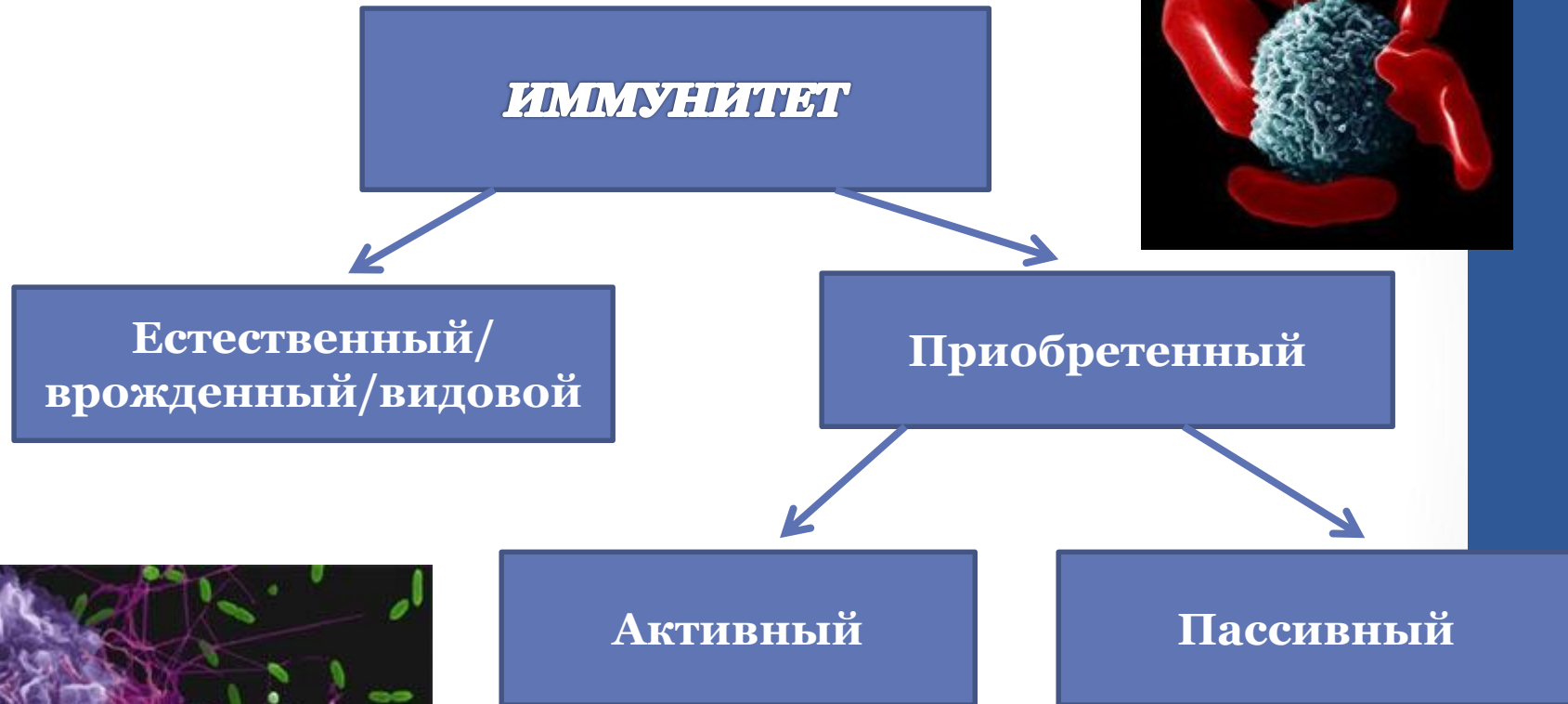
✕ Приобретенный иммунитет может быть

- *активный (вырабатываемый)*
- *пассивный (получаемый)*

Каждый из них:

- *естественный (результат встречи с возбудителем)*
- *искусственный (иммунизация)*

Виды иммунитета



Активный иммунитет

- ✗ *стерильный* (без наличия возбудителя)
- ✗ *нестерильный* (существующий в присутствии возбудителя в организме)

По преимущественному механизму

- ✗ *гуморальный и клеточный,*
- ✗ *системный и местный,*

по направленности-

антибактериальный, противовирусный, антитоксический, антипротозойный, противомикотический, противоопухолевый, трансплантационный.

Приобретенный иммунитет

```
graph TD; A[Приобретенный иммунитет] --> B[Активный -]; A --> C[Пассивный -];
```

Активный -

формируется после перенесения того или иного инфекционного заболевания или искусственного введения в организм какого-либо антигена в составе вакцинных препаратов.

В результате в организме происходит:

- **выработка специфических антител,**
- **активируются клеточные реакции,**
- **усиливается фагоцитоз**

Пассивный -

формируется в результате введения в организм готовых антител, взятых из другого иммунного организма (иммунной сыворотки)

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Факторы НР

✕ Биологические барьеры:

- кожные покровы и слизистые оболочки,
- выделительные системы организма
- нормальная микрофлора организма,

✕ Гуморальные факторы:

- Система комплемента,
- Система интерферонов

✕ Клеточные факторы:

- Естественные киллеры,
- Фагоцитоз

✕ Воспаление и лихорадка

Механические и физиологические барьеры

Кожа и ее защитные функции:

- **Механические.** Роговой слой (кератин) стоек к механическим, химическим и физическим воздействиям.
- **Физико-химические.** Секрет потовых и сальных желез обладает противомикробной активностью путем создания кислой среды (водно-липидная мантия кожи) с pH 4,2-5,6.
- **Электростатические.** Роговой слой кожи, так же, как и микроорганизмы, имеет отрицательный заряд.
- **Факторы естественной резистентности.** Экстрацеллюлярные (β - и α -лизины, комплемент) и интрацеллюлярные (интерферон, лизоцим) факторы – бактерицидная система кожи.

- **Иммунологические.** Лимфоэпителиальные образования кожи имеют аналогичную структуру с тимусом и другими органами иммунитета (миндалины, лимфоидные фолликулы кишечника и др.). В коже имеются все элементы для осуществления иммунных реакций (тучные клетки, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы).
- **Микроэкологические.** Как видно, в подобных условиях способны выжить в основном грамположительные микроорганизмы, имеющие более мощную клеточную стенку. Данные микроорганизмы, в свою очередь, обладают антагонистической активностью за счет выработки молочной и пропионовой кислот, помогающих поддерживать кислую реакцию, и бактериоцинов, ингибирующих прочие микроорганизмы.

Защитные функции слизистых оболочек:

- Механическое удаление микроорганизмов с поверхности слизистых оболочек движением ресничек мерцательного эпителия, отслойкой поверхностных слоев эпителия, чихательный и кашлевой рефлекс, перистальтика кишечника
- Удаление микроорганизмов с помощью секретов (слезы, слизь носа и носоглотки, мокрота и пр.)
- Антагонистическое действие нормальной микрофлоры, обеспечивающее колонизационную резистентность
- Бактерицидное действие веществ, входящих в состав секрета: лизоцима, пероксидазы, лактоферрина, кислой реакции желудочного сока, вирусных ингибиторов, желчи и т.д.
- Уничтожение микробов внутриэпителиальными макрофагами

Защитная роль нормальной микрофлоры:

- Микроорганизмы, входящие в состав индигенной микрофлоры биотопов организма, образуют биопленку на поверхности слизистых оболочек, в состав которой наряду с бактериями, входят экзополисахариды и муцин, обеспечивая колонизационную резистентность, закрывая рецепторы для адгезии на эпителиоцитах.
- Представители нормофлоры формируют вокруг среду, неблагоприятную для патогенных микробов: закисляют среду, активно конкурируют за источники питания, выделяют бактериоцины и другие антибиотикоподобные вещества.
- Постоянно стимулирую иммунную систему.

ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ НР

Гуморальные факторы

- Прямое цитолитическое действие на микробы и инфицированные микробами клетки организма – лизоцим, система комплемента, β -лизины, катионные белки и др.
- Опсонизирующее действие, которое заключается в обволакивании микроорганизмов, что повышает эффективность фагоцитоза – система комплемента, нормальные антитела, белки острой фазы
- Развитие воспалительной реакции – белки острой фазы, система комплемента, некоторые интерлейкины, хемокины, катионные белки

Лизоцим

- представляет собой белок, обладающий ферментативным действием (N-ацетил-мурамил-гидролаза) за счёт расщепления гликозидных связей. Действие лизоцима на микробы (в основном, грамположительные) приводит к разрушению пептидогликана клеточной стенки и последующей гибели микробной клетки.
- Кроме бактерицидного действия, лизоцим стимулирует фагоцитоз, нейтрализует некоторые микробные токсины, оказывает противовоспалительное действие.
- Основную массу лизоцима продуцируют тканевые макрофаги, а также нейтрофилы и некоторые виды бактерий. Содержится во всех тканевых жидкостях (кроме ликвора, пота и мочи).

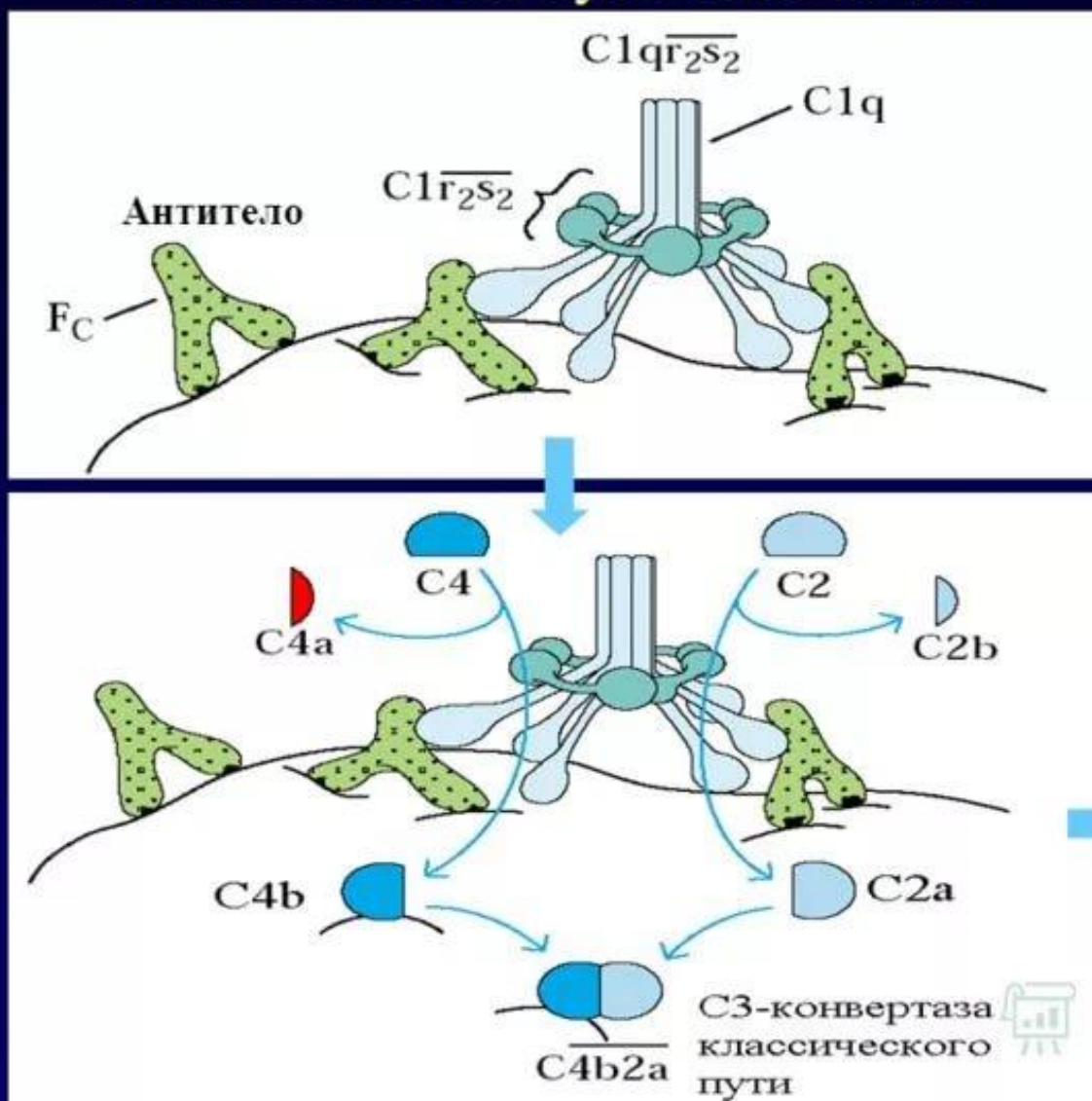
Система комплемента

✕ **Комплемент (С)** - комплекс белков и гликопротеидов сыворотки крови человека и позвоночных животных (их более 20). Отдельные компоненты опосредуют процессы воспаления, опсонизацию чужеродных фрагментов для последующего фагоцитоза, участвуют наряду с макрофагами в непосредственном уничтожении микроорганизмов и других чужеродных клеток (*лизис бактерий и вирусов*). В условиях физиологической нормы компоненты системы комплемента находятся в неактивной форме. Известны **два пути активации системы комплемента - классический и альтернативный.**

Классический путь

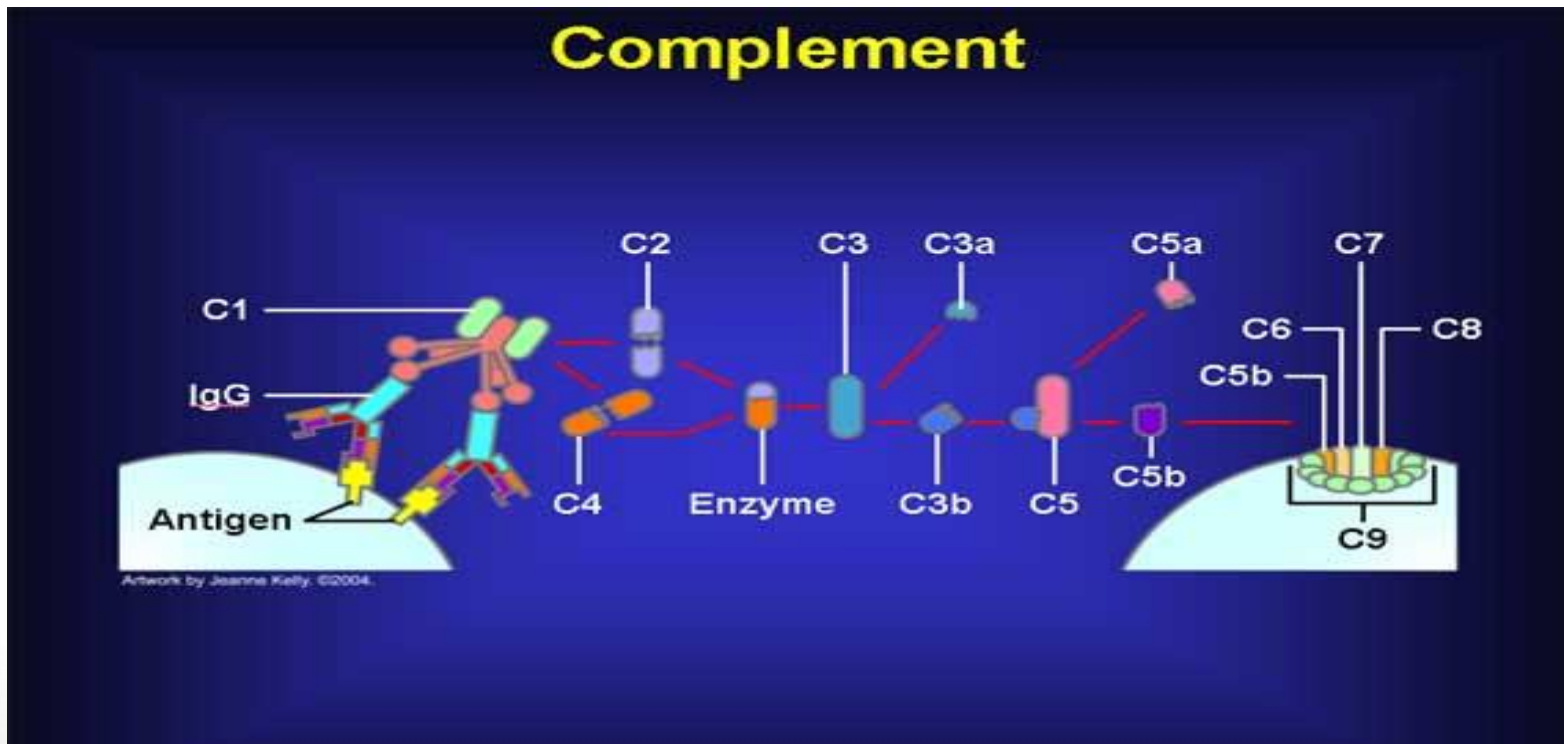
- ✗ *Классический путь*- каскад протеазных реакций с компонента C1 до C9, реализуется *при наличии антител* к соответствующему антигену. С комплексом “антиген-антитело” взаимодействует компонент C1, затем C4, следом- C2. Образуется комплекс “антиген - антитело- C1C4C2”, с ним соединяется C3 (*центральный компонент системы*) и запускается цепь активации с эффекторными функциями (опсонизация и лизис бактерий, активация системы макрофагов, воспаление).

Классический путь активации

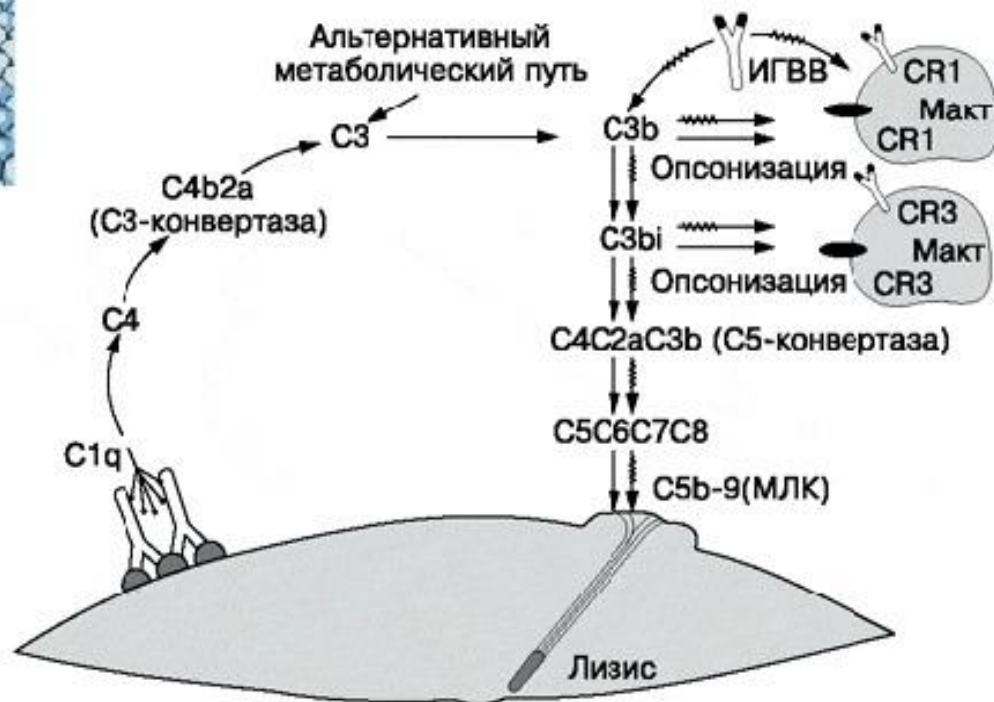


Альтернативный путь

- Альтернативный путь реализуется при первичном контакте с возбудителем (когда еще нет антител). Он индуцируется ЛПС и другими микробными антигенами. C1, C4, C2 не участвуют, альтернативный и классический пути смыкаются на уровне C3.



- Активация системы комплемента



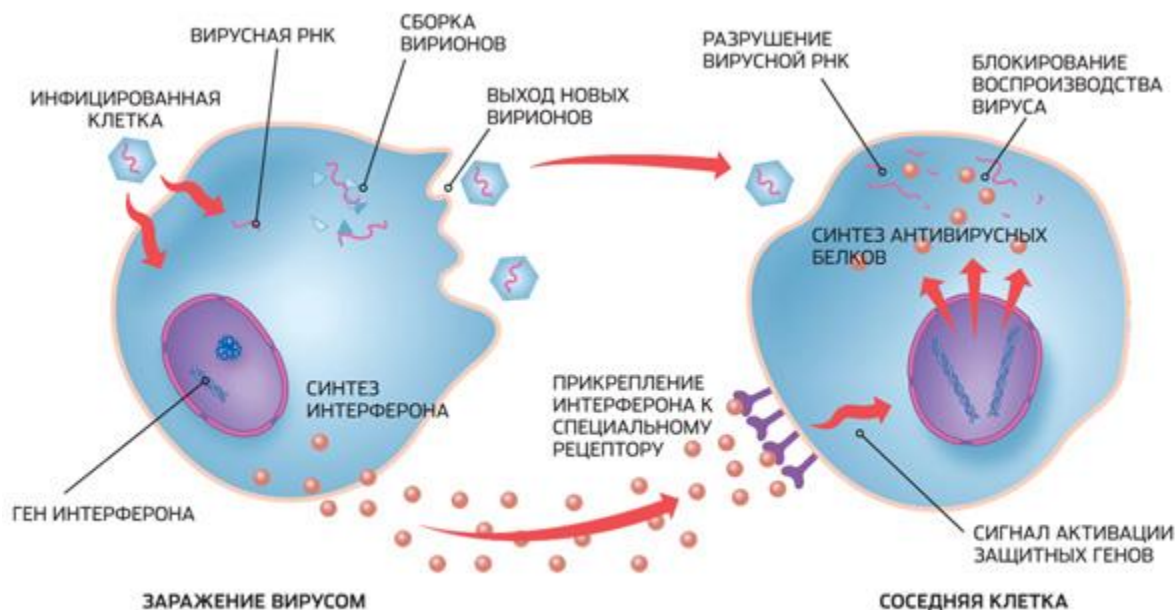
Основные биологические функции компонента

- Необратимое повреждение мембраны чужеродных клеток (цитоллизис) путем образования мембранатакующих комплексов – C5C6C7C8C9
- Усиление фагоцитоза (опсонизация), обусловленная фиксацией на клетках C3b компонента компонента
- Усиление хемотаксиса фагоцитов под влиянием C3a и C5a компонентов компонента
- Продукция медиаторов тучными клетками под влиянием C3a и C5a компонентов и участие в воспалительных реакциях
- Участие в развитии адаптивного иммунитета

Система интерферонов.

- ✗ Интерфероны (IFN) - синтезируемые различными клетками организма гликопротеиды широкого спектра биологической активности (прежде всего антивирусной), *быстрый ответ организма на получение клетками неспецифического сигнала чужеродности*. Существует целая система интерферонов, которые разделены на α , β и γ подтипы.
 - α – интерферон вырабатывается лейкоцитами периферической крови
 - β – интерферон продуцируется фибробластами
 - γ – интерферон – иммунный – вырабатывается Т-лимфоцитами после их активации

- Противовирусное действие проявляется в способности подавлять внутриклеточное размножение ДНК- и РНК-вирусов (прежде всего в результате блокировки синтеза вирусных макромолекул). Индукцию синтеза интерферонов вызывают вирусы, бактерии, риккетсии, простейшие, синтетические соединения.
- Противоопухолевое и иммуномодулирующее действие



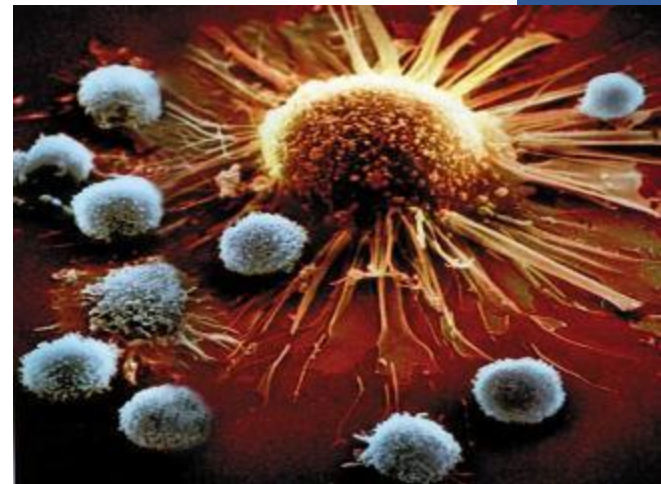
Нормальные антитела

- Их появление не связано с предшествующей иммунизацией или перенесенным заболеванием, а стимулируется нормальной микрофлорой и путем постоянной бытовой иммунизации.
- Защитная роль заключается в том, что они способствуют активации комплемента по классическому пути, а также являются опсонинами, усиливая фагоцитоз

Клеточные факторы НР

Естественные киллеры

- **НК-клетки (ЕК-клетки)** – большие нулевые лимфоциты, не имеющие дифференциации на Т- и В- клетки, выполняющие функцию «иммунного надзора», неспецифически реагирующие на все чужеродные или измененные клетки. Основными мишенями естественных киллеров являются опухолевые и пораженные вирусами клетки, которые они разрушают без участия антител и комплемента. Активность НК-клеток повышается в присутствии интерферона и интерлейкина-2.



Фагоцитоз

Фагоцитоз - вторая линия защиты организма против микроорганизмов, преодолевших поверхностные барьеры.

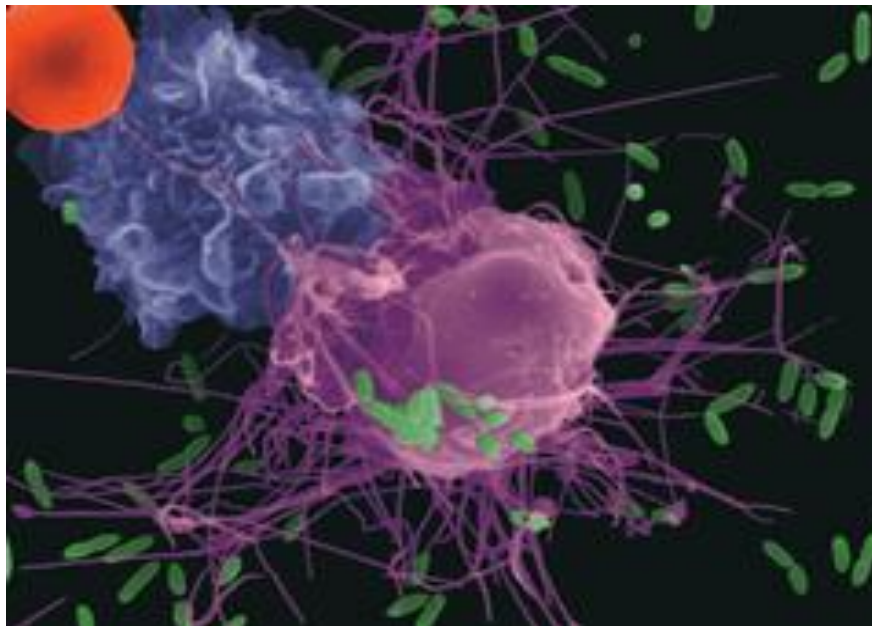
Клеточные факторы системы видовой резистентности- *фагоциты*, поглощающие и разрушающие патогенные микроорганизмы и другой генетически чужеродный материал.

Представлены полиморфоядерными лейкоцитами или *гранулоцитами*- нейтрофилами, эозинофилами и базофилами (клетками миелопоэтического ряда), а также моноцитами и тканевыми макрофагами (клетками макрофагально- моноцитарной системы).

По Мечникову – микрофаги и макрофаги

Моноциты/макрофаги

- Подвижные (циркулирующие) – моноциты крови
- Тканевые (резидентные) – макрофаги лимфоузлов, селезенки, альвеолярные плевральные, звездчатые ретикулоэндотелиоциты печени (клетки Купфера), остеокласты, микроглия и др.



- На своей поверхности моноциты/макрофаги имеют множество рецепторов: рецепторы для иммуноглобулинов, компонентов комплемента (C1q, C3a, C3b, C5a), рецепторы для цитокинов, гормонов и медиаторов.
- В цитоплазме клеток имеется большое количество гранул-лизосом, содержащих различные ферменты (кислые гидролазы, кислая фосфатаза, миелопероксидаза, лизоцим, катионные белки, лактоферрин и др.)

Стадии фагоцитоза

Процесс фагоцитоза (поглощения твердофазного объекта) состоит из пяти стадий.

- ✖ 1. Активация (усиление энергетического метаболизма). Факторами активации и хемотаксиса являются бактериальные продукты (ЛПС, пептиды), компоненты комплемента (C3 и C5), цитокины и антитела.
- ✖ 2. Хемотаксис – активное передвижение фагоцита
- ✖ 3. Адгезия – прикрепление. Перестройка цитоскелета и образование псевдоподий, которые окружают чужеродный объект.
- ✖ 4. Поглощение (эндоцитоз) – формирование фагосомы
- ✖ 5. Внутриклеточное переваривание

Внутриклеточное переваривание

Делится на 2 стадии:

- Слияние фагосомы с лизосомами с образованием фаголизосомы
- Внутриклеточное переваривание, при котором происходит киллинг микроорганизмов и их разрушение.

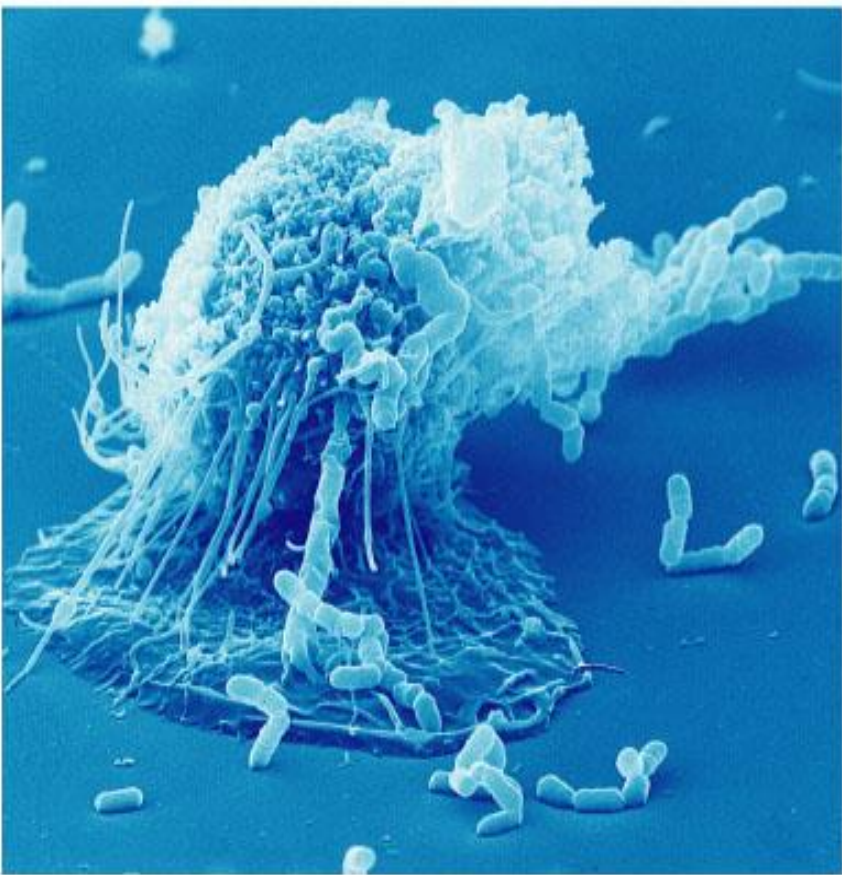
В переваривании участвуют 2 системы –
кислородзависимая и кислороднезависимая.

1. Кислородзависимая требует большого количества глюкозы и кислорода («кислородный взрыв»), при этом в результате ряда химических реакций образуются активные формы кислорода, вызывающие гибель микроорганизмов.
2. Убитые микроорганизмы перевариваются различными ферментами (катионные белки, лизоцим, гидролазы и пр.)

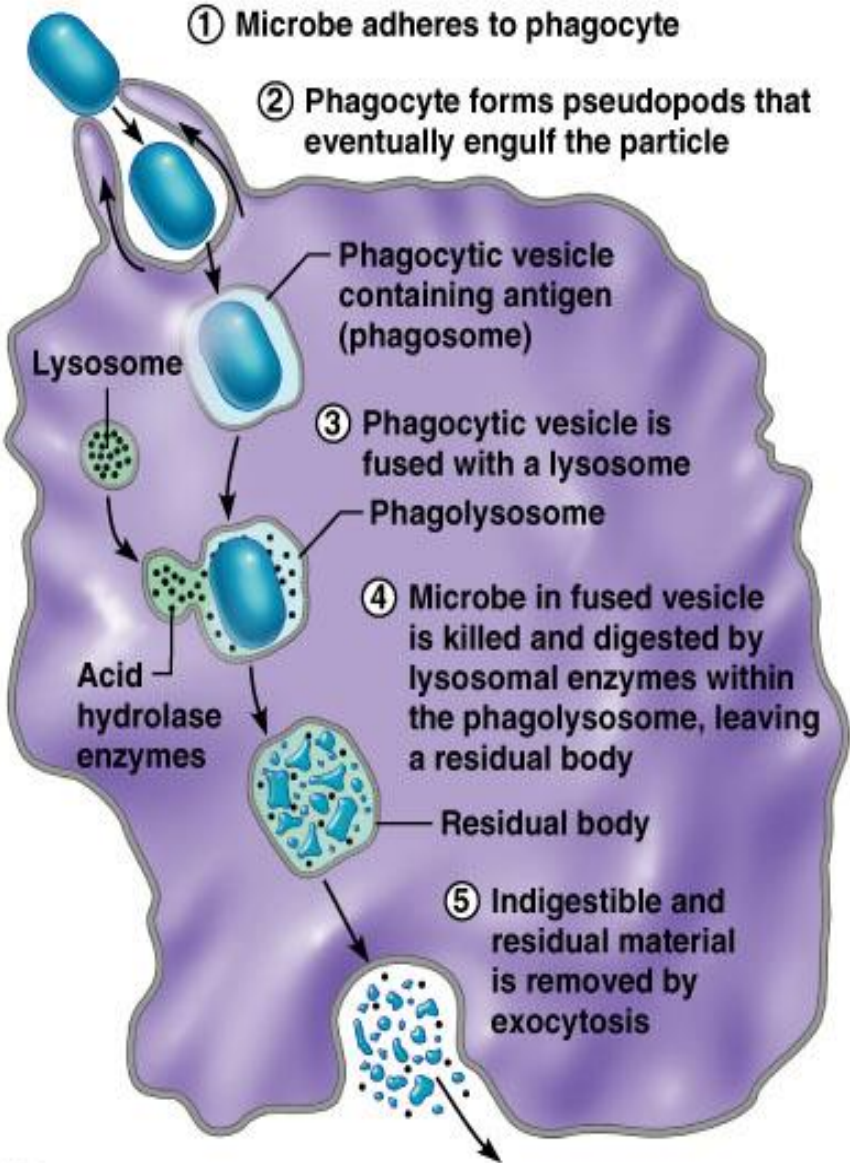
Исходы фагоцитоза

- - завершённый фагоцитоз;
- - незавершённый фагоцитоз;
- - процессинг (презентация) антигенов.

Конечным результатом завершённого фагоцитоза является выброс продуктов деградации и обездвиженных микроорганизмов из фагоцита вместе с нерасщепленными остатками.



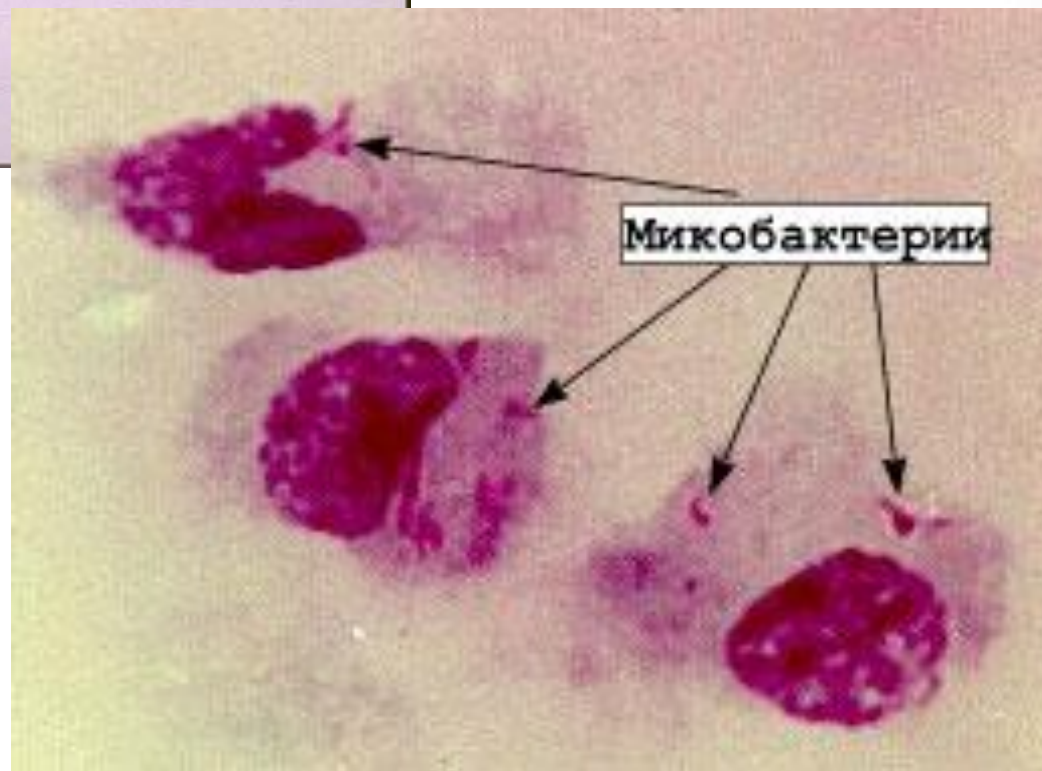
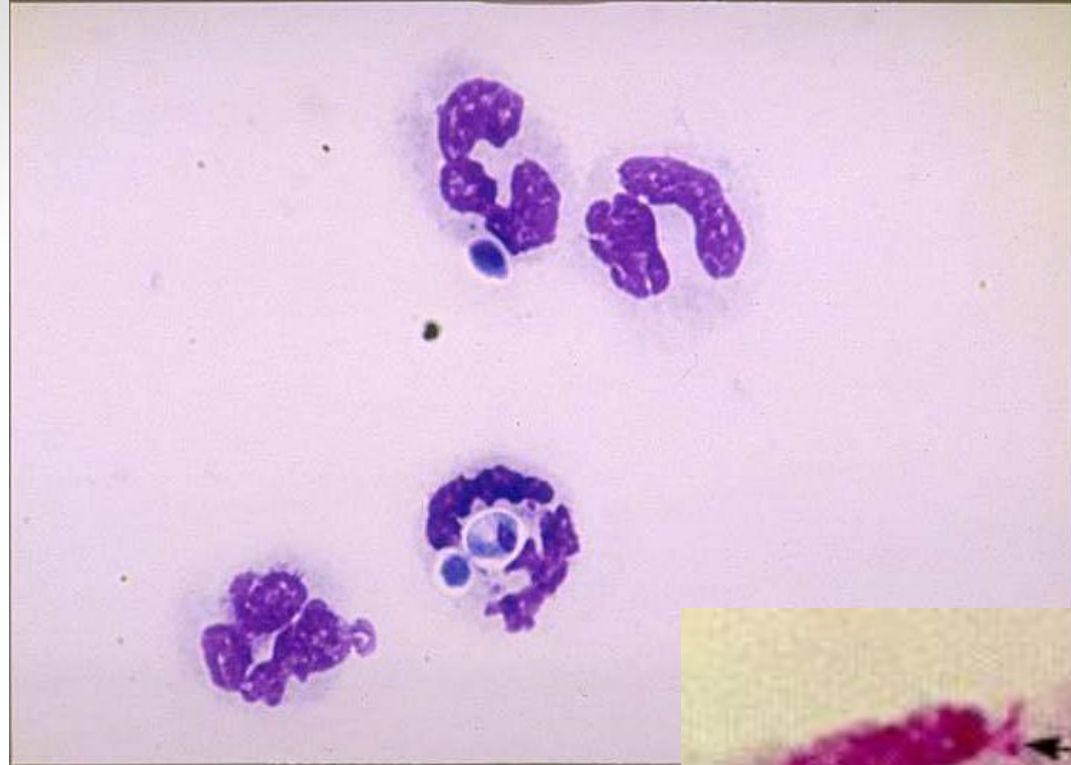
(a)



(b)

Незавершенный фагоцитоз

- При незавершенном фагоцитозе захваченные микроорганизмы остаются жизнеспособными. Они могут разрушить фагоциты или длительно персистировать и размножаться в них. Это характерно для патогенных микроорганизмов, обладающих антифагоцитарными факторами, подавляющие различные этапы фагоцитоза:
 1. Стадия адгезии: капсула, поверхностные белки КС
 2. Препятствуют слиянию фагосомы с лизосомой кислотоустойчивые бактерии, токсоплазмы, хламидии и др.
 3. Устойчивы к действию лизосомальных ферментов гонококки, стафилококки, патогенные стрептококки
 4. Токсины, убивающие фагоциты – лейкоцидин (стафилококки, стрептококки), фосфолипазы клостридий и др.



ИММУННАЯ СИСТЕМА ОРГАНИЗМА

Иммунная система

Иммунная система (ИС) - совокупность органов, тканей и клеток, обеспечивающих клеточно-генетическое постоянство организма.

Стратегической функцией ИС является реализация генетической программы индивидуального развития организма от рождения до смерти в условиях чужеродного окружения.

Тактические функции:

- Защита от «несвоего» (инфекции, трансплантата);
- Элиминация модифицированного «своего» (опухолей, поврежденных, стареющих клеток);
- Регуляция роста и развития органов и тканей

Органы иммунной системы

Выделяют

➤ *Центральные* (первичные) органы

- Красный костный мозг (bone marrow) – кроветворный орган, в котором рождаются все клетки ИС и созревают В-лимфоциты (В-лимфопоэз)
- Тимус (thymus) – орган, в котором дифференцируются Т-лимфоциты (Т-лимфопоэз), и который координирует всю работу ИС.

В центральных органах происходит образование и *антигеннезависимая дифференцировка* всех клеток ИС.

➤ *Периферические (вторичные) органы*

- селезенка, лимфатические узлы, лимфатические протоки;
- лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT), которая расположена на пяти уровнях:
 - Евстахиевы трубы;
 - Носоглотка;
 - Бронхи;
 - Верхние отделы ЖКТ (лимфоидная ткань желудка, пейеровы бляшки)
 - Нижние отделы ЖКТ (аппендикс, солитарные фолликулы) и мочеполовая система
- лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей (SALT)

- В периферических органах происходит встреча клеток ИС с антигенами и их специфическая *антигензависимая дифференцировка* (т.е. развивается иммунный ответ (ИО)).
- Периферические лимфоидные органы объединены системой рециркуляции лимфоцитов, обеспечивающей их постоянное перемещение и перемешивание, что позволяет им выполнять патрульную функцию по выявлению источников агрессии. Однако полноценная иммунная реакция может развиваться лишь в самих лимфоидных органах, где существует необходимый набор клеток, оптимально организованных для развития иммунного ответа.

Клетки иммунной системы

Все клетки , относящие к ИС и привлекаемые ею для обеспечения полноценного ИО, в функциональном отношении можно разделить на 4 группы:

1. Антигенпрезентирующие клетки (АПК) – вспомогательные (accessories; А-клетки)
 - Моноциты/Макрофаги
 - Белые отростчатые эпителиоциты (клетки Лангерганса)
 - Дендритные клетки слизистых оболочек
 - Интердигитальные клетки лимфатических узлов

Основная функция: процессинг и презентация антигена

2. Регуляторные клетки:

- Т-хелперы, Т-супрессоры

3. Эффекторные клетки:

- Плазматические клетки (дифференцирующиеся из В-лимфоцитов);
- Цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры);
- Эффекторные Т-клетки воспаления (Т- гзт)

4. Клетки памяти:

- Т-клетки памяти; В-клетки памяти; долгоживущие плазматические клетки

Лимфоциты

В организме лимфоциты постоянно рециркулируют между зонами скопления лимфоидной ткани.

Расположение лимфоцитов в лимфоидных органах и их миграция по кровеносному и лимфатическому руслу строго упорядочены и связаны с функциями различных субпопуляций.

Лимфоциты имеют общую морфологическую характеристику, однако их функции, поверхностные CD (от cluster differentiation) маркеры, индивидуальное (клональное) происхождение, различны.

По наличию поверхностных CD маркеров лимфоциты разделяют на функционально различные популяции и субпопуляции, прежде всего на **Т**- (*тимусзависимые*, прошедшие первичную дифференцировку в тимусе) лимфоциты и **В** - (*bone marrow - зависимые*, прошедшие созревание в красном костном мозге) лимфоциты.

- Лимфоциты как главные клетки ИС имеют отличительные особенности:
 - Постоянная «патрульная» *рециркуляция* по кровотоку, лимфотоку, межтканевым пространствам и секретах;
 - Способность *распознавать*, т.е. взаимодействовать со «своим» и «несвоим» по принципу «лиганд-рецептор»;
 - *Клональная организация* и способность формировать сетевые элементы;
 - Способность к непрерывным *реанжировкам* в своем геноме в любом возрасте в связи с потребностями формирования специфического ответа на патоген;
 - Умение запоминать о факте встречи с каким-либо антигеном и обеспечивать в будущем высокоэффективный ответ на него.

- **КЛОН** – это группа лимфоцитов, *коммитированная* к определенному антигену. До встречи с этим антигеном каждый лимфоцит клона называют *наивным*. По-видимому, в человеческом организме исходно существуют десятки миллионов клонов Т- и В-лимфоцитов. После встречи с соответствующим антигеном и в результате иммунного ответа коммитированный лимфоцит становится *праймированным*.

Т - лимфоциты

✕ Локализация.

Обычно локализуются в так называемых Т- зависимых зонах периферических лимфоидных органов (периартикулярно в белой пульпе селезенки и паракортикальных зонах лимфоузлов).

✕ Функции.

Т- лимфоциты распознают процессированный и представленный на поверхности А -клеток антиген. Они отвечают за *клеточный иммунитет*, иммунные реакции клеточного типа. Отдельные субпопуляции помогают В- лимфоцитам реагировать на *Т- зависимые антигены* выработкой антител.

✕ Происхождение и созревание.

Родоначальницей всех клеток крови, в том числе лимфоцитов, является **единая стволовая клетка костного мозга**.

- ✗ При дифференцировке Т- лимфоциты приобретают *определенный набор мембранных CD- маркеров*. Т-клетки разделяют на субпопуляции в соответствии с их функцией и профилем CD- маркеров.
- ✗ Т- лимфоциты распознают антигены с помощью двух типов мембранных гликопротеинов- Т- клеточных рецепторов (семейство Ig - подобных молекул) и CD3, нековалентно связанных между собой. Они распознают пептидные фрагменты, представляемые им А- клетками через комплекс чужеродных веществ с соответствующим белком ГКГС 1 и 2 класса.

1-я группа Т - лимфоцитов: регуляторные клетки

- ✗ *Т- хелперы1* несут рецепторы CD4 и CD44, отвечают за созревание *Т- цитотоксических лимфоцитов (Т- киллеров)*, секретируют ИЛ-2, ИЛ-3 и другие цитокины.
- ✗ *Т- хелперы2* имеют общий для хелперов CD4 и специфический CD28 рецепторы, обеспечивают пролиферацию и дифференцировку В- лимфоцитов в антителпродуцирующие (плазматические) клетки, синтез антител, секретируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6.
- ✗ *Т- супрессоры* имеют важное значение в регуляции иммунитета, обеспечивая подавление функций Т- хелперов 1 и 2, В- лимфоцитов. Имеют рецепторы CD11, CD8.

Вторая группа - Т-эффекторы

Т- цитотоксические лимфоциты (Т- киллеры).
Имеют специфический рецептор CD8, лизируют клетки- мишени, несущие чужеродные антигены или измененные аутоантигены (трансплантант, опухоль, вирус и др.).

ЦТЛ распознают чужеродный эпитоп вирусного или опухолевого антигена в комплексе с молекулой класса 1 ГКГС в плазматической мембране клетки-мишени.

CD антигены (cluster of differentiations)

Номенклатура основана на *моноклональной технологии*, позволяет дифференцировать клетки относительно их происхождения, стадии дифференцировки, функции.

- CD2 - антиген, характерный для Т- лимфоцитов, тимоцитов, NK клеток.
- CD3 - необходимы для функционирования любых Т-клеточных рецепторов (ТКР).
- CD4. Эти рецепторы имеют Т- хелперы 1 и 2. Являются корецептором (местом связывания) детерминант белковых молекул ГКГС класса 2.
- CD8. Популяция CD8+ Т- лимфоцитов включает цитотоксические и супрессорные клетки. При контакте с клеткой- мишенью CD8 выступает в роли корецептора для белков ГКГС класса 1.

В - лимфоциты

В- лимфоцит с помощью своих иммуноглобулиновых рецепторов распознает и связывает антиген. Одновременно с В-клеткой антиген по представлению макрофага распознается Т- хелпером (Т- хелпером 2), который активируется и начинает синтезировать факторы роста и дифференцировки. Активированный этими факторами В- лимфоцит превращается в В-бласт, претерпевает ряд делений и дифференцируется в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

Дифференцировочные рецепторы В- лимфоцитов

На поверхности В- лимфоцитов может находиться до 150 тысяч рецепторов, среди которых описано более 40 типов с различными функциями. Среди них - рецепторы к Fc-компоненту иммуноглобулинов, к C3 компоненту комплемента, антигенспецифические Ig рецепторы, рецепторы к различным факторам роста и дифференцировки.

В-лимфоциты имеют CD19, CD21, CD22, CD23, CD72, CD79

Молекулы иммунной системы

Факторы межклеточного взаимодействия

1. Контактное взаимодействие клеток ИС

- Интегрины
- Селектины
- Муцины

Это адгезивные молекулы, которые опосредуют взаимодействия между клетками и лигандами при непосредственном контакте.

2. Через гуморальные медиаторы – иммуноцитокнины:

- Интерлейкины
- Интерфероны
- Факторы некроза опухоли (ФНО)
- Колонистимулирующие факторы
- Хемокины

Цитокины – это белковые продукты активированных клеток ИС, обуславливающие межклеточные коммуникации не только при ИО, но и при кроветворении, развитии воспаления и т.д.