



**Учение об инфекции и
иммунитете. Строение
иммунной системы, механизм
иммуногенеза.**

**Использование иммунных
реакций для диагностики
инфекционных заболеваний**

Лектор: к.биол.н., ассистент кафедры
микробиологии, вирусологии и
иммунологии Топол Инна
Александровна

• **Инфекция** (от лат. infectio – заражение) или **инфекционный процесс** - совокупность реакций **восприимчивого** макроорганизма на внедрение и размножение **патогенного** микроорганизма, направленное на поддержание постоянства его внутренней среды (гомеостаза).

• **Инфекционная болезнь** - это крайняя степень проявления инфекционного процесса, сопровождающаяся нарушением гомеостаза, **образованием патологического очага и появлением специфической клинической симптоматики.**

Для развития инфекционного процесса характерно наличие:

- **определённого микроорганизма-возбудителя,**
- **организма-хозяина,**
- **определенных, в том числе и социальных, условий окружающей среды.**

Условия развития инфекционного процесса

1. Факторы патогенности (вирулентности)

2. Количество микроорганизмов

- ▶ **Адгезия: специфическая и неспецифическая**
 - способность бактерий прикрепляться к клеткам макроорганизма
- ▶ **Колонизация и образование биопленок**
 - размножение бактерий на поверхности клеток макроорганизма после адгезии
- ▶ **Пенетрация и Инвазия**
 - проникновение бактерий внутрь клеток макроорганизма
 - проникновение бактерий через слизистые и соединительнотканые барьеры макроорганизма в подлежащие ткани
- ▶ **Агрессия**
 - Токсины, ферменты, секреты, противостояние бактерий факторам иммунной защиты макроорганизма



- Адгезины
- Инвазины
- Токсины
- Системы секретиции

Характеристика факторов адгезии

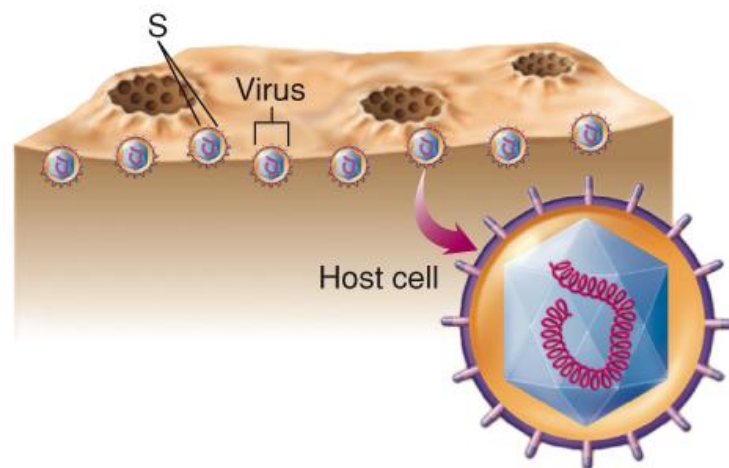
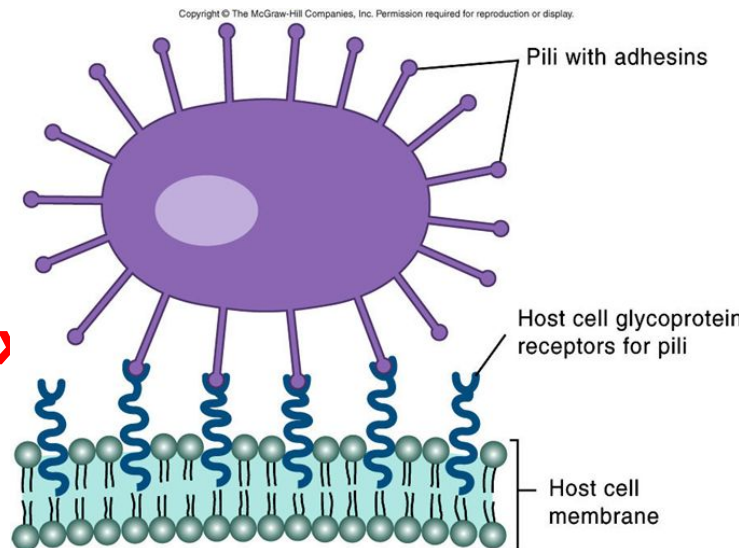
Специфические группы молекул

▶ на поверхности микроба (адгезины)

- У грамположительных – структуры КС
 - ▶ белки
 - ▶ тейхоевые кислоты
- У грамотрицательных – пили, фимбрии
 - ▶ белки

▶ на поверхности чувствительных клеток (рецепторы адгезии)

- **нативные** (изначально присутствуют, врожденные)
- **индуцированные** (> адсорбции вирусов)
- **приобретенные** (появляются в определенных условиях: Ig, альбумины, фибронектин и др молекулы, способные взаимодействовать с адгезинами)

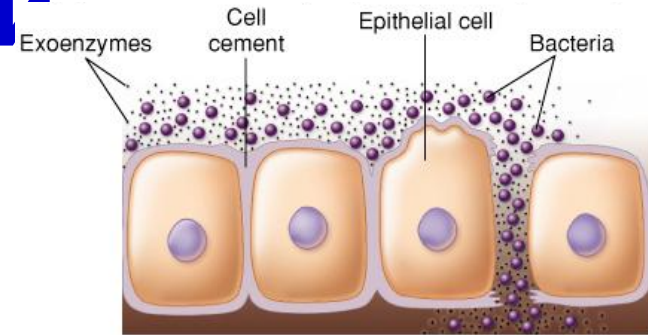


Характеристика факторов

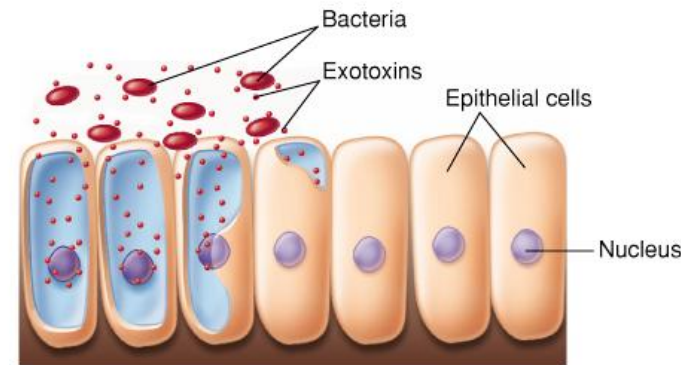
агрессии

- ▶ **Вещества, входящие в состав клеточных структур** (капсулы, КС) – препятствуют фагоцитозу и действию антител
- ▶ **Продукция ферментов агрессии** (агрессивности)
 - протеазы – разрушают антитела
 - коагулаза – свёртывает плазму крови
 - фибринолизин – растворяет сгустки фибрина
 - лецитиназа – расщепляет лецитин клеточных оболочек

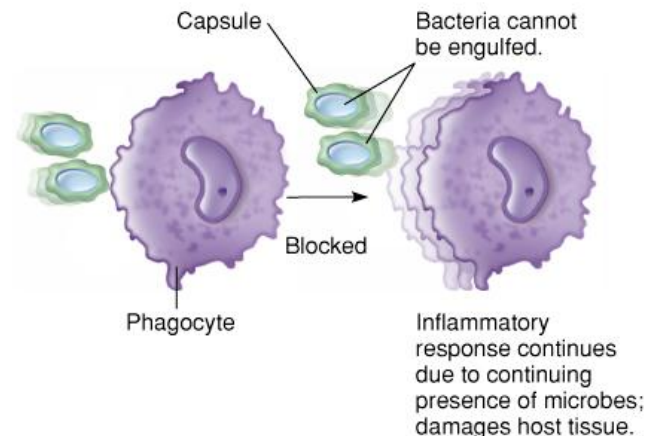
□ Токсины



(a) Exoenzymes



(b) Toxins



(c) Induction of host response

Характеристика основных ферментов инвазии и агрессии

▶ Гиалуронидаза, коллагеназа, ММР

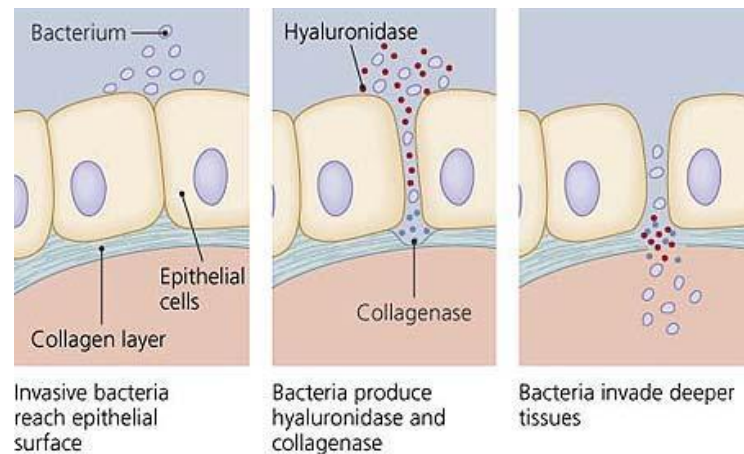
- разрушение межклеточного вещества соединительной ткани

▶ Нейраминидаза (сиалидаза)

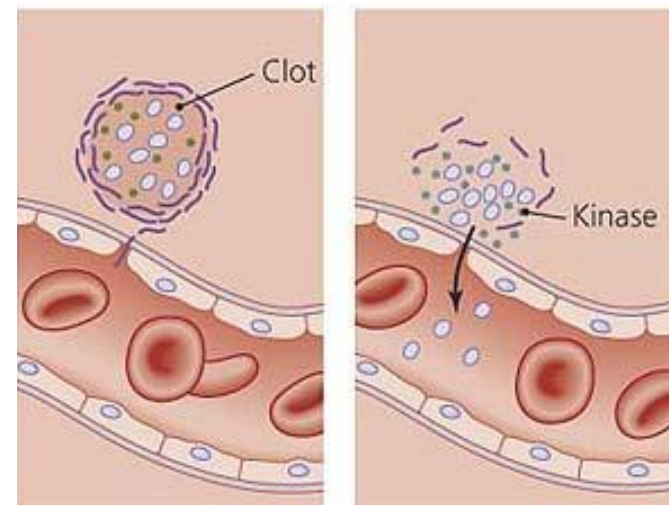
- расщепление сиаловой кислоты, входящей в состав поверхностных рецепторов клеток слизистых оболочек, что делает их доступными для взаимодействия с микробами и их токсинами

▶ Фибринолизин (*Streptokinase*, *Staphylokinase*)

- растворение сгустка фибрина в зоне воспаления
→ распространение микробов вглубь органов и



(a) Extracellular enzymes



Clot forms

Bacteria later produce kinase, dissolving clot and releasing bacteria

Характеристика основных ферментов инвазии и агрессии

▶ Лецитиназа

- действует на лецитин мембран мышечных волокон, эритроцитов и др. клеток

▶ Коагулаза

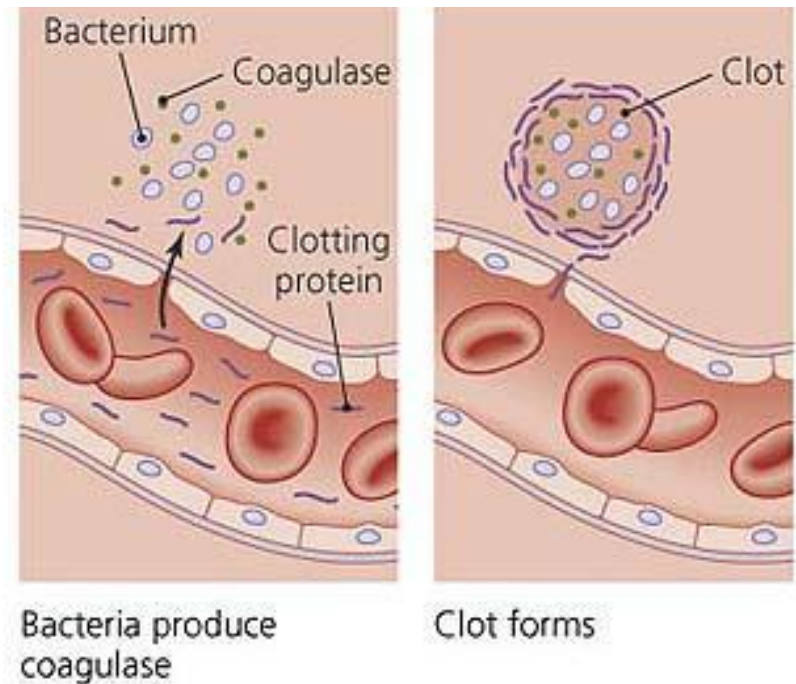
- свертывает плазму крови

▶ ДНКаза

- деполимеризует ДНК

▶ Протеазы

- разрушают антитела



ЭКЗОТОКСИНЫ И ЭНДОТОКСИНЫ,

ОТЛИЧИЯ:

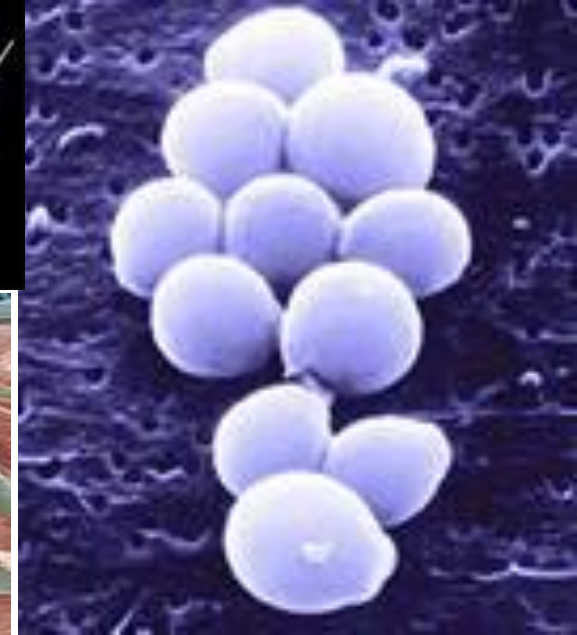
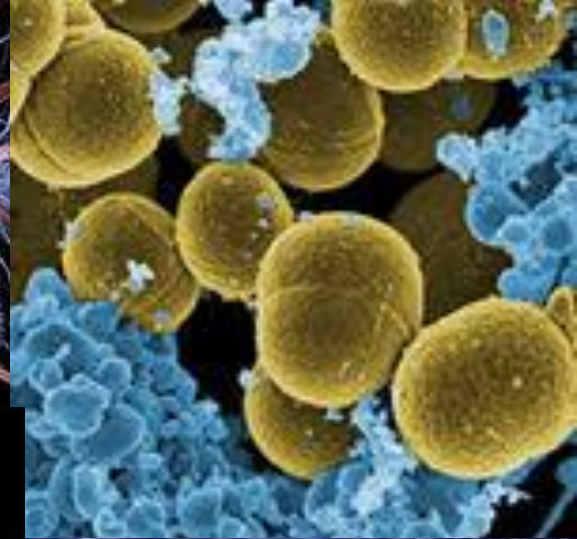
1. **Эндотоксины** характерны **только для Грам- бактерий**, **экзотоксины** характерны **для всех бактерий** вне зависимости от того как они окрашиваются по Граму.
2. **Эндотоксины** по своей химической природе являются **ЛПС (липид А)**, а **экзотоксины** являются **белками**.
3. **Эндотоксины** всегда **термостабильны**, тогда как **экзотоксины** могут быть **и термостабильны и термолабильны**.
4. **Эндотоксины** выделяются **после разрушения бактериальной клетки**, **экзотоксины** синтезируются и **активно секретируются**.
5. **Эндотоксины** не обладают специфичностью, тогда как **экзотоксины** специфичны - **есть клетки и органы-мишени**.
6. **Эндотоксины** оказывают пирогенное действие, так как способствуют выработке эндогенных лейкоцитарных пирогенов. **Экзотоксины** индуцируют образование в организме антител.
7. **Эндотоксин** при обработке формалином сохраняет свои токсические свойства. **Экзотоксин** при обработке формалином **превращается в анатоксин**. **Анатоксин** – лишен токсических свойств, но сохраняет иммуногенные свойства-выработку АТ.

Классификация экзотоксинов по механизму действия

- **Экзотоксины по характеру действия можно разделить на 5 групп:**
- **1. Повреждающие мембраны клеток** (мембранолизины - *C.perfringens*, *St.aureus*).
- **2. Действующие на биосинтез белка** (дифтерийный экзотоксин).
- **3. Действующие на механизмы внутриклеточной сигнализации** (холерный токсин).
- **4. Протеазы** (*C.botulinum neurotoxins*, *C.tetanus*)
- **5. Суперантигены** (TSST *St.aureus*)

Возбудители инфекционных болезней:

- Прионы;
- Вирусы;
- Бактерии;
- Грибы
- **Возбудители инвазионных болезней:**
 - - простейшие;
 - - гельминты;
 - - паразитические членистоногие



Стадии инфекционного процесса:

- **1. Проникновение микроорганизма в макроорганизм**
- **2. Образование ферментов, токсинов и др. продуктов**
- **3. Диссеминация**
- **4. Формирование защитной реакции макроорганизма**
- **5. Восстановление гомеостаза – выздоровление**

Периоды инфекционной болезни

- **1. Инкубационный** – с момента внедрения инфекционного агента в организм и до начала клинических проявлений.
- **2. Продромальный** – с первых клинических проявлений (субфебрильная температура, недомогание, слабость, головная боль и т.д.).
- **3. Период основных (выраженных) клинических проявлений (разгар болезни)** – наиболее существенные для диагностики специфические клинические и лабораторные симптомы и синдромы.
- **4. Период угасания клинических проявлений.**
- **5. Период реконвалесценции** – прекращение размножения возбудителя в организме больного, гибель возбудителя и полное восстановление гомеостаза.



По происхождению инфекции

- **1. *Экзогенная*** инфекция - возникает при попадании возбудителя в организм извне.
- **2. *Эндогенная*** (оппортунистическая) -инфекция вызывается представителями нормальной микрофлоры при снижении защитных сил организма .

По локализации патогена в организме:

- **Местная** или **очаговая** инфекция имеет место, когда возбудитель локализуется в определенном органе либо ткани и не распространяется по организму.
- При **генерализованной** инфекции патоген распространяется по организму, преодолевая различные защитные барьеры: лимфоидную ткань, гематоэнцефалический барьер, фасции мышечной ткани, соединительную ткань и т.д.

Формы инфекции

Классификация по локализации возбудителя в организме хозяина

- **очаговая (местная)** – микроб не распространяется по организму из ворот инфекции
- **генерализованная (общая)** – микроб распространяется из ворот инфекции по организму

Классификация по числу видов возбудителя

- **моноинфекция** – один
- **смешанная (микст-)** инфекция – > одного

Классификация по продолжительности взаимодействия возбудителя с макроорганизмом

- **острая** (короткий срок)
- **хроническая** (длительный срок)

Формы инфекции

Классификация по повторным проявлениям заболевания, вызванного тем же или другим возбудителем

- **вторичная** (присоединение инфекции, вызванной иным, нежели первичная, видом микроба)
- **реинфекция** (повторное заражение после выздоровления тем же самым видом микроба)
- **суперинфекция** (повторное заражение тем же самым видом микроба до выздоровления)
- **рецидив** (возврат клинических проявлений болезни без повторного заражения в результате активации оставшихся в макроорганизме возбудителей)

Формы инфекции

Классификация по клиническим проявлениям

- **манифестная** (выраженная характерная симптоматика)
- **стертая** (характерная симптоматика слабо выражена)
- **атипичная** (нехарактерная симптоматика)
- **скрытая или инанпаратная** (симптоматика почти отсутствует)

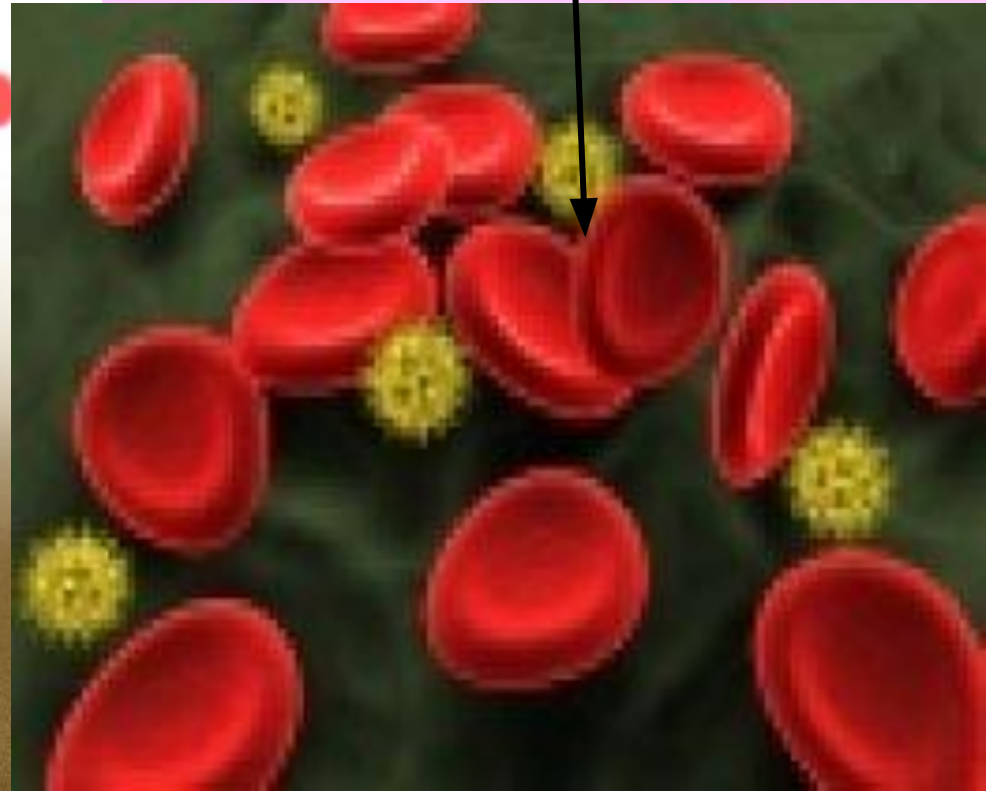
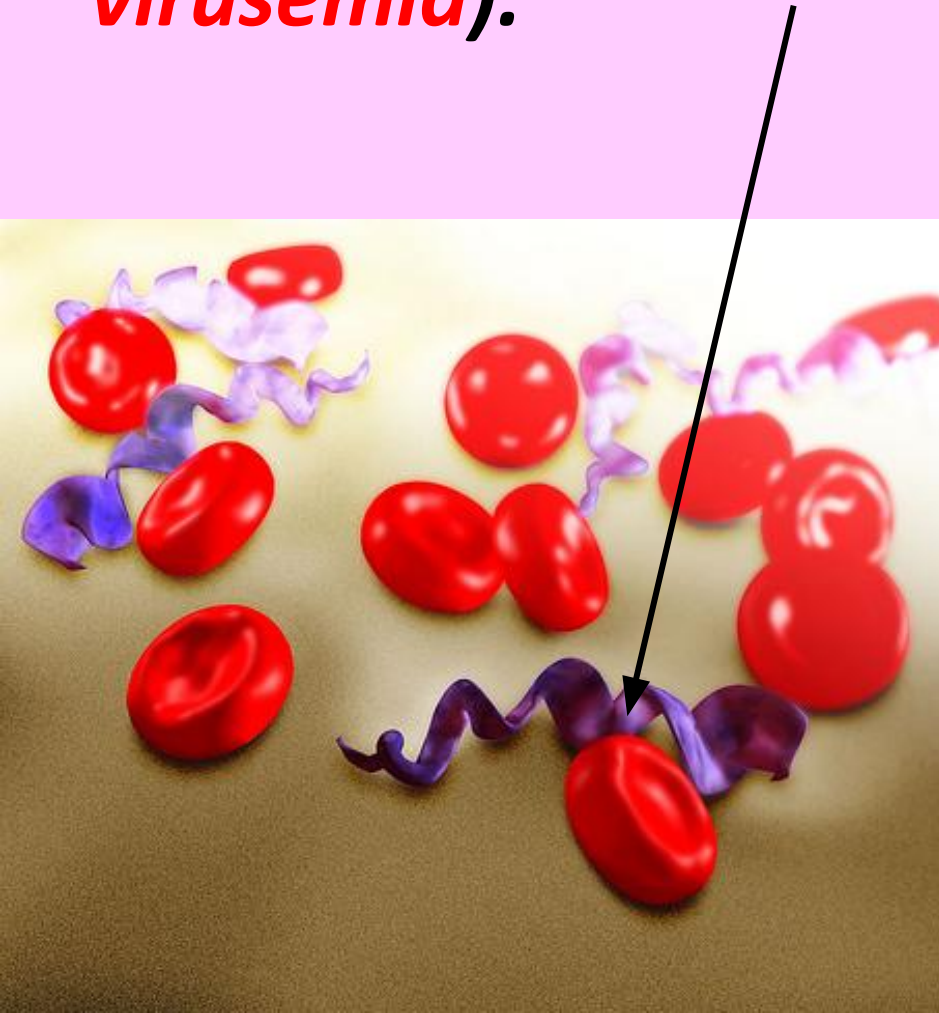
Классификация по распространению и охвату территории

- **эндемия** (встречается только в определенной местности)
- **спорадическая** (отдельные случаи, не связанные между собой)
- **эпидемия** (лавинообразное нарастание

*Клинические формы
инфекционного процесса:*

- **Бактериемия (вирусемия)** - возбудитель, распространяясь по крови, не размножается в ней. Кровь выполняет для них лишь транспортную функцию
- **Сепсис** – тяжелая форма генерализованной инфекции - возбудитель размножается в крови вследствие снижения иммунных механизмов.
- Сепсис может перейти в **септикопиемию** - патоген размножается во внутренних органах, вызывая в них образование гнойных очагов воспаления.

- Circulation of bacteria in the blood is known as ***bacteremia*** (*viruses – **virusemia***).



- **Моноинфекция** – заболевание, вызванное одним видом микроорганизмов.
- **Микстинфекция** - заболевание, вызванное двумя или более видами микроорганизмов (респираторные инфекции, внутрибольничные инфекции).
- **Вторичная инфекция** – это инфекция, развивающаяся на фоне уже протекающего инфекционного заболевания (пневмония на фоне брюшного тифа).
- **Суперинфекция** — повторное инфицирование организма тем же возбудителем до периода выздоровления.
- **Реинфекция** – повторное заражение тем же возбудителем

По длительности течения :

- Острые инфекции протекают непродолжительное время, их срок исчисляется днями, неделями (грипп, корь, холера, чума).
- Хронические инфекции протекают в течение нескольких месяцев, лет (бруцеллез, туберкулез, сифилис).
- Острые инфекции могут переходить в хронические.

Периоды хронической инфекции:

- ремиссия - клинические симптомы болезни могут не проявляться либо проявляются в незначительной степени.
- рецидив обострение патологического процесса, выраженность клинической картины.
- персистенция - возбудитель персистирует в организме хозяина, т.е. длительно паразитирует в его тканях и клетках.

Формы инфекционного процесса

1. **Носительство** - возбудитель размножается, циркулирует в организме, происходит формирование иммунитета и очищение организма от возбудителя, но отсутствуют клинически выявляемые симптомы болезни; выявляется по наличию специфических Ат.

2. **Латентная инфекция** - инфекционный процесс также длительно не проявляет себя клинически, но возбудитель сохраняется в организме, иммунитет не формируется и на определенном этапе возможно появление клинических признаков болезни.

3. **Медленная инфекция** характеризуется персистенцией патогена, при которой имеет место многомесячный или многолетний инкубационный период, после которого медленно, но неуклонно развиваются симптомы заболевания, всегда заканчивающегося летально.

4. **Инфекционная болезнь**.

Механизмы персистенции бактерий и их защита от иммунных воздействий макроорганизма:

- 1) факторы, „экранирующие“ клеточную стенку бактерий;**
- 2) „антигенная мимикрия“ – наличие общих гетерогенных антигенов в системе „паразит – хозяин“;**
- 3) секретируемые факторы бактериальной природы, инактивирующие защитные механизмы хозяина;**
- 4) образование форм с отсутствием (дефектом) клеточной стенки бактерий (L-формы, микоплазмы).**

Классификация заболеваемости по распространению и охвату территории

- ****эндемия*** (встречается только в определенной местности).
- ****спорадическая*** (отдельные случаи, не связанные между собой).
- ****эпидемия*** (лавинообразное нарастание заболеваемости, случаи связаны между собой).
- ****пандемия*** (эпидемия, охватывающая несколько стран, целый континент, всю человеческую популяцию) .

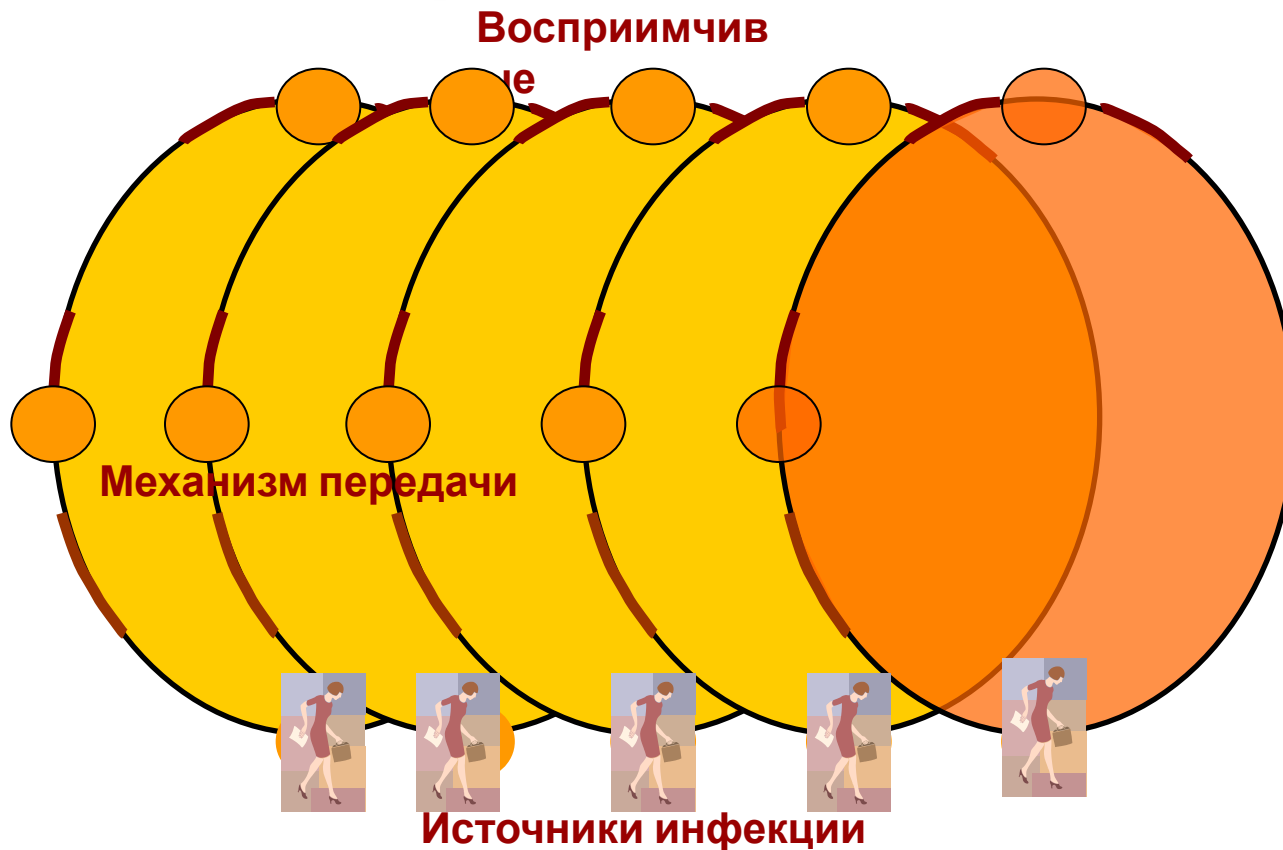
Эпидемический процесс

возникает и поддерживается непрерывностью взаимодействия трех основных движущих его сил (факторов, звеньев):

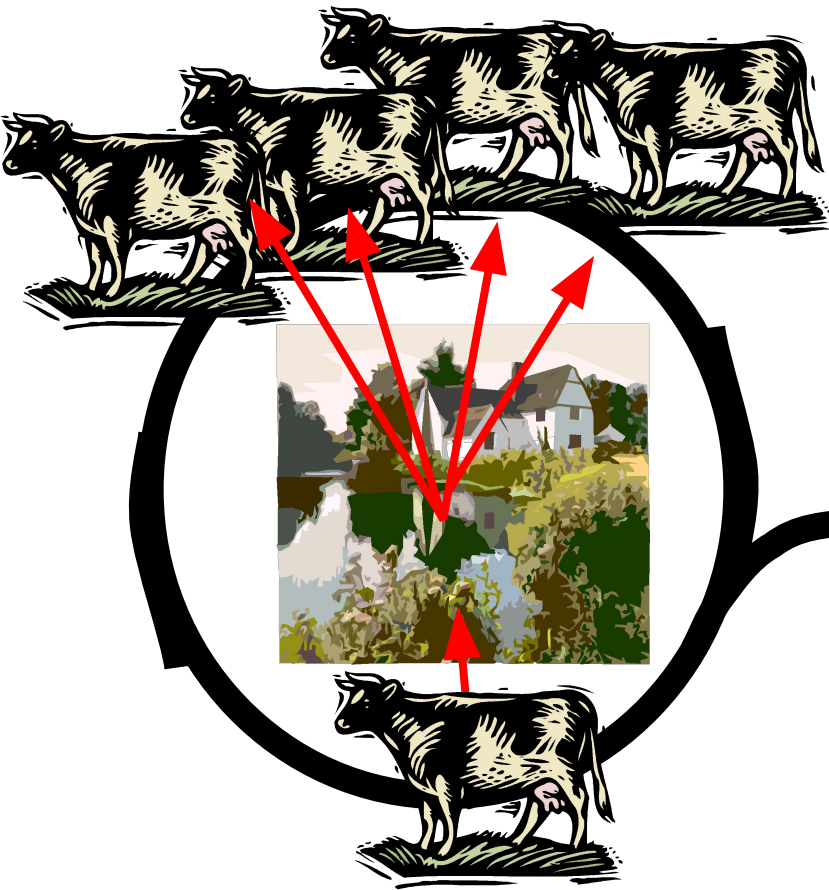
- 1. Источника возбудителя инфекции (инвазии).***
- 2. Механизма и пути передачи.***
- 3. Восприимчивости населения к данной инфекции (инвазии).***

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ПРИ АНТРОПОНОЗАХ

Антропонозные инфекции – единственным источником заражения является человек.



лептоспироз



Антропозоонозные инфекции - основным источником заражения являются животные (бешенство, сибирская язва, бруцеллез).



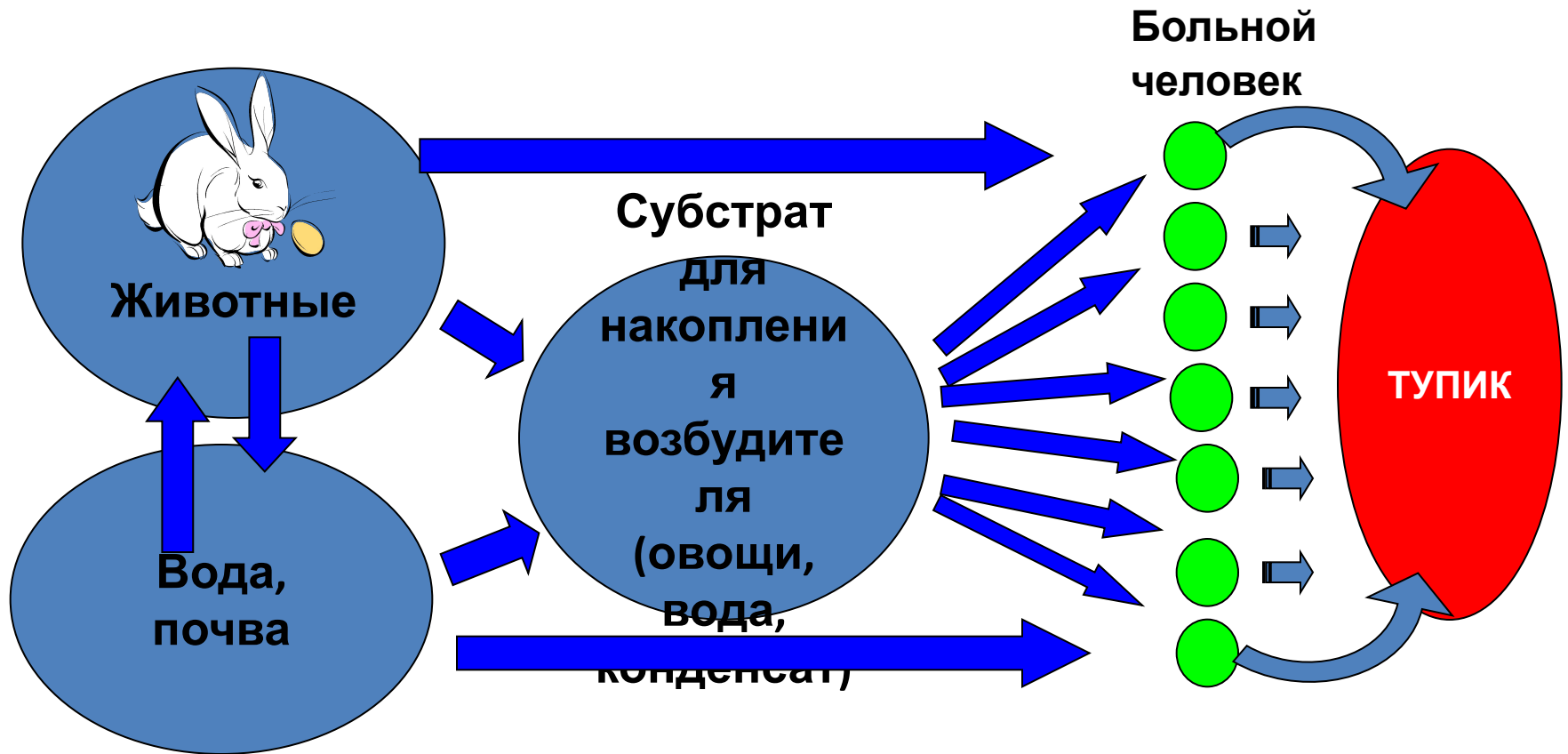
Биологический тупик

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ПРИ АНТРОПОЗООНОЗАХ

Эпидемический процесс при сапронозах

Резервуар - внешняя среда и животные .

Возбудители - сапрофиты, обитающие во внешней среде.



Классификация инфекций по механизму, путям передачи и воротам инфекции

1. Фекально-оральный механизм передачи

Пути передачи:

1. алиментарный (пищевой)
2. водный
3. контактный (непрямой контакт)

Ворота инфекции – кишечник

2. Аэрогенный механизм передачи

Пути передачи:

4. воздушно-капельный
5. воздушно-пылевой

Ворота инфекции – респираторный тракт

Классификация инфекций по механизму, путям передачи и воротам инфекции

3. Кровяной механизм передачи

Пути передачи:

1. укусы кровососущих насекомых (трансмиссивный путь передачи)
2. парентеральный
3. половой

Ворота инфекции – кровь

4. Вертикальный (герминативный, внутриутробный, трансплацентарный) механизм передачи

Путь передачи:

4. трансплацентарный

Ворота инфекции – ткани плода

Классификация инфекций по механизму, путям передачи и воротам инфекции

5. Контактный механизм передачи

Пути передачи:

1.раневой

2.контактный

- прямой контакт
- непрямой контакт

3.половой

Ворота инфекции – кожные покровы и слизистые оболочки

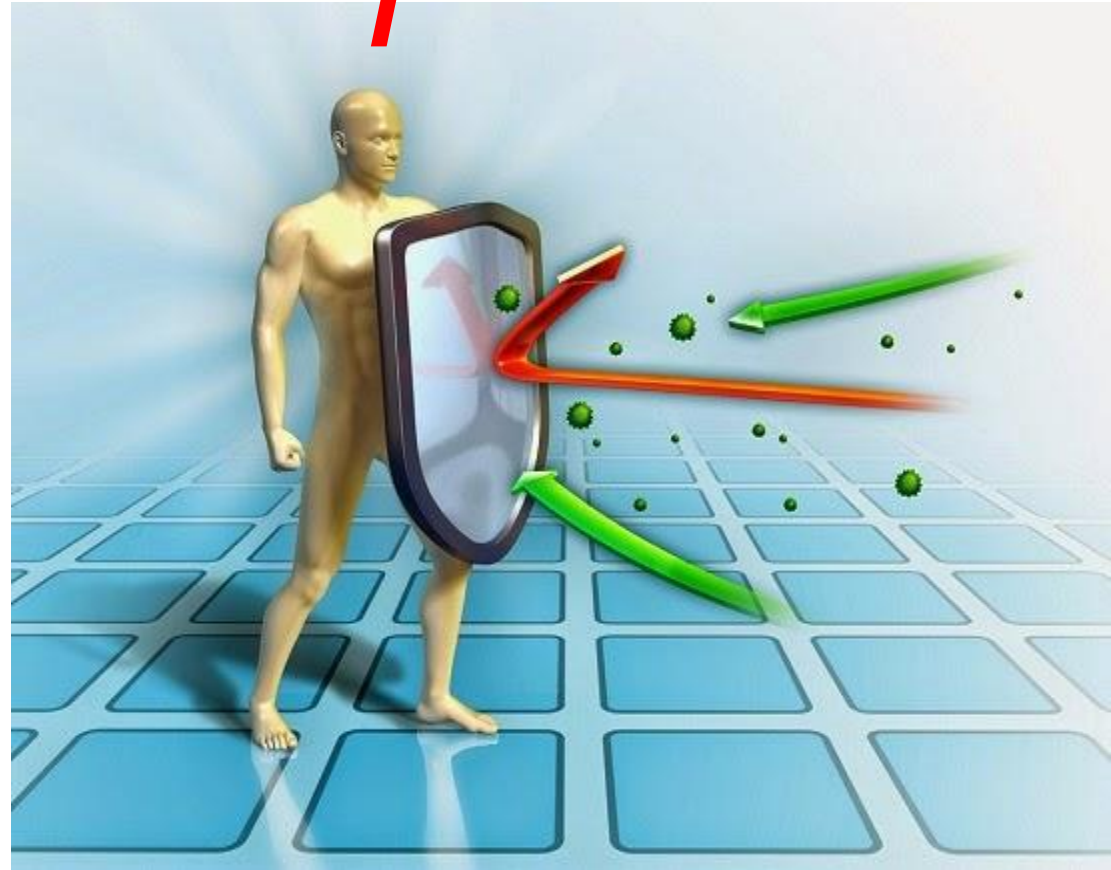
ИММУНИТЕ

Т

Иммунитет – это устойчивость организма, его способность противостоять патогенным болезнетворным микробам, токсинам, а также воздействию чужеродных веществ, обладающих антигенными свойствами.

Иммунитет обеспечивает гомеостаз – постоянство внутренней среды организма на клеточном и молекулярном уровне.

Иммунные реакции возникают и на собственные клетки организма, измененные в антигенном отношении

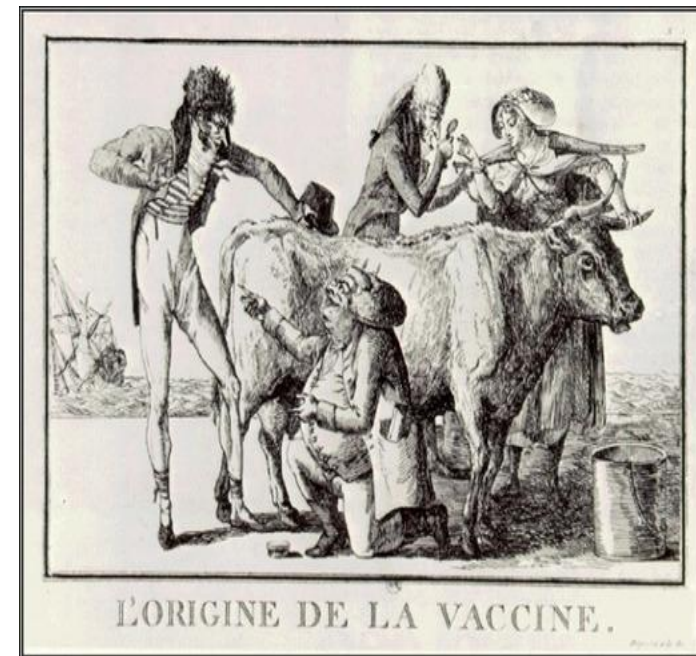


Из истории: Первое применение вакцинации

В медицинской терминологии слово «иммунитет» начали использовать во второй половине XIX века. Но само представление об иммунитете существовало у медиков еще задолго до введения данного термина. Гиппократ называл это свойство организма «самоисцеляющей силой». Еще древние врачи отмечали, что некоторыми болезнями человек не болеет дважды. В современной медицине это называют адаптивным иммунитетом.

Иммунология как определенное направление исследований возникла из практической необходимости борьбы с инфекционными заболеваниями.

Имеются свидетельства тому, что первые прививки оспы проводили в Китае за тысячу лет до Рождества Христова. Инокуляция содержимого оспенных пустул здоровым людям с целью их защиты от острой формы заболевания распространилась затем в Индию, Малую Азию, Европу, на Кавказ. Однако прием искусственного заражения натуральной (человеческой) оспой не во всех случаях давал положительные результаты. Иногда после инокуляции отмечалась острая форма заболевания и даже смерть.





E.Jenner

На смену инокуляции пришел метод вакцинации (от лат. vacca - корова), разработанный в конце XVIIIв. английским врачом Э.Дженнером (E.Jenner). Он обратил внимание на тот факт, что молочницы, ухаживавшие за больными животными, иногда заболевали в крайне слабой форме оспой коров, но при этом никогда не болели натуральной оспой. Подобное наблюдение давало в руки исследователя реальную возможность борьбы с болезнью людей. В 1796г., через 30 лет после начала своих изысканий, Э.Дженнер решился апробировать метод вакцинации коровьей оспой. Эксперимент прошел успешно, и с тех пор способ вакцинации по Э.Дженнеру нашел широкое применение во всем мире.



ИСТОРИЯ



Рождение инфекционной иммунологии связывают с именем выдающегося французского ученого Луи Пастера (Louis Paster). Первый шаг к целенаправленному поиску вакцинных препаратов, создающих устойчивый иммунитет к инфекции, был сделан после хорошо известного наблюдения Пастера над патогенностью возбудителя куриной холеры. Было показано, что заражение кур ослабленной (аттенуированной) культурой возбудителя создает невосприимчивость к патогенному микробу (1880г). В 1881г. Пастер продемонстрировал эффективный подход к иммунизации коров против сибирской язвы, а в 1885г. ему удалось показать возможность защиты людей от бешенства.

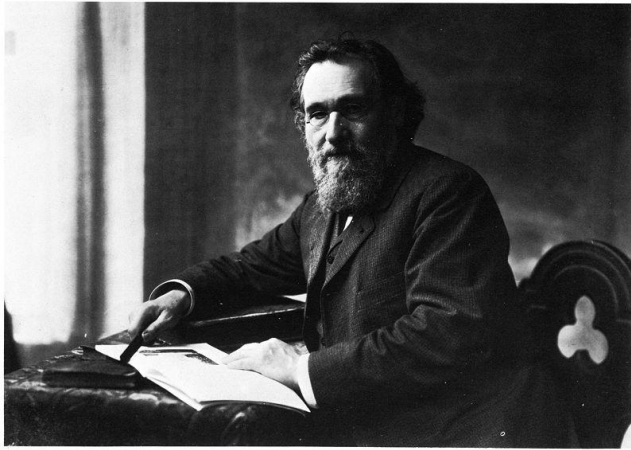
К 40-50-м годам нашего столетия принципы вакцинации, заложенные Пастером, нашли свое проявление в создании целого арсенала вакцин против самого широкого набора инфекционных заболеваний.

Хотя Пастер считается основателем инфекционной иммунологии, он ничего не знал о факторах, включенных в процесс защиты от инфекции. Первыми, кто пролил свет на один из механизмов невосприимчивости к инфекции, были Беринг (Behring) и Китазато (Kitasato). Они продемонстрировали, что сыворотка от мышей, предварительно иммунизированных столбнячным токсином, введенная интактным животным, защищает последних от смертельной дозы токсина. Образовавшийся в результате иммунизации сывороточный фактор - антитоксин - представлял собой первое обнаруженное специфическое антитело. Работы этих ученых положили начало изучению механизмов гуморального иммунитета.

From antitoxin to the serotherapy of diphtheria



E von Behring.
Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtheria-Immunität bei Thieren.
Deutsche Med Wochenschrift 16: 1145 (1890)

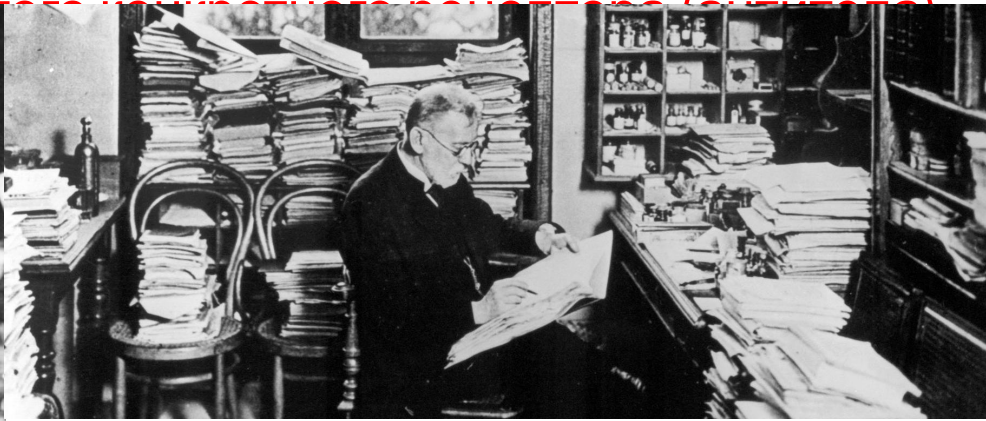
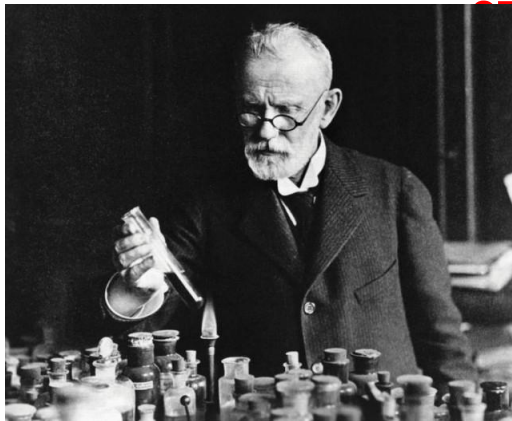


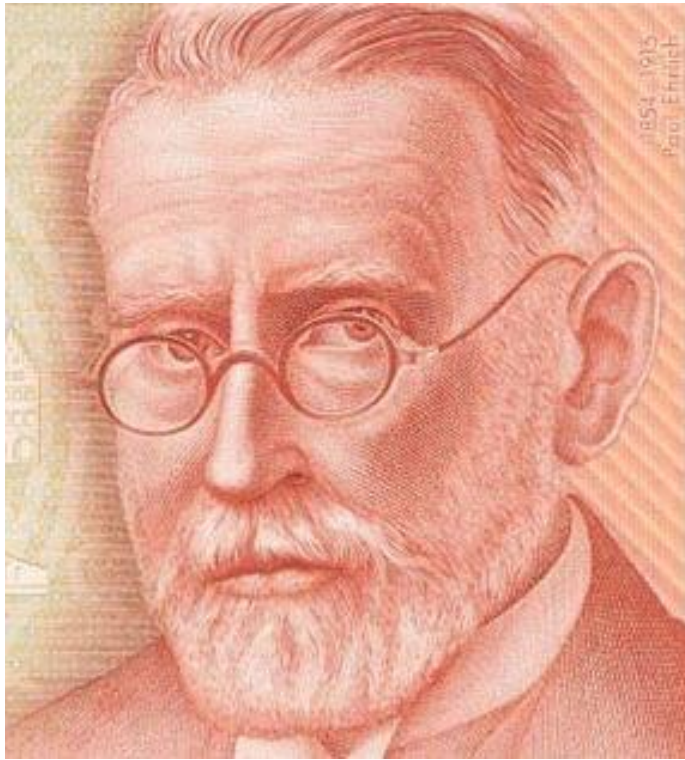
У истоков познания вопросов клеточного иммунитета стоял русский биолог-эволюционист Илья Мечников.

В 1883 году он сделал первое сообщение по фагоцитарной (клеточной) теории иммунитета на съезде врачей и естествоиспытателей в Одессе. Мечников утверждал тогда, что способность подвижных клеток беспозвоночных животных поглощать пищевые частицы, т.е. участвовать в пищеварении, есть фактически их способность поглощать вообще все "чужое", не свойственное организму: различных микробов, инертных частиц, отмирающих частей тела. У человека также есть амебоидные подвижные клетки - макрофаги и нейтрофилы. Но "едят" они пищу особого рода - патогенных микробов. Эволюция сохранила поглотительную способность амебоидных клеток от одноклеточных животных до высших позвоночных, включая человека. Однако функция этих клеток у высокоорганизованных многоклеточных стала иной - это борьба с микробной агрессией.



Параллельно с Мечниковым разрабатывал свою теорию иммунной защиты от инфекции немецкий фармаколог **Пауль Эрлих**. Он знал о том факте, что в сыворотке крови животных, зараженных бактериями, появляются белковые вещества, способные убивать патогенные микроорганизмы. Эти вещества впоследствии были названы им "антителами". Самое характерное свойство антител - это их ярко выраженная специфичность. Образовавшись как защитное средство против одного микроорганизма, они нейтрализуют и разрушают только его, оставаясь безразличными к другим. Пытаясь понять это явление специфичности, Эрлих выдвинул теорию "боковых цепей", по которой антитела в виде рецепторов предсуществуют на поверхности клеток. При этом антиген микроорганизмов выступает в качестве селективного фактора. Вступив в контакт со специфическим рецептором, он обеспечивает усиленную продукцию и выход в циркуляцию только





Пауль Эрлих. Портрет на банкноте в 200 марок 1996 г.

Прозорливость Эрлиха поражает, поскольку с некоторыми изменениями эта в целом умозрительная теория подтвердилась в настоящее время. Две теории - [клеточная](#) (фагоцитарная) и [гуморальная](#) - в период своего возникновения стояли на антагонистических позициях. Школы Мечникова и Эрлиха боролись за научную истину, не подозревая, что каждый удар и каждое его парирование сближало противников. В 1908г. обоим ученым одновременно была присуждена Нобелевская премия.



Новый этап развития иммунологии связан в первую очередь с именем выдающегося австралийского ученого М.Бернета (Macfarlane Burnet; 1899-1985).

Именно он в значительной степени определил лицо современной иммунологии. Рассматривая иммунитет как реакцию, направленную на дифференциацию всего "своего" от всего "чужого", он поднял вопрос о значении иммунных механизмов в поддержании генетической целостности организма в период индивидуального (онтогенетического) развития. Именно Бернет обратил внимание на [лимфоцит](#), как на основного участника специфического иммунного реагирования, дав ему название "[иммуноцит](#)". Именно Бернет предсказал, а англичанин Питер Медавар и чех Милан Гашек экспериментально подтвердили состояние, противоположное иммунной реактивности - [толерантности](#). Именно Бернет указал на особую роль [тимуса](#) в формировании иммунного ответа. И наконец, Бернет остался в истории иммунологии как создатель [клонально-селекционной теории иммунитета](#). Формула такой теории проста: один клон лимфоцитов способен реагировать только на одну конкретную антигенную специфическую детерминанту.



Питер Брайан
Медавар ([англ. Sir Peter Brian Medawar](#))
(р. [28 февраля 1915](#),
[Рио-де-Жанейро](#) — у.
[2 октября 1987](#)) —
английский биолог.

Особого внимания заслуживают взгляды Бернета на иммунитет как на такую реакцию организма, которая отличает все "свое" от всего "чужого". После доказательств Питером Медаваром иммунной природы отторжения чужеродного трансплантата и накопления фактов по иммунологии злокачественных новообразований стало очевидным, что иммунная реакция развивается не только на микробные антигены, но и тогда, когда имеются любые, пусть незначительные антигенные различия между организмом и тем биологическим материалом (трансплантатом, злокачественной опухолью), с которым встречается организм. Строго говоря, ученые прошлого, включая Мечникова, понимали, что предназначение иммунитета - не только борьба с инфекционными агентами. Однако интересы иммунологов первой половины нашего столетия концентрировались в основном на разработке проблем инфекционной патологии. Необходимо было время, чтобы естественный ход научного познания позволил выдвинуть концепцию роли иммунитета в индивидуальном развитии. И автором нового обобщения был Бернет.



Роберт Кох

Большой вклад в становление современной иммунологии внесли также Роберт Кох (Robert Koch; 1843-1910), открывший возбудитель туберкулеза и описавший кожную туберкулиновую реакцию; Жюль Борде (Jules Bordet; 1870-1961), сделавший важный вклад в понимание КОМПЛЕМЕНТ -зависимого лизиса бактерий; Карл Ландштейнер (Karl Landsteiner; 1868-1943), получивший Нобелевскую премию за открытие групп крови и разработавший подходы к изучению тонкой специфичности антител с помощью ГАПТЕНОВ; Родни Портер (Rodney Porter; 1917-1985) и Джеральд Эдельман (Gerald Edelman; 1929), изучившие структуру АНТИТЕЛ; Джордж Снелл (George Snell), Барух Венацераф (Baruj Benacerraf) и Жан Доссе (Jean Dausset), описавшие ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ у животных и человека и открывшие ГЕНЫ ИММУННОГО ОТВЕТА.

Иммунная система – это совокупность всех лимфоидных органов и скоплений лимфоидных клеток тела (их общая масса примерно 2 кг.)

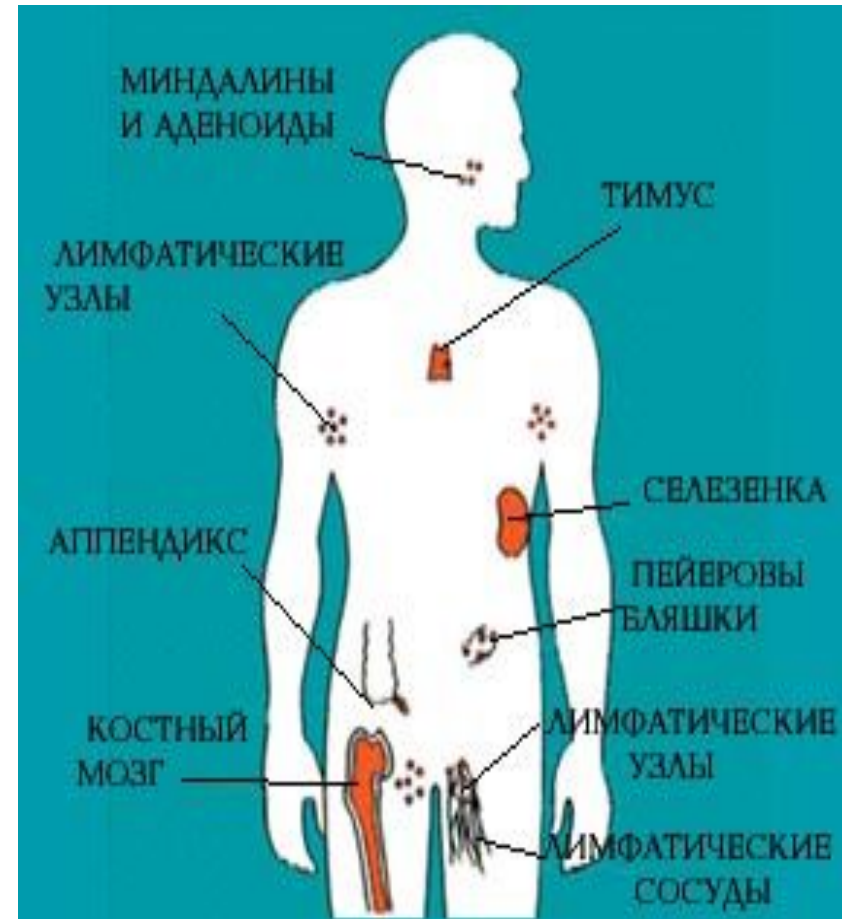
Органы иммунной системы:

Центральные :

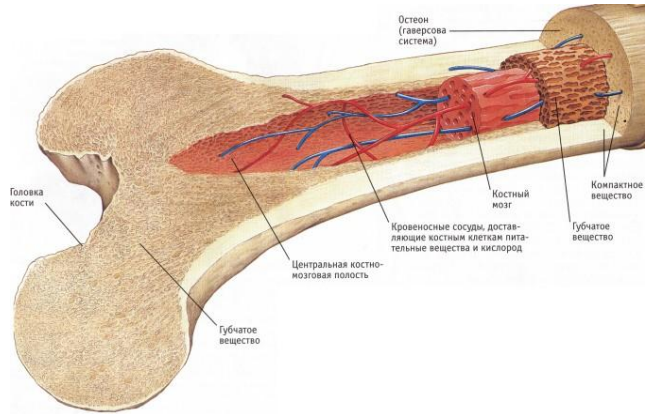
- **КОСТНЫЙ МОЗГ,**
- **ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА (тимус),**

Периферические:

- **селезенка,**
- **лимфатические узлы,**
- **скопления лимфоидной ткани в слизистых оболочках**

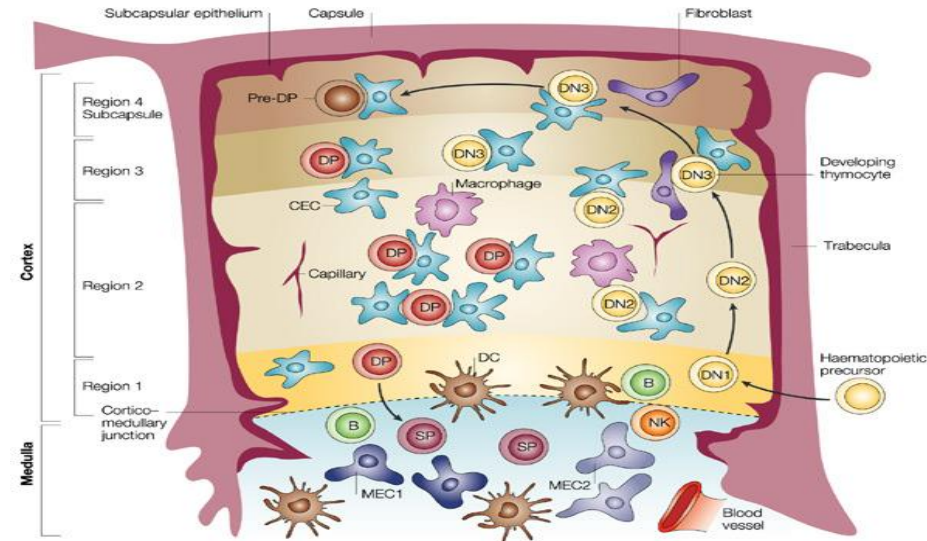


Костный мозг



Поставляет в кровь клетки-предшественники – морфологически не идентифицированные костно-мозговые стволовые кроветворные клетки. Этот процесс находится под контролем гипоталамо-гипофизо-адреналовой системы.

Тимус



Nature Reviews | Immunology

Играет ведущую роль в регуляции популяции Т-лимфоцитов. В корковом слое - лимфоциты, на которые воздействуют тимические факторы. В мозговом слое - зрелые Т-лимфоциты, покидающие вилочковую железу в качестве Т-хелперов, Т-киллеров, Т-супрессоров.

Красная пульпа содержит клетки крови. Здесь задерживаются моноциты, которые дифференцируются в макрофаги.

Белая пульпа представляет совокупность лимфоидной ткани.



Селезенка

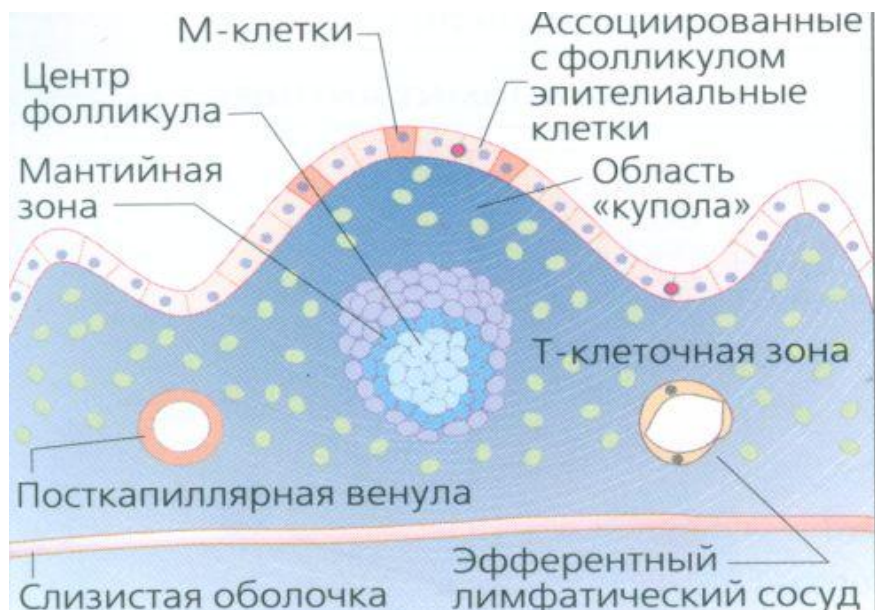
Периартериальная зона заселена Т-лимфоцитами – это Т-зона селезенки.

Маргинальная зона содержит пролиферирующие В-лимфоциты – это В-зона селезенки.

Мантейная зона содержит малые В-и Т-лимфоциты, плазмоциты и макрофаги.

Лимфоидные образования слизистых покровов

Некапсулированные лимфоидные ткани с небольшими агрегатами из лимфоцитов и плазматических клеток, локализованы в подслизистой ЖКТ, дыхательных путей, слезных желез и мочевыводящих путей.



Ассоциированная с ЖКТ лимфоидная ткань

Ассоциированная с бронхами лимфоидная ткань

Виды и формы иммунитета



МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ

Неспецифическая защита

Механический барьер

Кожа – чистая, неповреждённая

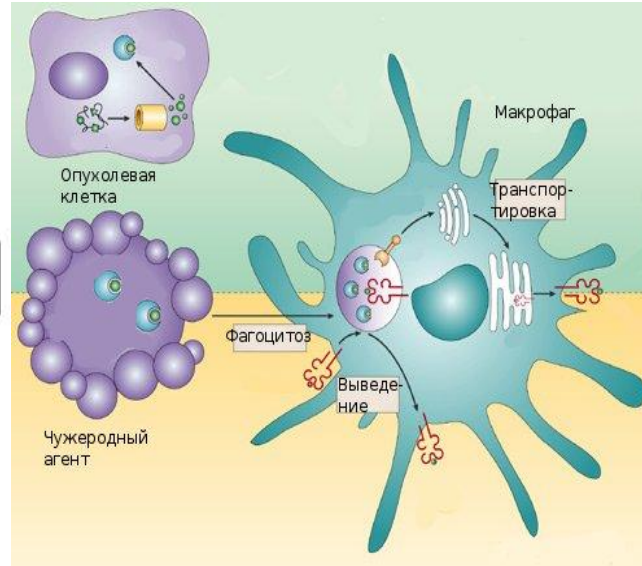
Слизистые оболочки – (выделяемая слизь)

Физико-химический барьер

фермент

соляная кислота желудочного сока

жирные кислоты потовых и сальных желёз кожи



Специфическая защита

Направлена против конкретного АГ

АТ образование

Аллергические реакции

Иммунологическая память

Иммунобиологические барьеры

Тромбоциты – выделяют активные в-ва:
Лизоцим – разрушает клеточную систему бактерий

Фагоциты: **Фиксированные** – (печень, селезёнка, лимфотические узлы)
Подвижные : межтканевое пространство (нейтрофилы)

Фагоцитоз

Завершённый

положительный хемотаксис

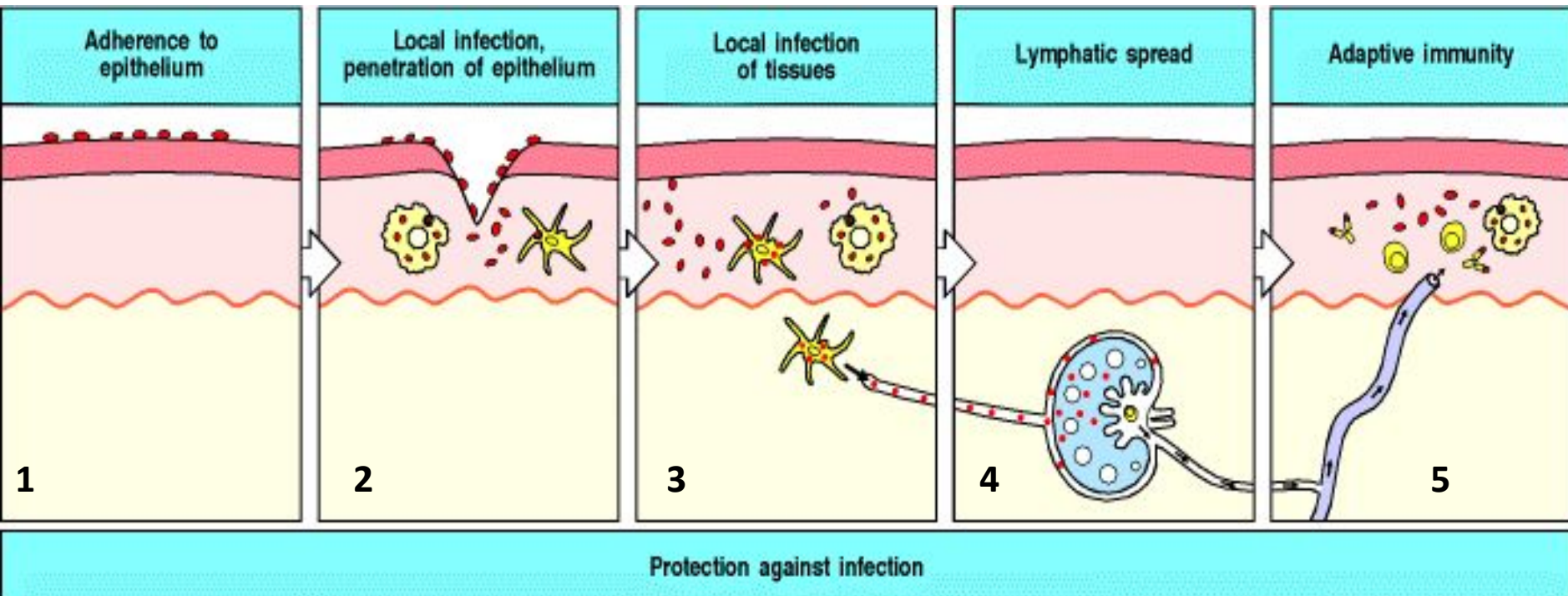
прилипание

поглощение

переваривание

Незавершённый

Этапы инфекционного процесса и иммунные факторы защиты



- Нормальная микрофлора
- Локальные химические факторы
- Фагоциты (особенно в легких)

- Антимикробные белки и пептиды (МВР, СРБ)
- Фагоциты, нейтрофилы, тучные клетки
- Система комплемента
- Активированные $\gamma\delta$ Т-лимфоциты?

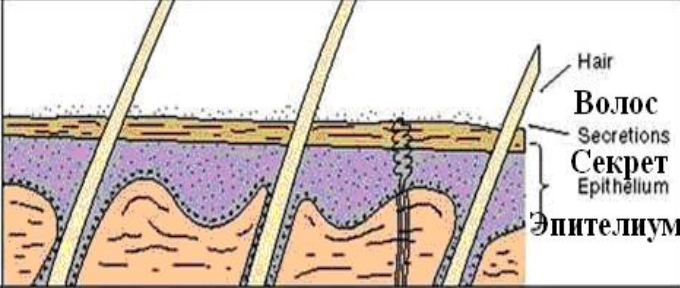

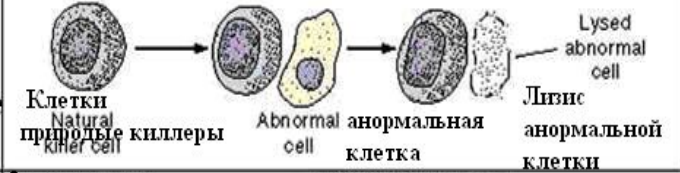

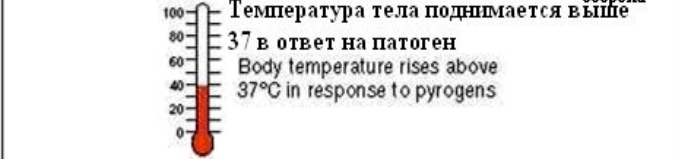
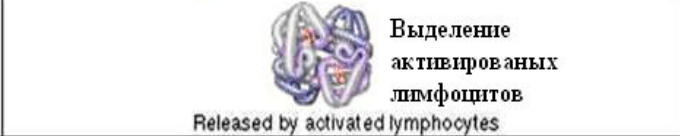
Protection against infection

- Система комплемента
- Фагоциты
- Цитокины (TNF α , IL12 и IL1), хемокины
- NK клетки
- DC мигрируют в лимфатические узлы

Инициация адаптивного иммунного ответа дендритными клетками

Эффекторные механизмы специфического иммунного ответа:
- Специфические Ат
- Т-клеточно-зависимая активация макрофагов и цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ)

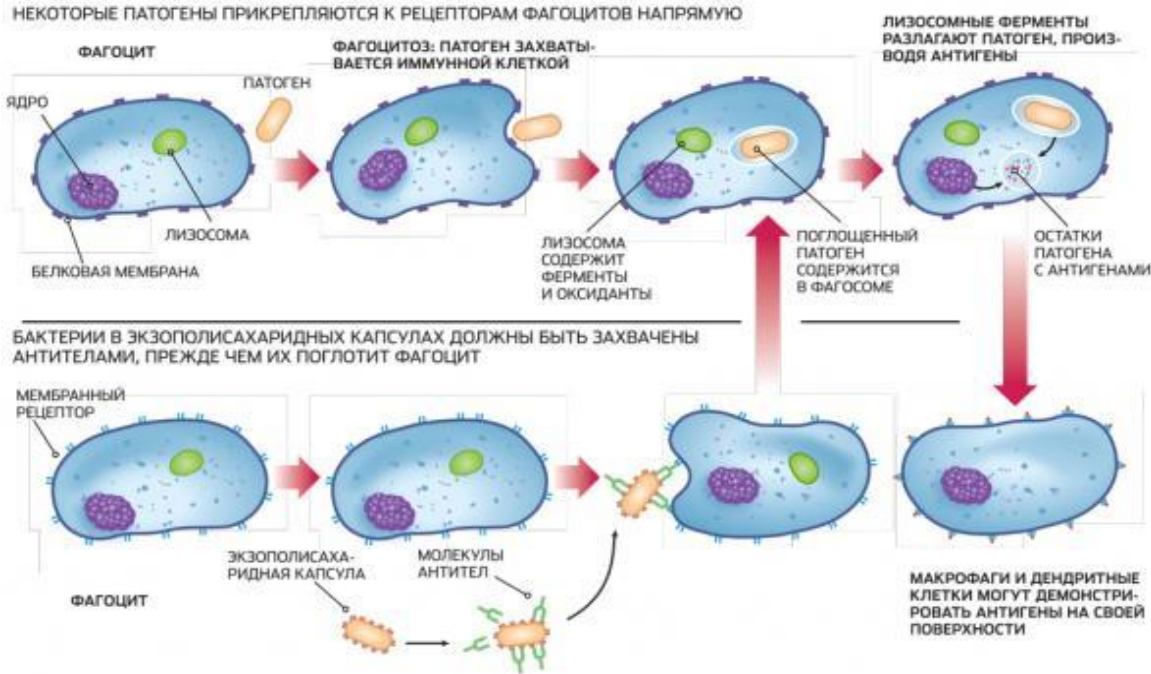
Неспецифические факторы защиты организма

PHYSICAL BARRIERS	
Механический барьер	
PHAGOCYTES	
Фагоцитоз	
EXTRACELLULAR KILLING	
Внеклеточные киллеры	
INFLAMMATORY RESPONSE	 <p>Злоупотребление капилляров усиливается</p> <p>фагоциты активизируются</p> <p>1. Blood flow increased (кровоток усиливается) 2. Phagocytes activated 3. Capillary permeability increased (комплемент) 4. Complement activated (активизируется) 5. Clotting reaction walls of region (Защитная реакция стенок) 6. Regional temperature increase (активизируется) 7. Specific defenses activated (специальная оборона)</p>
Воспалительный ответ	
FEVER	 <p>Температура тела поднимается выше 37 в ответ на патоген Body temperature rises above 37°C in response to pyrogens</p>
Лихорадка	
INTERFERONS	 <p>Выделение активированных лимфоцитов Released by activated lymphocytes</p>
Интерферон	



Главную роль в противомикробной защите играет не иммунитет, а разнообразные механизмы механического удаления микроорганизмов (**клиренса**). В органах дыхания – это продукция сурфактанта и мокроты, перемещение слизи за счет движений ресничек цилиарного эпителия, кашля и чихания. В кишечнике – это перистальтика и выработка соков и слизей (понос при инфекции и т.п.) На коже это постоянное смывание и обновление эпителия, чесание. Система иммунитета включается тогда, когда механизмы клиренса не справляются.

Неспецифические факторы защиты организма



Стадии фагоцитоза:

- 1 - адгезия частиц или молекул на фагоците;**
- 2 - поглощение фагоцитом твердых или растворенных частиц, формирования фагосомы, которая сливается с лизосомами клетки, образуя фаголизосому;**
- 3 - стадия переваривания, в которой поглощенные вещества под влиянием лизосомальных ферментов подвергаются дезинтеграции.**

Неспецифические факторы защиты организма



Антигены- это любые вещества, содержащиеся в микроорганизмах и других клетках или выделяемые ими, которые несут признаки генетически чужеродной информации и при введении в организм вызывают развитие специфических иммунных реакций и взаимодействуют с продуктами этой реакции: антителами и активированными лимфоцитами.

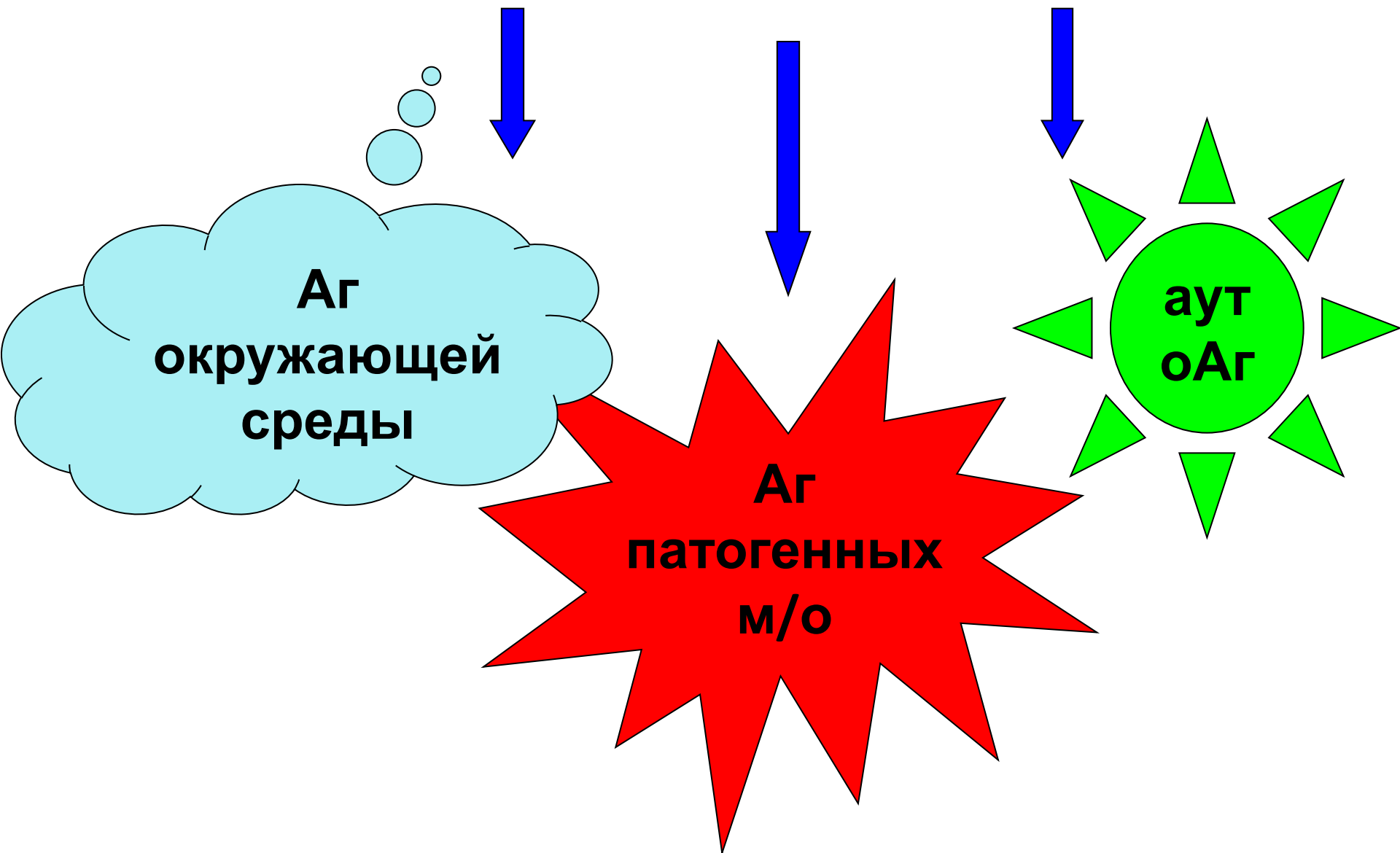
Свойства АГ:

□ **Имуногенность** — способность индуцировать иммунный ответ.

□ **Антигенность** — способность АГ избирательно реагировать со специфическими АТ.

□ **Специфичность** — структурные

Источники антигенов



Классификация антигенов

- **По происхождению:**
 1. Эндогенные.
 2. Экзогенные.
- **По химической природе:**
 1. Белковые (обладают наибольшей иммуногенностью).
 2. Небелковые (углеводы, липиды, НК и др).
- **По генетическому отношению:**
 - 1) аутоантигены (происходят из тканей собственного организма);
 - 2) изоантигены (происходят от генетически идентичного донора);
 - 3) аллоантигены (происходят от неродственного донора того же вида);
 - 4) ксеноантигены (происходят от донора другого вида)

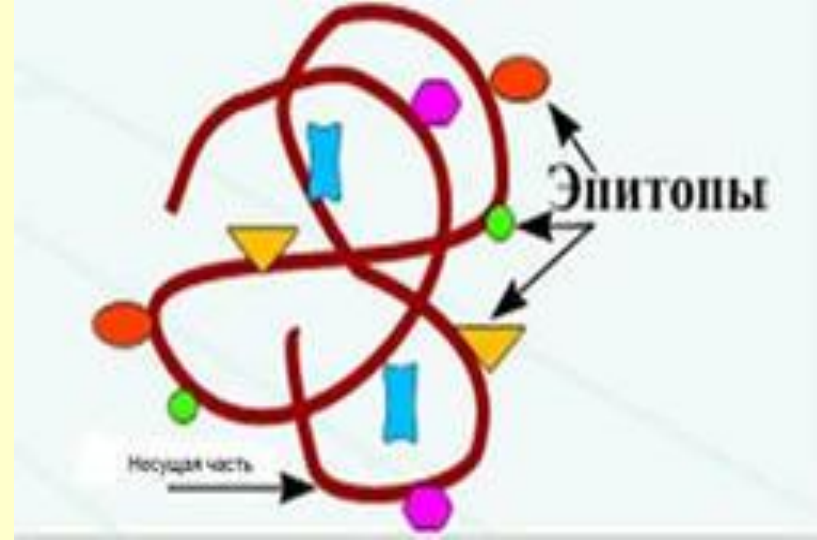
•По характеру иммунного ответа:

- 1) тимусзависимые антигены (иммунный ответ зависит от активного участия Т-лимфоцитов);
- 2) тимуснезависимые антигены (запускают иммунный ответ и синтез IgM В-клетками без Т-лимфоцитов, без образования Ig G, клетки памяти не образуются).

•По иммуногенности:

1. Иммуногены – полные Аг.
2. Гаптены – обладают антигенностью, но не обладают иммуногенностью:
 - простые - взаимодействуют с АТ в организме, но не способны реагировать с ними *in vitro*;
 - сложные – взаимодействуют с АТ *in vivo* и *in vitro*.
- Адъюванты – вещества, повышающие иммуногенность различных Аг и гаптен.
3. Толерогены – вещества, индуцирующие иммунологическую толерантность.

- **Эпитоп** (антигенная детерминанта) — часть макромолекулы антигена, которая распознаётся иммунной системой (Ат, В-, Т-лимфоцитами).



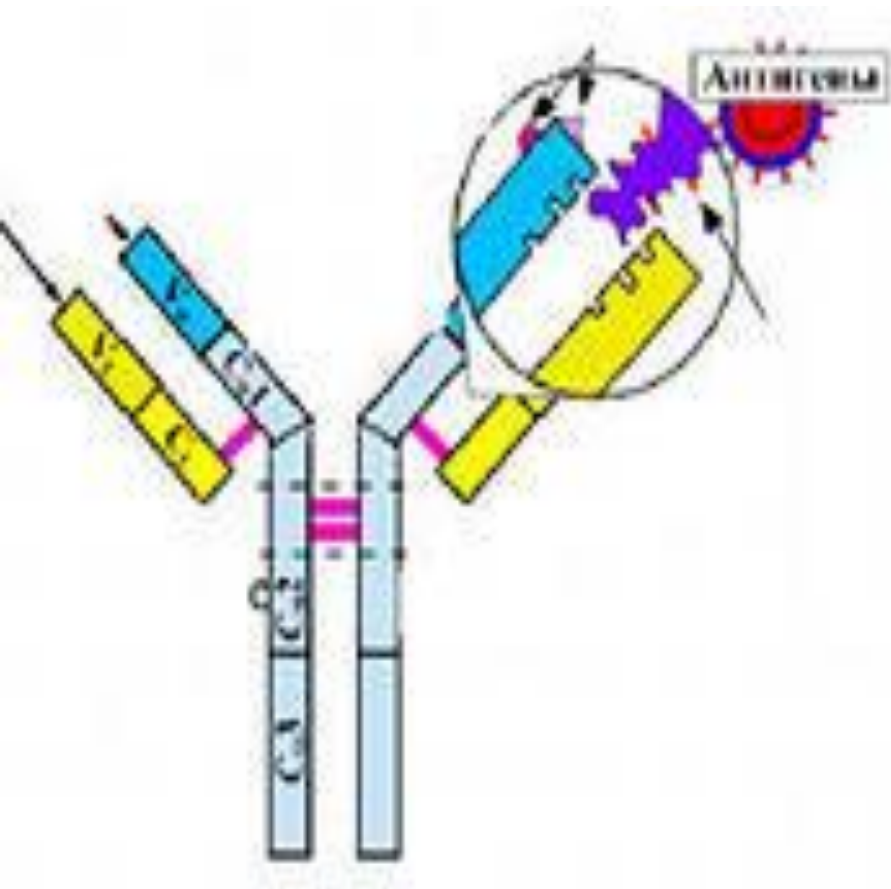
Трёхмерные структуры на поверхности молекул антигенов, которые точно совпадают по форме и пространственному расположению электрических зарядов с соответствующими паратопами антител.

Линейные эпитопы определяются характерной последовательностью аминокислот (первичной структурой) .

Паратоп – часть антитела, распознающая эпитоп.

Чтобы паратоп мог связаться со своим эпитопом, взаимодействующие участки должны быть комплементарными по конформации, распределению заряда и гидрофобности

Силы, принимающие участие во взаимодействии АТ-Аг



1. Электростатические взаимодействия - возникают между заряженными боковыми группировками аминокислот в виде солевых мостиков;
- 2. Водородные связи - возникают между электрическими диполями;
- 3. Силы Ван-дер-Ваальса - обусловлены флуктуациями электронных облаков вокруг противоположно поляризованных соседних атомов;
- 4. Гидрофобные взаимодействия - происходят в тех случаях, когда две гидрофобные поверхности стремятся сблизиться, вытесняя воду.

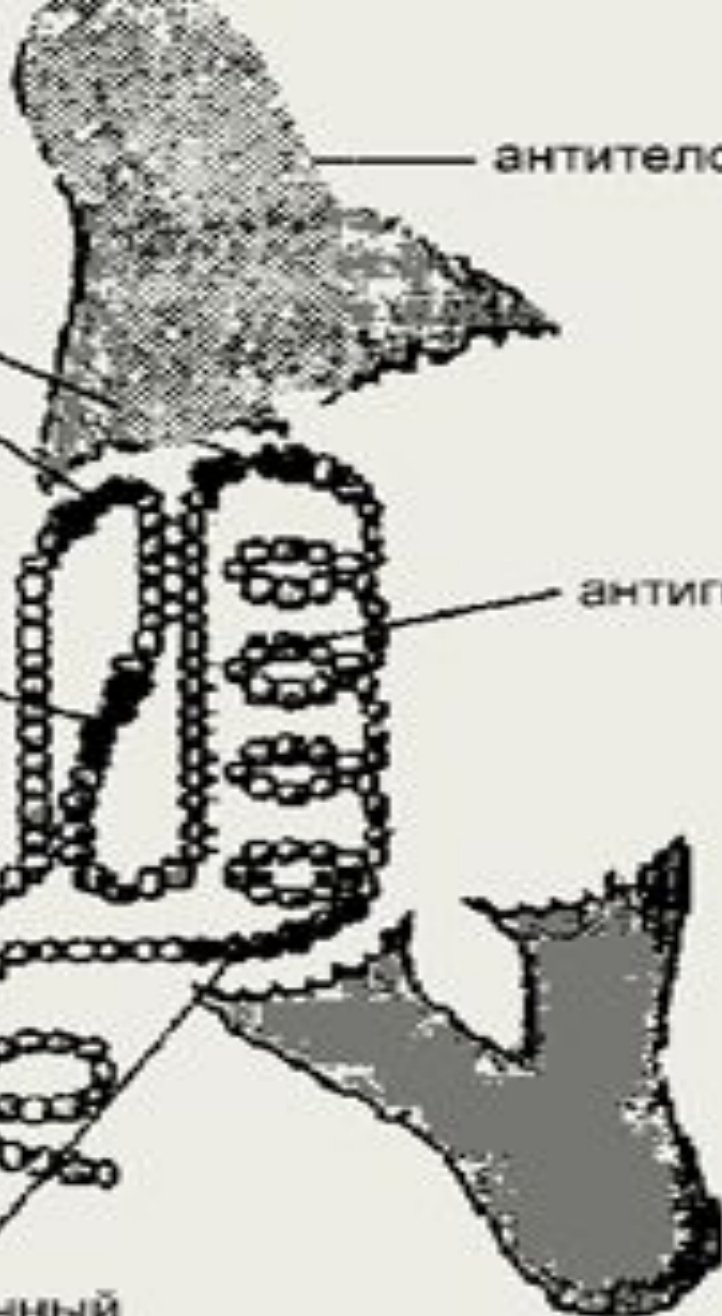
В-клеточный
конформационный эпитоп

антитело

Т-клеточный
линейный эпитоп

антиген

В-клеточный или Т-клеточный
линейный эпитоп



Инфекционные антигены – это антигены бактерий, вирусов, грибов, простейших.

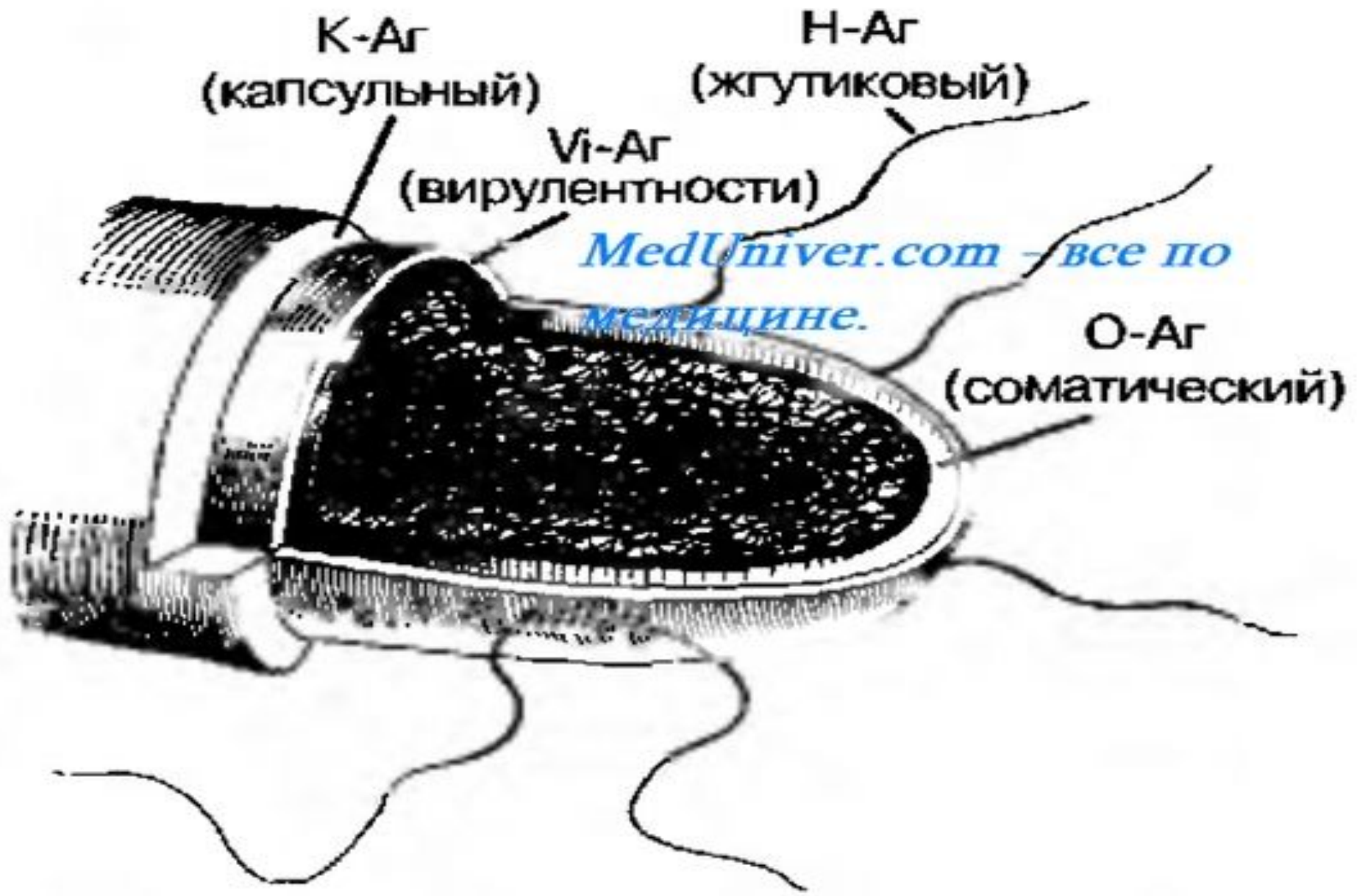
- 1) группоспецифические (встречаются у разных видов одного рода или семейства);
- 2) видоспецифические (встречаются у различных представителей одного вида);
- 3) типоспецифические (общие для одного серовара).

По происхождению:

1. Аг - клеточные структуры.
2. Продукты жизнедеятельности:
 - белки (ферменты),
 - токсины,
 - протективные антигены (нетоксичные белки – сильные иммуногены).

В зависимости от локализации в бактериальной клетке Ag – клеточные структуры

- 1) **O – Ag** – полисахарид; входит в состав клеточной стенки бактерий. У грампозитивных микроорганизмов - это тейхоевые кислоты, у грамотрицательных – липополисахарид.
- 2) **K – Ag, Vi Ag** – гетерогенная группа поверхностных, капсульных антигенов бактерий.
- 3) **H – Ag**; входит в состав бактериальных жгутиков, основа его – белок флагеллин.
- 4) другие: рибосомальные, липид А, Ag – продукты жизнедеятельности бактериальной клетки - токсины, ферменты бактерий .



АНТИГЕНЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ

- **Протективные антигены** – совокупность антигенных детерминант (эпитопов), которые вызывают наиболее сильный иммунный ответ, что предохраняет организм от повторного инфицирования данным возбудителем.
- **Гетероантигены** – общие для представителей разных видов антигенные комплексы. За счет гетероантигенов могут возникать перекрестные иммунологические реакции.
- У микробов различных видов и у человека встречаются общие, сходные по строению антигены - **антигенная мимикрия**.
- **Суперантигены** – особая группа антигенов, которые в очень малых дозах вызывают поликлональную активацию и пролиферацию большого числа Т-лимфоцитов (бактериальные энтеротоксины, стафилококковые, холерные токсины, некоторые вирусы - ротавирусы).

• Иммунологическая реактивность (иммунный ответ) – это распознавание генетически чужеродных АГ и специфическое реагирование с ними:

- Блокирование
- Нейтрализация
- Разрушение

• – Иммунологическая толерантность (отсутствие иммунного ответа) – это отсутствие иммунного ответа на определенный АГ.

• Иммунологическая толерантность возникает в том случае, если организм в эмбриональном периоде контактировал с данным АГ.

• Толерантный организм принимает за «свое» чужеродный АГ и не отвечает на него иммунными реакциями. При исчезновении этого чужеродного АГ – исчезает толерантность.

• – При пересадке тканей специально создают иммунологическую толерантность, чтобы не происходило их отторжение. Для этого в организм вводят специальные лекарственные препараты, которые угнетают иммунный ответ.

• – Неспецифическая резистентность (защита) – это защитные реакции, направленные на сохранение постоянства внутренней среды:

- Физиологические
- Гуморальные

Неспецифический иммунитет

Трудный путь микроба, который хочет проникнуть в организм

1

Аналог липкой ленты для мух, вырабатываемый всеми слизистыми нашего организма.

я влип!

муцины



Анатомические барьеры

2

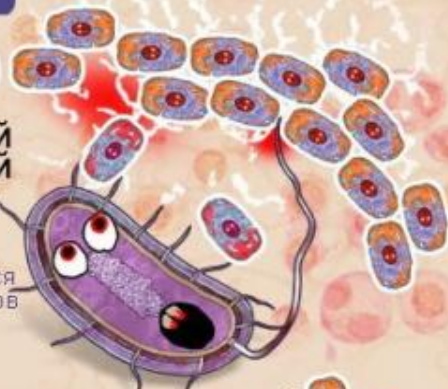
Микробы смываются потоком жидкости с эпителия



3

Многослойный эпителий

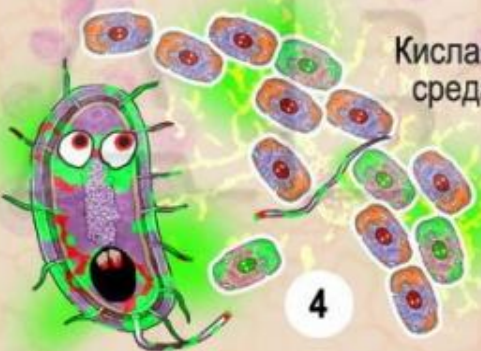
Отшелушивающиеся верхние слои эпителия уносят с собой и застрявших среди клеток микробов



Кислая среда

4

На коже и в ЖКТ есть специальные клетки, секрет которых создает агрессивную среду для микробов



микроб

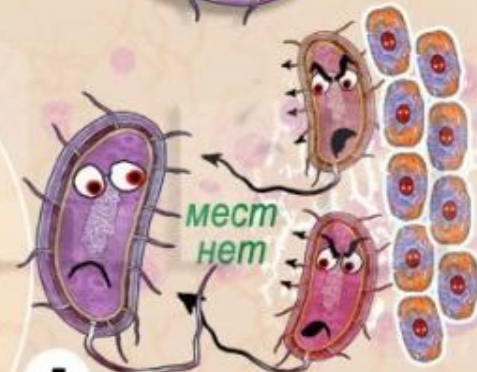
клетка



5

Микробы-комменсалы

На коже, в кишечнике, во влагалище живет огромное количество «своих» микробов, которые не намерены делиться жильем и пищей с чужаками



6

макрофаг

Разыскивается

Toll-like рецепторы

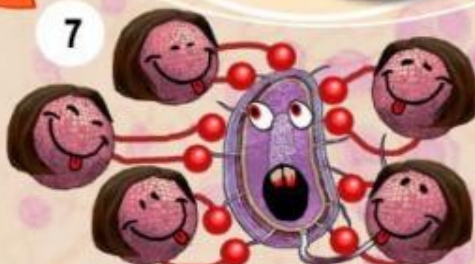
Находятся практически на всех клетках иммунной системы и распознают характерные части микробов, не изменяющиеся в течение тысяч лет эволюции



7

Секреторный Иммуноглобулин А

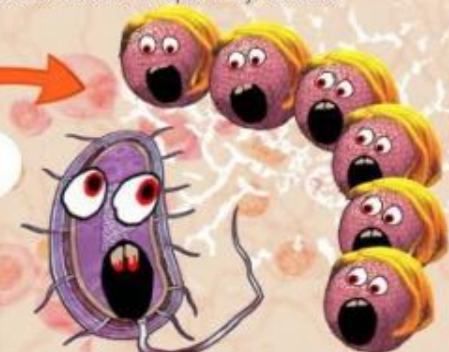
Агент специфического иммунитета. Работает на передовой, в случае обнаружения знакомого микроба вызывает подмогу



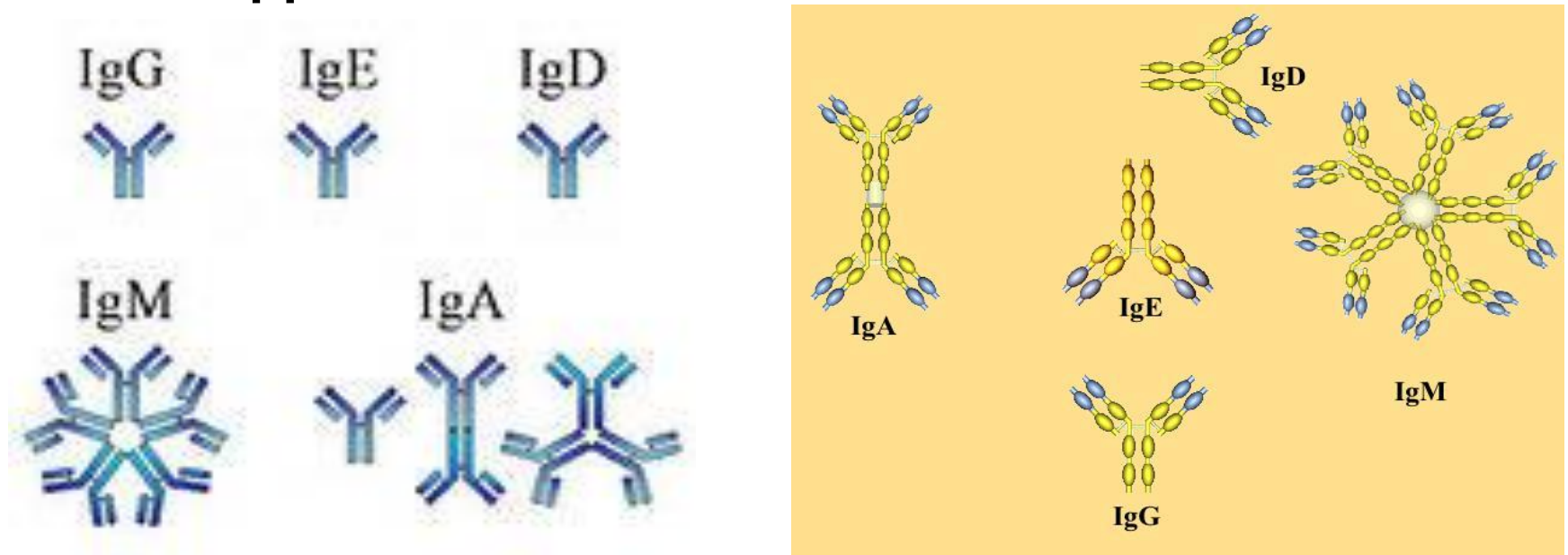
8

Сигнальные молекулы клеток эпителия

Способны поднимать тревогу и привлекать иммунные клетки при малейшем подозрении на проникновение чужака

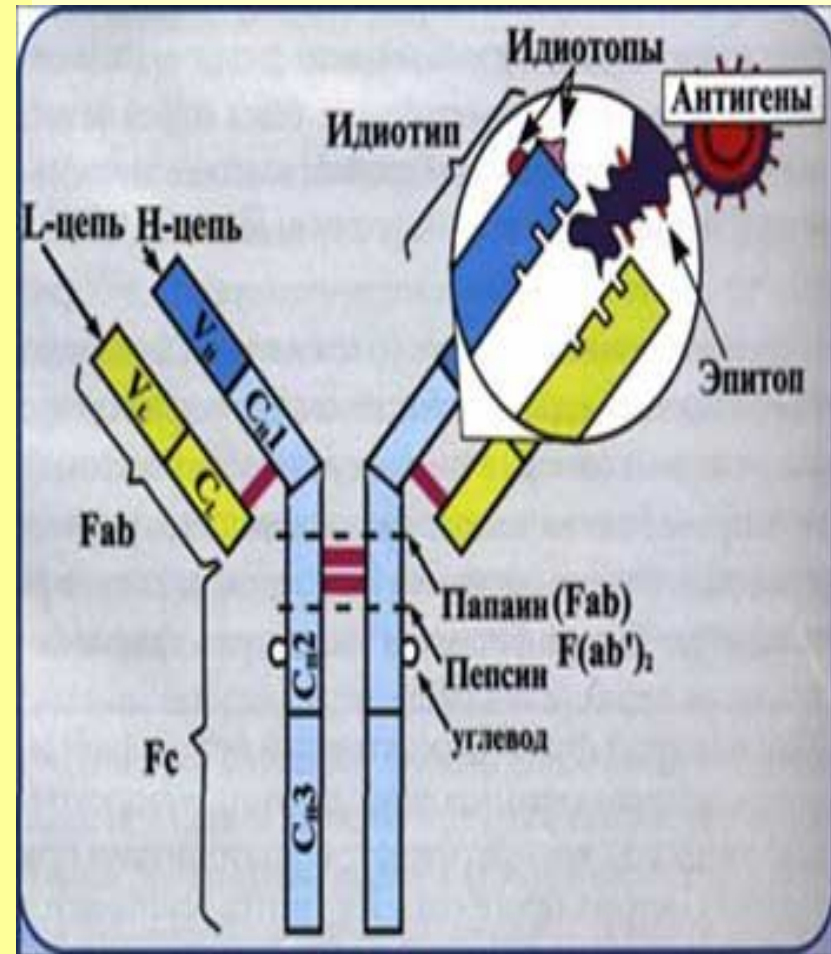


Антитела (иммуноглобулины) - специфические белки гамма-глобулиновой природы, продукт секреторной деятельности плазматических клеток (В-лимфоцитов), образующиеся в организме в ответ на антигенную стимуляцию и способные специфически взаимодействовать с антигеном.



Структурные варианты молекул Ig.

- Изотипы – варианты Ig, различающиеся по структуре константной области тяжелых цепей.
- Идиотипы – антигенные детерминанты, образуемые активными центрами молекул антител – набор антигенных детерминант данных антител, обычно ассоциированных с их гипервариабельными участками.

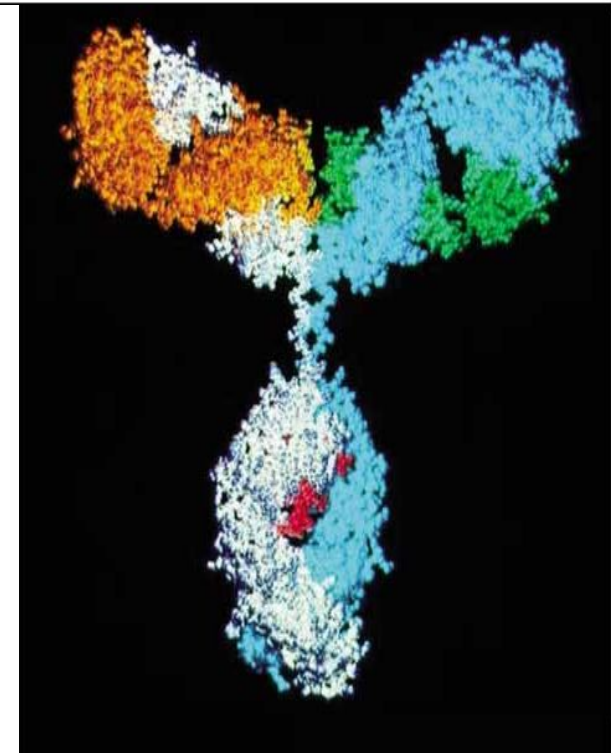
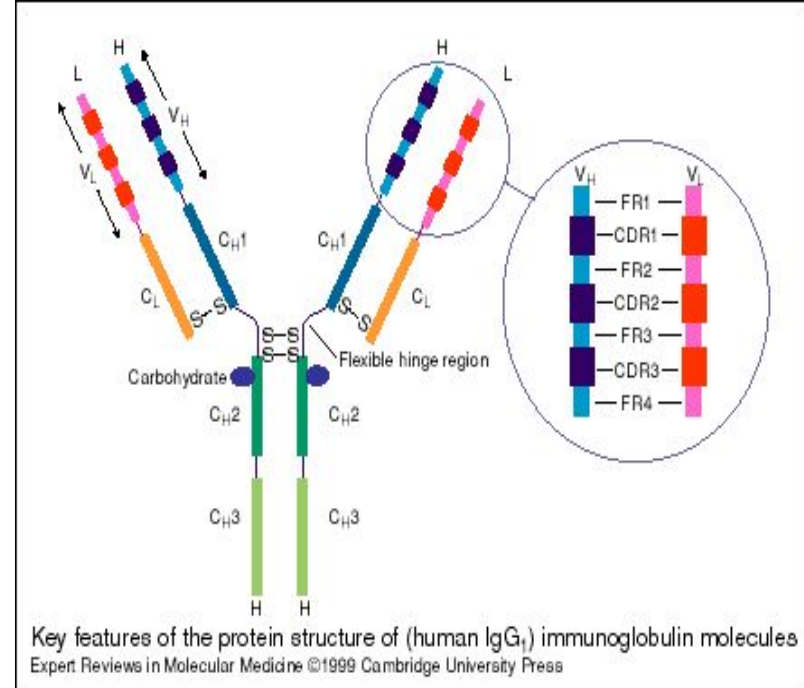


Аллотипы – представляют собой варианты тяжелых цепей, кодируемые аллельными (альтернативными) генами одного локуса, и относятся поэтому к генетическим маркерам.

Ig G

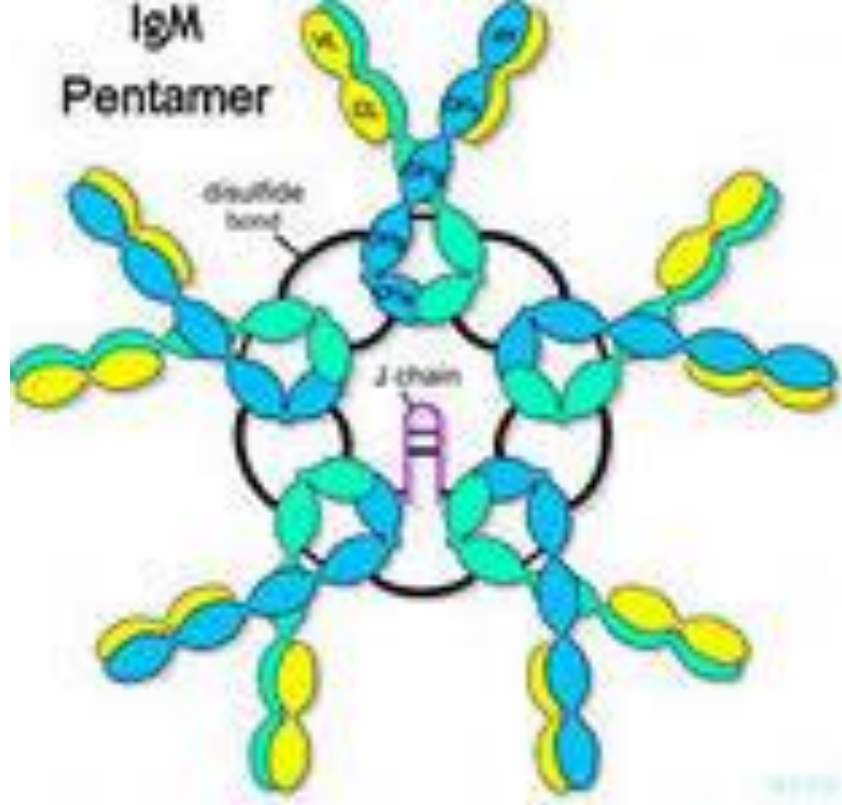
(IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4)

- Мономер.
- Концентрация в крови – 8- 7 г/л (до 80% всех Ig), период полураспада - около 3- 4 недель.
- Способен активировать систему комплемента и связываться с рецепторами на нейтрофилах и макрофагах – главный опсонизирующий иммуноглобулин при фагоцитозе.
- Способен проходить через плацентарный барьер.



Ig M

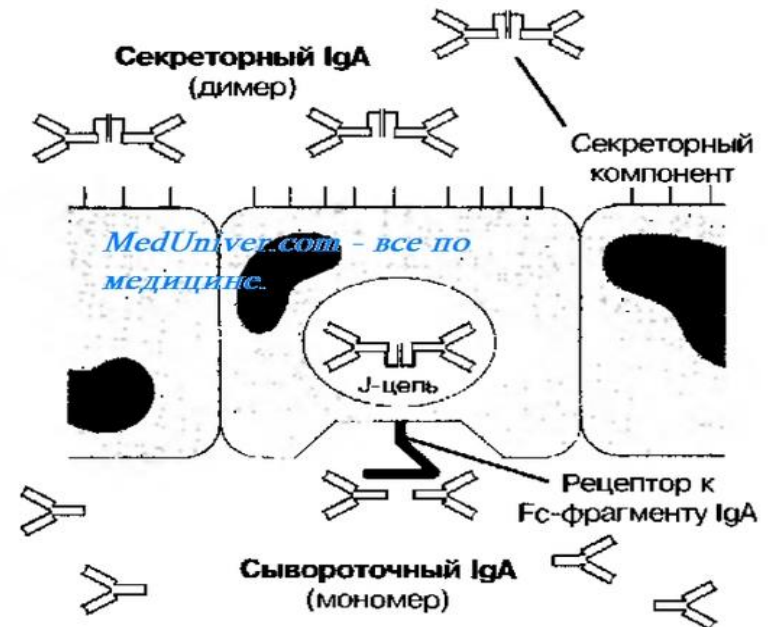
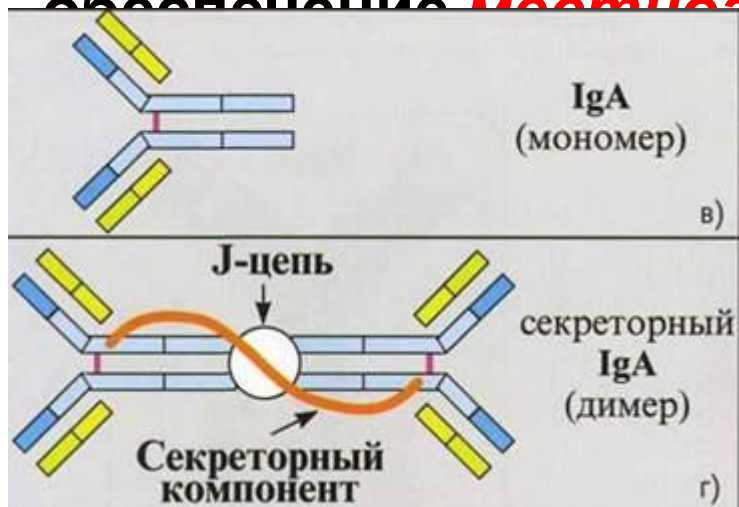
- Пентамер.
- Концентрация в крови – 0,5-2,0 г/л (6% всех Ig), период полураспада - около недели.
- Наиболее ранний класс антител, образующихся при первичном попадании антигена в организм. Наличие IgM- антител к соответствующему возбудителю свидетельствует о свежем инфицировании (текущем инфекционном процессе).



Первыми появляются в мембраносвязанной мономерной форме на поверхности В-лимфоцитов

Ig A: сывороточный и секреторный

- Представлен моно-, ди- (преобладают), три- и тетрамерными формами.
- Концентрация сывороточного Ig A – 1,4- 4,2 г/л (13% всех Ig), период полураспада - около недели.
- Секреторный Ig A находится в слюне, пищеварительных соках, секрете слизистой носа, в молозиве – первая линия защиты слизистых, обеспечивает **местный иммунитет**.

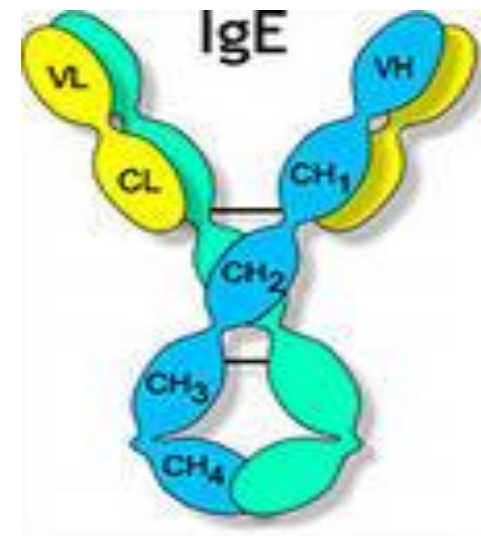


Препятствует прикреплению бактерий к слизистым, активирует фагоцитоз и систему комплемента.

Ig D

- **Мономер.**
- **0,1% всех Ig, период полураспада - около 2-3 суток.**
- **IgD и IgM находятся на поверхности лимфоцитов крови, взаимодействуя между собой и контролируя активацию и супрессию лимфоцитов.**
- **Плазматические клетки, секретирующие IgD, находятся в миндалинах, редко – в селезенке, лимфатических узлах и лимфоидных тканях кишки.**
- **Главная мембранная фракция на поверхности В-лимфоцитов, выделенных из крови больных хроническими лейкозами.**

Мономер. Составляет 0,02% всех Ig, период полураспада - около 3 суток. Вырабатывается преимущественно плазмоцитами в слизистых оболочках пищеварительного тракта и респираторных путей.



- **Основная физиологическая функция – защита слизистых оболочек организма путем локальной активации факторов плазмы крови и эффекторных клеток благодаря индукции острой воспалительной реакции.**
- **Стимулирует цитотоксическое действие эозинофилов и макрофагов.**

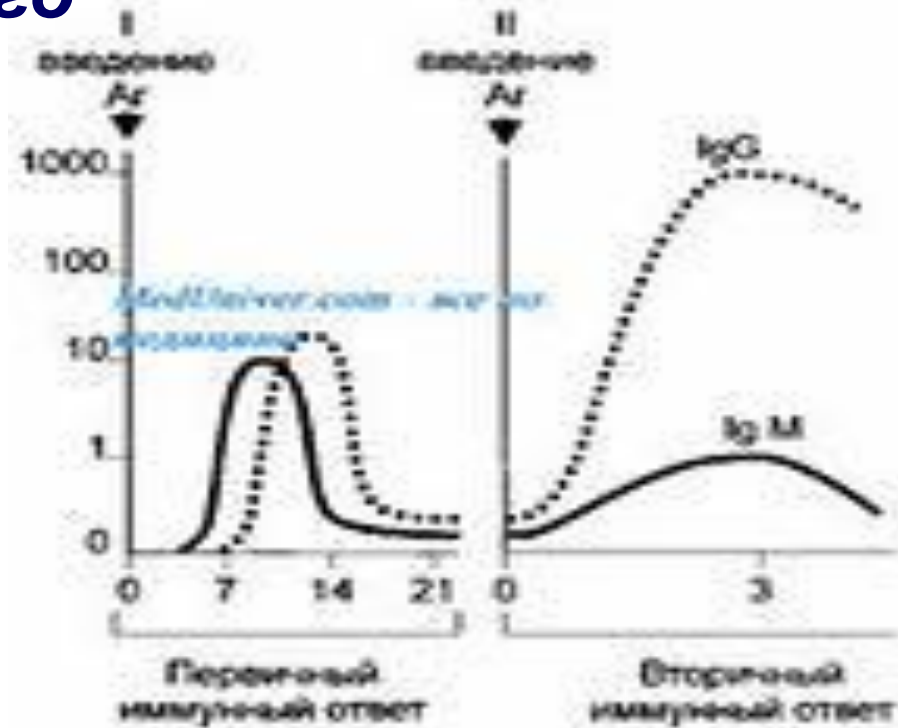
Аг связывается со специфическими IgE на поверхности тучных клеток → тучные клетки получают сигнал к высвобождению вазоактивных аминов и хемотаксических факторов → приток циркулирующих в крови IgG, компонента, нейтрофилов и эозинофилов.

Активность

IgM	Первый класс антител, появляющийся в сыворотке после введения антигена; начинает первичный иммунный ответ
IgG	Основной класс антител в сыворотке; начинает вторичный иммунный ответ
IgA	Основной класс антител, выделяемых с такими секретами, как слюна, слезная жидкость, бронхиальная и кишечная слизь; составляет первую линию обороны организма против бактериальных и вирусных антигенов
IgD	Почти не секретируются; связаны с мембранами. Функция неизвестна
IgE	Участвуют в аллергических реакциях

Первичный иммунный ответ развивается после первого контакта с антигеном.

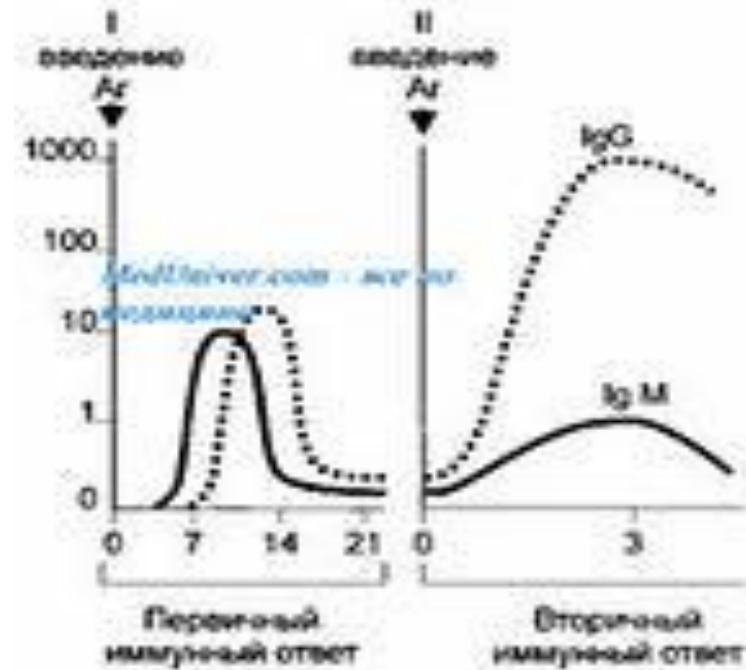
- 1. Латентный период (3-5 сут.) – происходит распознавание Аг и формирование клеток, способных синтезировать Ат к нему.
- 2. Логарифмическая фаза (7-15 сут.) – синтезированные Ат высвобождаются из плазмоцитов и поступают в лимфу и кровь. Первыми синтезируются IgM, затем IgG.



- 3. Стационарная фаза (15-30 сут.) – количество Ат достигает максимума и стабилизируется.
- 4. Фаза снижения уровня Ат (1-6 мес и более).

Вторичный иммунный ответ развивается после повторного контакта с тем же антигеном.

- 1. Латентный период 1-2 сут.
- 2. Логарифмическая фаза - быстрое нарастание уровня Ат, длительно удерживающегося в последующих фазах и медленно, иногда в течение нескольких лет, снижающегося.
- Титры Ат достигают максимальных значений.



- Синтезируются сразу Ат, относящиеся к классу IgG.

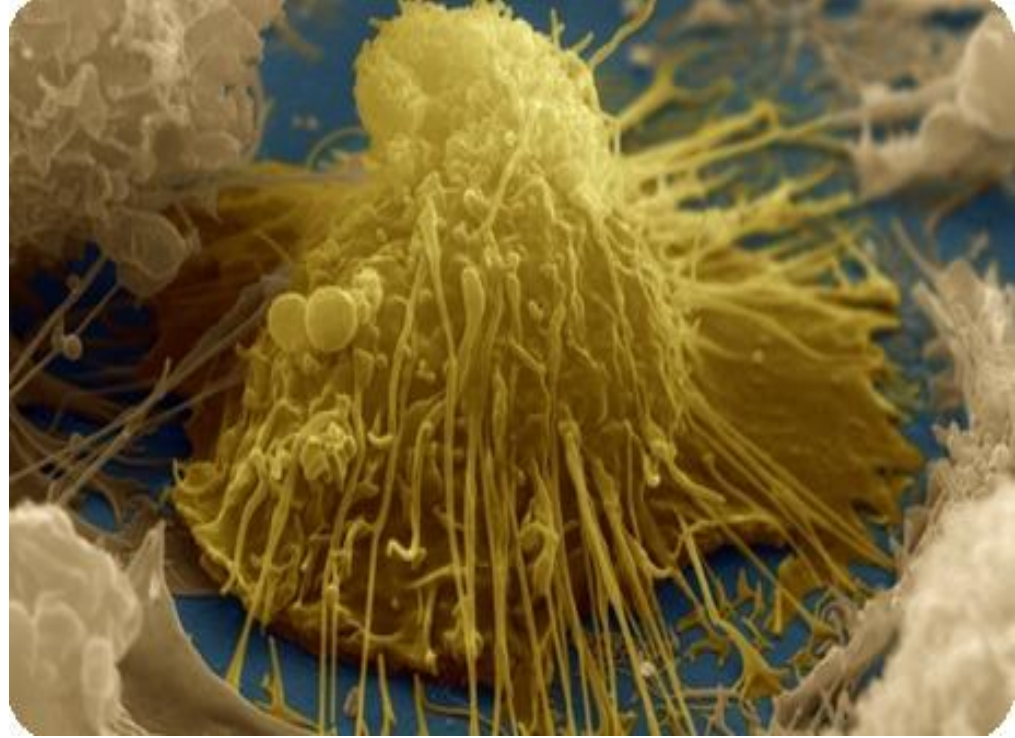
Основную роль в реализации иммунных функций играют:

- **1. Макрофаги, а также другие антигенпрезентирующие клетки (дендритные).**
- **2. Популяции В-лимфоцитов.**
- **3. Популяции Т-лимфоцитов.**
- **4. Популяции лимфоцитов, обладающих естественными цитотоксическими свойствами – способностью разрушать опухолевые клетки, вирусинфицированные клетки, клетки трансплантата и т.п.: НК-клетки.**

Антиген-представляющие клетки (АПК) активируют лимфоциты путём презентации антигена. Функции АПК :

- 1) захват нативного (неизмененного) антигенного материала путем фагоцитоза, пиноцитоза или рецепторно-опосредованного эндоцитоза;**
- 2) частичный протеолиз эндогенного материала в эндосомах с высвобождением эпитопов антигенов;**
- 3) синтез гликопротеиновых молекул МНС, а также связывание синтезированных молекул МНС с эпитопами Аг;**

4) транспорт комплексов молекулы МНС-эпитоп антигена на поверхность АПК, где они представляются распознающим их лимфоцитам;



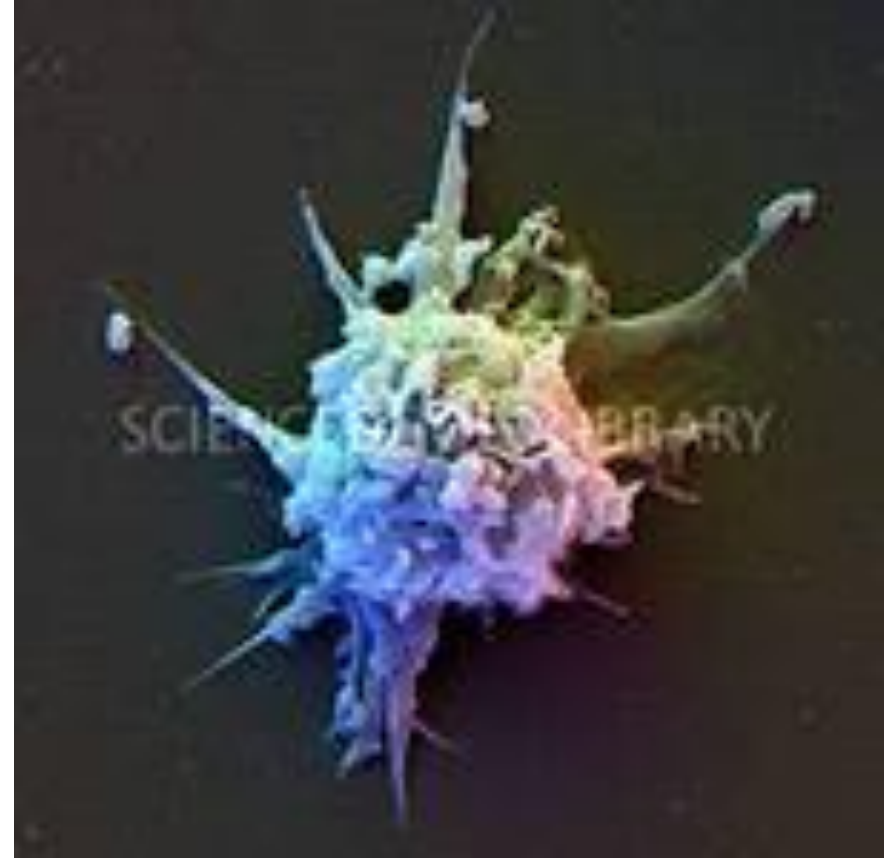
- 5) экспрессия на поверхности клетки добавочных молекул, усиливающих процесс взаимодействия с лимфоцитами;**
- 6) секреция растворимых медиаторов (преимущественно ИЛ1), которые вызывают активацию лимфоцитов.**

Функции Т-лимфоцитов

- 1) с помощью имеющихся на их поверхности Т-клеточных рецепторов (ТКР) обеспечивают специфическое распознавание антигенных детерминант (эпитопов);**
- 2) Т-лимфоциты-киллеры (ЦТЛ) осуществляют элиминацию антигенов;**
- 3) специальные субпопуляции Т-лимфоцитов обеспечивают регуляцию иммунного ответа, активируя или угнетая иммунные реакции;**
- 4) осуществляют регуляцию гемопоза путем выделения соответствующих гемопозитических факторов;**
- 5) участвуют в регуляции пролиферации нелимфоидных клеток путем секреции соответствующих цитокинов;**
- 6) играют важную роль в поддержании структурного гомеостаза организма благодаря продуцируемым цитокинам, которые оказывают влияния на нервную и эндокринную системы.**

Фазы образования Т-лимфоцитов

- **Антиген-независимая фаза** образования Т-клеток осуществляется последовательно в костном мозге и тимусе.

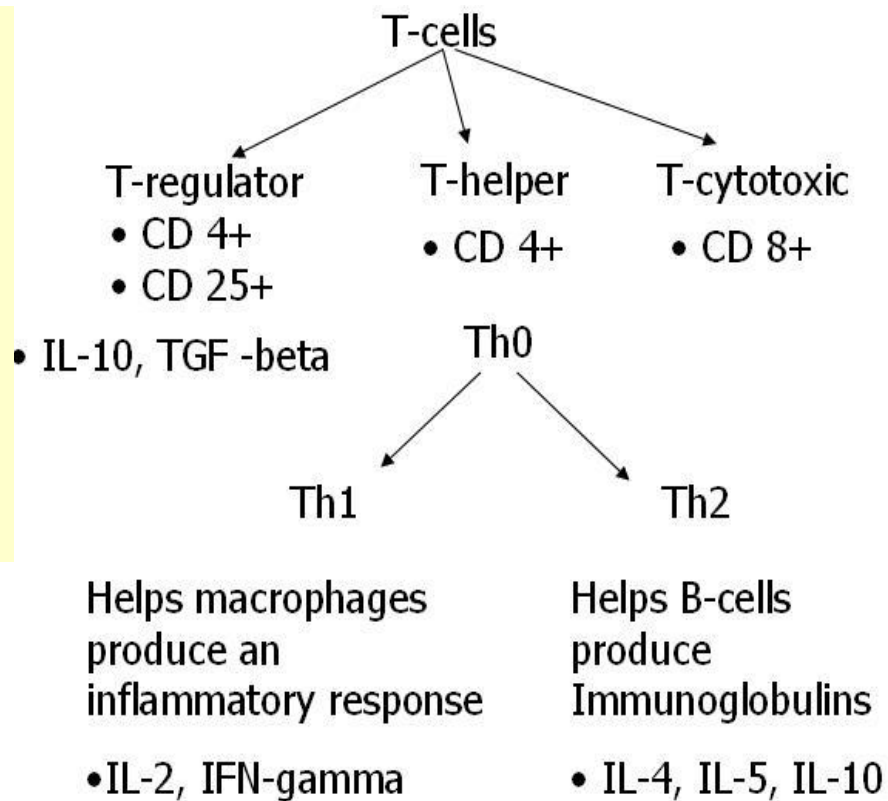


Антиген-зависимая фаза дифференцировки проходит во вторичных лимфоидных органах, где преимущественно размножаются клоны тех клеток, которые имеют специфические рецепторы к внедрившемуся антигену.

**Функциональные группы Т-лимфоцитов:
Т-хелперы (Th). Главная функция – стимулирующее
(хелперное) влияние на эффекторные клетки.**

- Распознавание антигена,
- Запуск реакций клеточного и гуморального иммунитета,
- Регуляция взаимодействий Т-лимфоцитов друг с другом и между Т- и В-лимфоцитами,
- Продукция лимфокинов.

Экспрессируют на своей поверхности ТКР и антигенную детерминанту – молекулу CD4, посредством которых распознается комплекс молекулы МНС II класса и антигена на поверхности АПК.

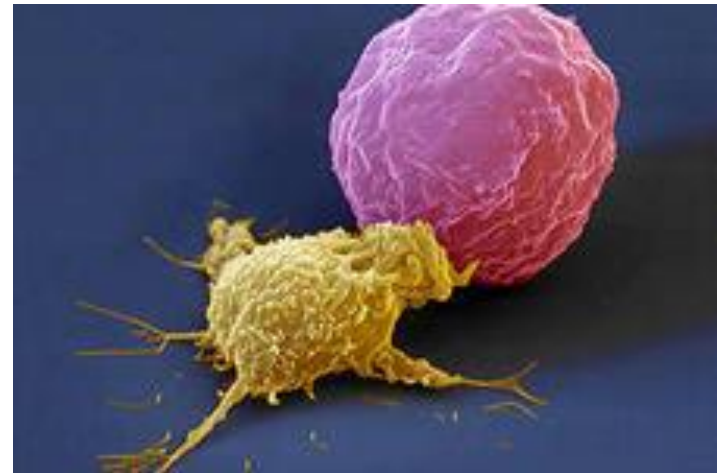


Снижение содержания Th имеет место при различных врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояниях.

- — **индукторы Т-хелперов (ИТх)** – начинают функционировать спустя 16-20 ч после появления чужеродного материала. Реагируя на процессированный антиген, секретируют факторы, которые способствуют экспрессии молекул МНС II класса на поверхности макрофагов, а также синтезу ИЛ1 теми же макрофагами.
- — **Т-хелперы-1 (Тх1) и Т-хелперы-2 (Тх2)**, вызывают активацию Т- или В-клеток. Тх2 стимулируют реакции гуморального иммунитета, продуцируют ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ13, ФСКГМ, которые вызывают активацию, пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие IgM, IgA, IgG (не связывающие комплемент), а также IgE (что способствует развитию аллергических реакций).

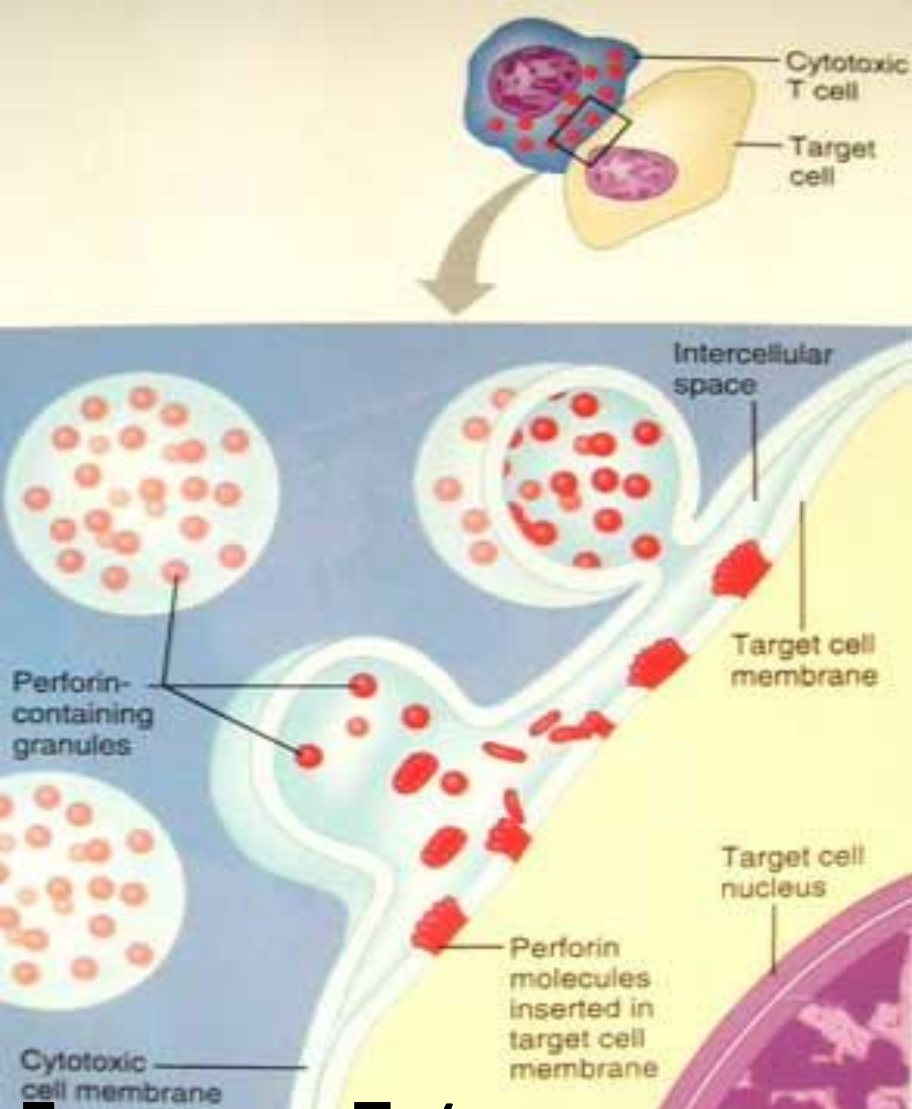
- **Цитотоксические лейкоциты - клетки-эффекторы — ЦТЛ - Т-киллеры (Тк). Непосредственно осуществляют защитные реакции посредством ТКР и молекул CD8. Распознают эпитопы антигенов в комплексе с молекулами МНС I класса.**

Активность Тк находится под контролем Тх и Тс, при этом, Тх действуют непосредственно на Тк, а Тс — опосредованно через угнетение активности Тх.



Механизмы контактного цитотоксического действия Тк:

- а) образование пор в плазмалемме клеток-мишеней (белки-перфорины);**
- б) индукция апоптоза клеток-мишеней ферментами введенными в их цитоплазму через поры в плазмалемме (сериновые протеиназы — гранзимы) .**



ЦТЛ секретируют в межклеточное пространство белки *перфорины*, которые встраиваются в качестве трансмембранных белков в плазмалемму клеток-мишеней. В дальнейшем они полимеризуются с образованием трансмембранных пор. Формирование пор в плазмалемме приводит к нарушению осмотического равновесия клетки-мишени, ее набуханию и гибели.

Гранзимы Тк (сериновые протеиназы) через трансмембранные поры проникают в цитоплазму клеток-мишеней и запускают программу апоптоза, вызывающую гибель клеток.

Клетки -регуляторы – Т-супрессоры(Тс).

- На поверхности имеют молекулы CD4, CD 25. Распознают эпитопы антигенов в комбинации с продуктами системы МНС I класса.
- Функция Тс: угнетение активности иммунных реакций путем непосредственного контактного воздействия на В-лимфоциты, Тх и ЦТЛ или секреции угнетающих (супрессорных) факторов (ТсФ).
- Тс, прямо контактируя с мембраной Тх, подавляют секрецию цитокинов Тх и экспрессию рецепторов к ИЛ1, ИЛ2, а также иных структур на мембране Тх и угнетают нарастание уровня Са²⁺ в цитоплазме Тх.
- Тс подавляют развитие аутоиммунных реакций.
- ***Т-контрсупрессоры (Ткс) — специальная категория Т-лимфоцитов , которые продуцируя фактор - ТксФ угнетают функциональную активность Тс.***

В-система специфической иммунной защиты

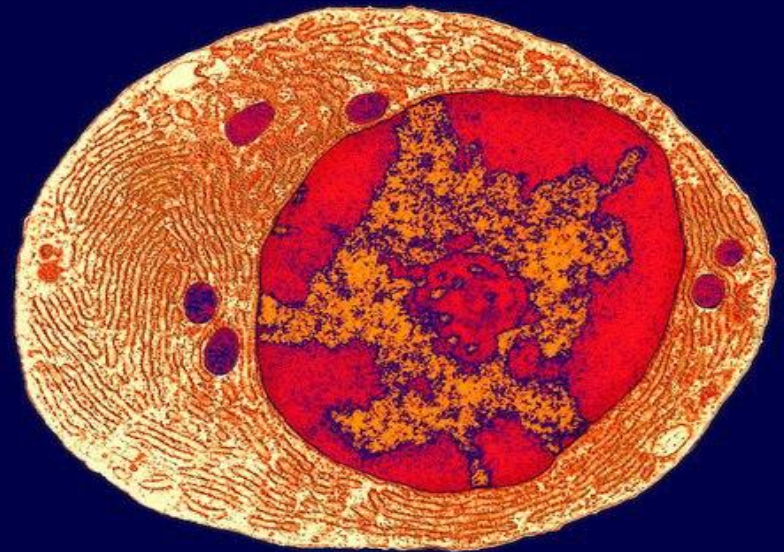
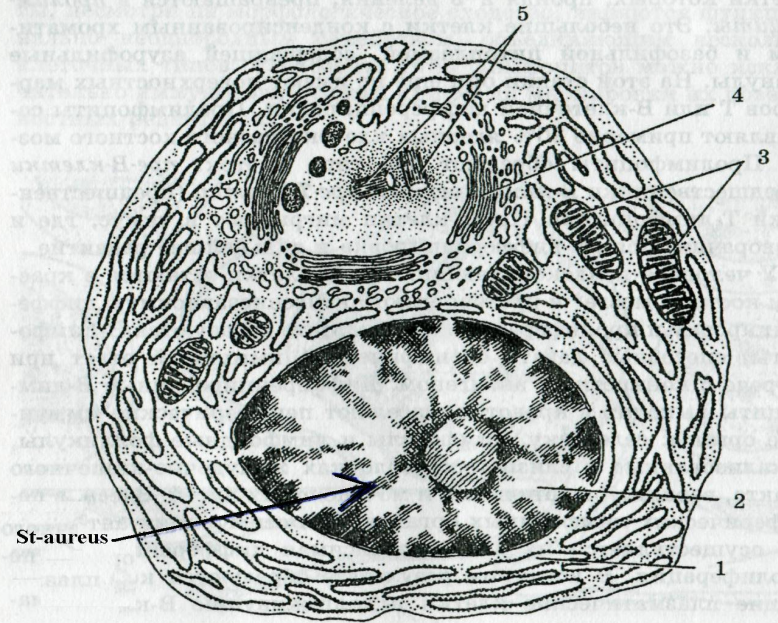
Функции В-лимфоцитов :

- 1) распознавание антигенов иммуноглобулиновыми рецепторами;**
 - 2) обеспечение реакций гуморального иммунитета;**
 - 3) образование плазмоцитов — клеток, вырабатывающих антитела.**
-
- На поверхности В-лимфоцитов присутствуют иммуноглобулиновый рецептор, рецептор к С3-компоненту комплемента, антигенные маркеры: CD19, CD20, CD22, а также CD21 — на зрелых В-клетках и CD23 — на плазматических клетках.**
 - В-лимфоциты экспрессируют на плазмалемме молекулы МНС I и II классов.**
 - Образование В-лимфоцитов и их активация находятся под контролем нейроэндокринной системы. Глюкокортикоидные гормоны в больших дозах подавляют образование Ат, в малых — стимулируют.**

- ***V—клетка памяти (Vп)*** — долгоживущая клетка, обеспечивающая быструю пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в плазмоциты при повторном контакте с антигенами. В отличие от зрелых лимфоцитов, которые живут в периферических иммунных органах всего несколько суток и погибают, если не встречаются со своим специфическим антигеном, Vп могут жить в течение нескольких месяцев и даже лет, не делаясь и участвуя в рециркуляции.

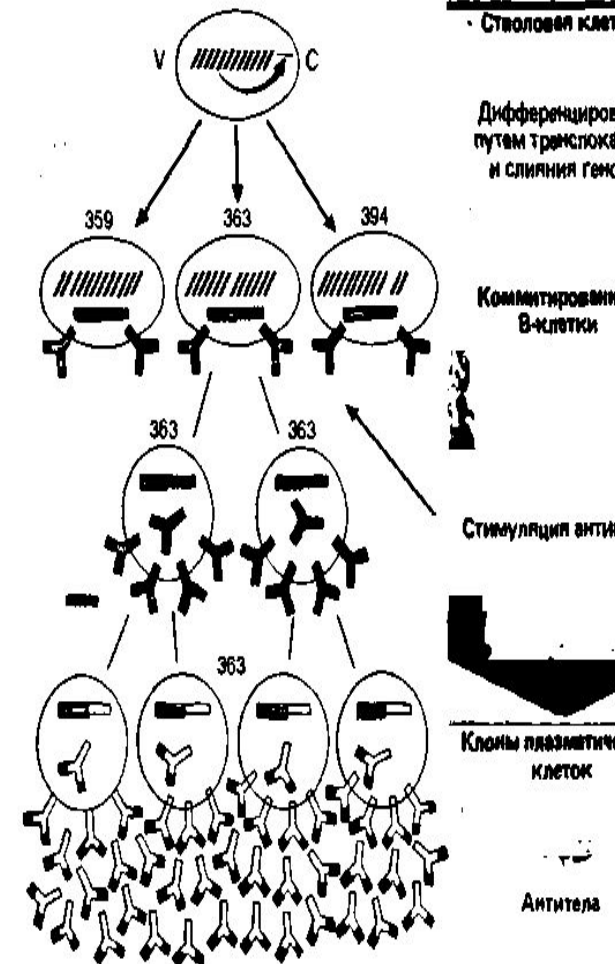
Плазматические клетки (плазмоциты)

- –неподвижные или слабо подвижные, короткоживущие (10-30 сут.) клетки, представляющие собой конечный этап развития В-лимфоцитов.
- В ходе дифференцировки из В-лимфоцитов утрачивают рецепторы к С3-компоненту комплемента, молекулы МНС, а также маркеры CD19 и CD21.



Плазматические клетки (плазмоциты)

- **Функция** : обеспечение гуморального иммунитета путем выработки антител.
- **За 1с каждый плазмоцит синтезирует до нескольких тысяч молекул иммуноглобулинов (более 10 млн в час).**
- **Продуцируемые иммуноглобулины относятся к пяти классам, причем плазмоциты способны переключаться с выработки иммуноглобулинов одного класса на другой.**



Типы антигенов, участвующих в активации В-лимфоцитов

- 1). ***Тимуснезависимые антигены*** обоих типов вызывают преимущественный синтез IgM, а индуцируемый ими иммунный ответ практически не сопровождается формированием клеток памяти:
 - — ***Тимуснезависимые антигены типа 1*** (бактериальные липополисахариды).
 - — ***Тимуснезависимые антигены типа 2*** (полисахарид пневмококков, полимеры D-аминокислот).
- 2). ***Тимусзависимые антигены*** – способны активировать В-лимфоциты только при наличии второго сигнала, обусловленного T_h, что послужило основанием к наименованию последних. В отсутствии T-лимфоцитов лишены иммуногенности и могут подвергаться быстрой деградациии фагоцитирующими клетками.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Серологические реакции – это реакции между антигенами и антителами **in vitro** .

Цели применения:

- серодиагностика бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний;
- сероидентификация выделенных культур различных микроорганизмов (определение родовой, видовой и типовой принадлежности микроорганизма или его антигенов с известными иммунными сыворотками);
- идентификация видовой принадлежности белков (выявление фальсификации мясных и рыбных изделий).

Классификация серологических реакций в зависимости от характера и физического состояния антигена

- **Прямые** серологические реакции, основанные на прямом взаимодействии антигена с антителом (агглютинация, преципитация).
- **Опосредованные** реакции – реакции со свидетелями (реакция непрямой гемагглютинации, реакция связывания комплемента).
- **Реакции с использованием меток** (ферментных, флюоресцирующих и т.д.) для антигена или антитела (иммуноферментный анализ, реакция иммунофлюоресценции, радиоиммунный анализ).

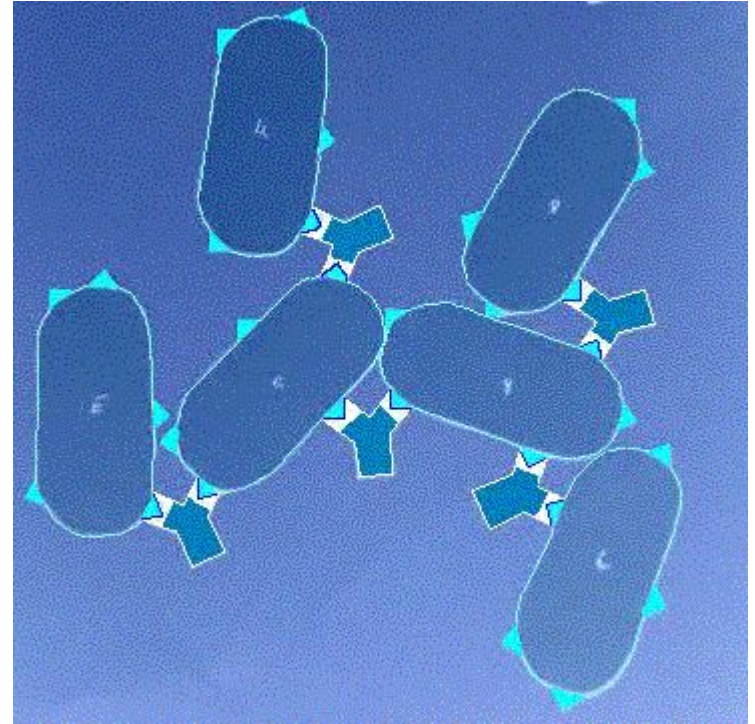
- **Титр сыворотки** – это наиболее высокое разведение сыворотки (наименьшее количество антител), при котором данная серологическая реакция будет положительной.
- **Специфичность** серологической реакции – способность **антигена** реагировать только с гомологичным **антителом**.
- **Чувствительность** серологической реакции - минимальное количество антигенов или антител, которое можно выявить с помощью данной реакции.

Серологические реакции

1. Реакция агглютинации
2. Реакция преципитации
3. Реакции нейтрализации
4. Реакция связывания комплемента
5. Реакция иммунофлюоресценции
6. Радиоиммунологический анализ
7. Иммуноферментный метод (ИФА)

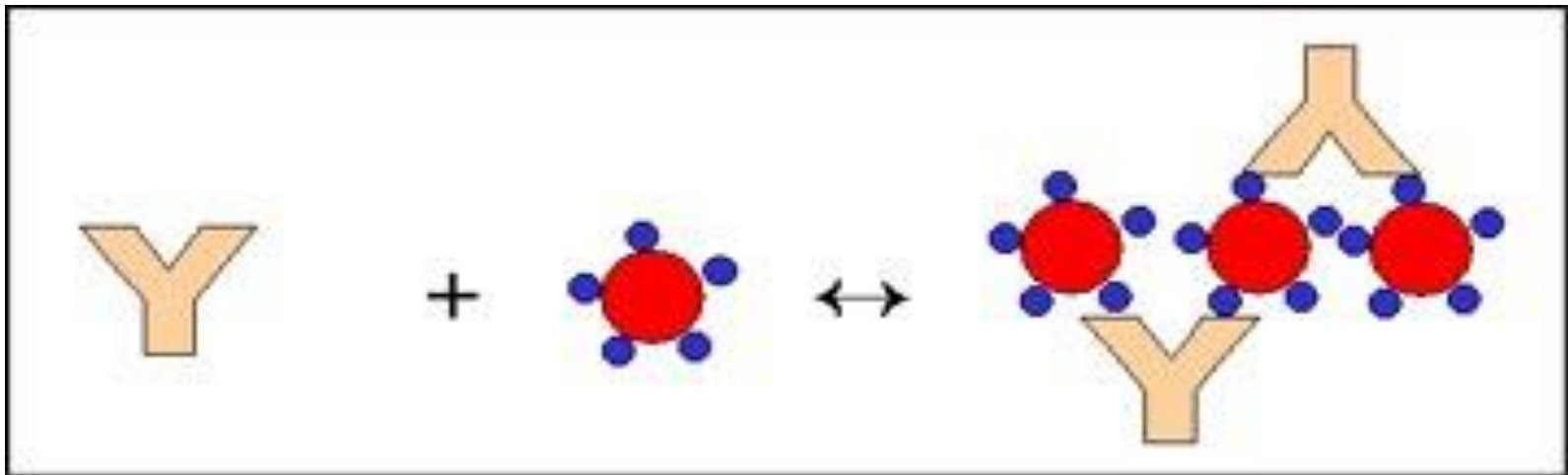
Реакция агглютинации

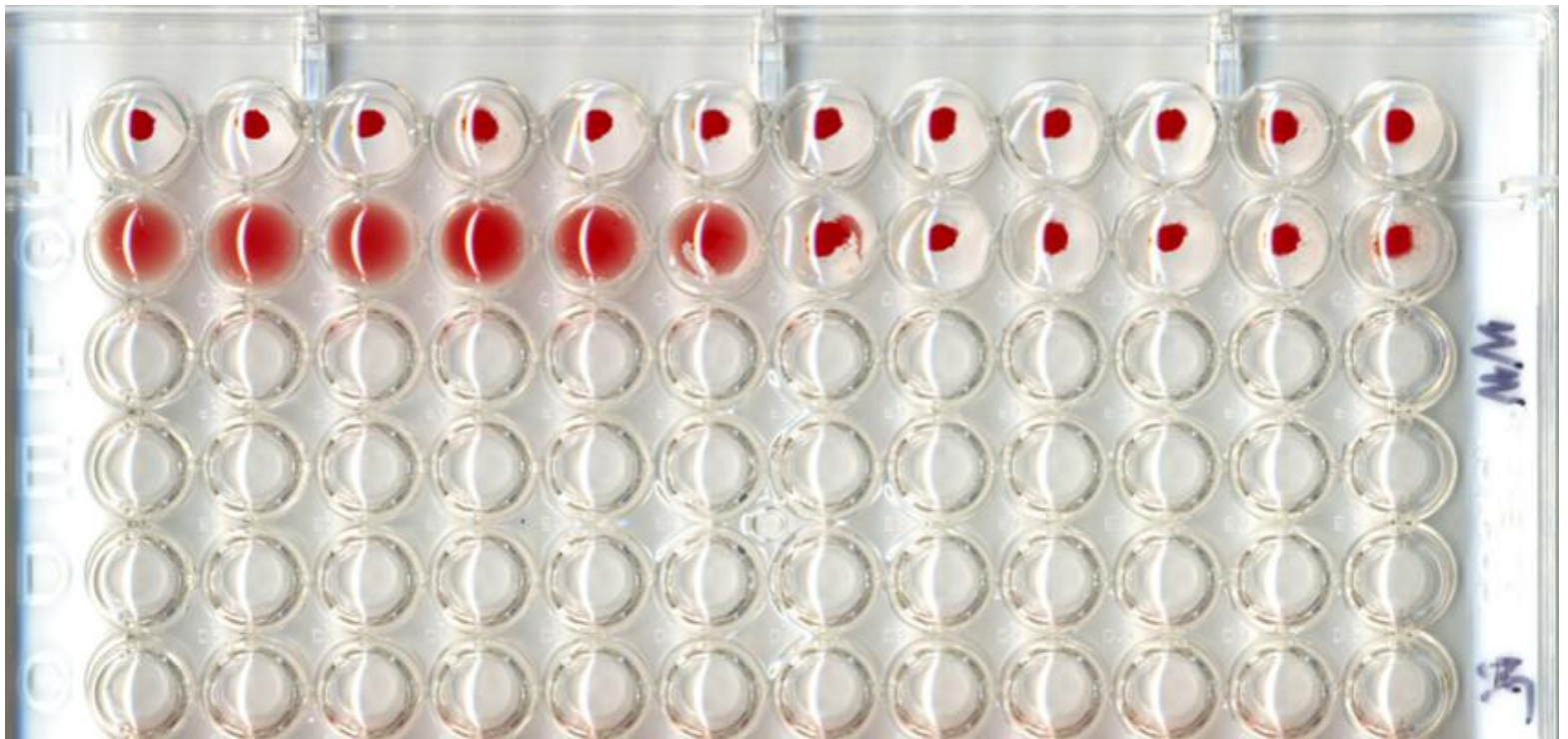
Реакция агглютинации (agglutinatio - склеивание) - **склеивание и выпадение в осадок** корпускулярных антигенов: бактерий, эритроцитов, а также латексных частиц с адсорбированными на них антигенами под влиянием антител в среде с электролитом.



Реакция непрямой геммагглютинации

РНГА применяют в двух вариантах: с известными антигеном для обнаружения **антител** или с известными антителами для выявления **антигена**. Для постановки РНГА используют **эритроцитарные диагностикумы**, приготовленные путем адсорбции на эритроцитах антигенов или антител в зависимости от цели исследования.





В положительных случаях в лунке осадок имеет вид тонкой пленки из склеивающихся эритроцитов (зонтик).

Реакция преципитации

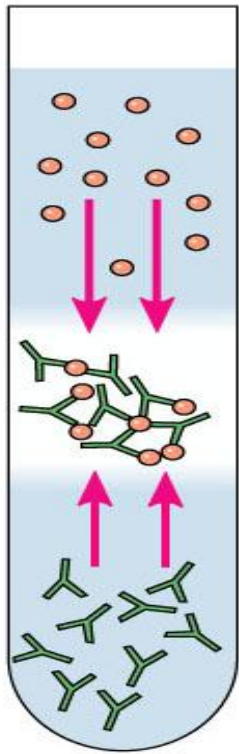
Принцип: При взаимодействии растворимого антигена с антителом в присутствии электролитов (NaCl) образуется **комплекс Аг-Ат в виде нерастворимого преципитата.**

- РП применяют в двух целях: **выявление антигенов** с помощью известной иммунной преципитирующей сыворотки или **антител** с использованием известных антигенов.
- Используется как **качественный**, так и **количественный** анализ (реакция Манчини).
- Очень чувствительная реакция для определения антигенов.
- С помощью РП определяют фальсификацию рыбных и мясных изделий.

Варианты реакции преципитации

- в жидкой среде - по типу реакции флоккуляции , **кольцепреципитации**.
- в плотной среде (в агаре, полиакриламидном геле) - реакция преципитации по **Оухтерлони** , радиальная иммунодиффузия по Манчини , реакция **иммуноэлектрофореза**.

Реакция кольцепреципитации



Реакцию проводят путем наслаивания на иммунную сыворотку антигена



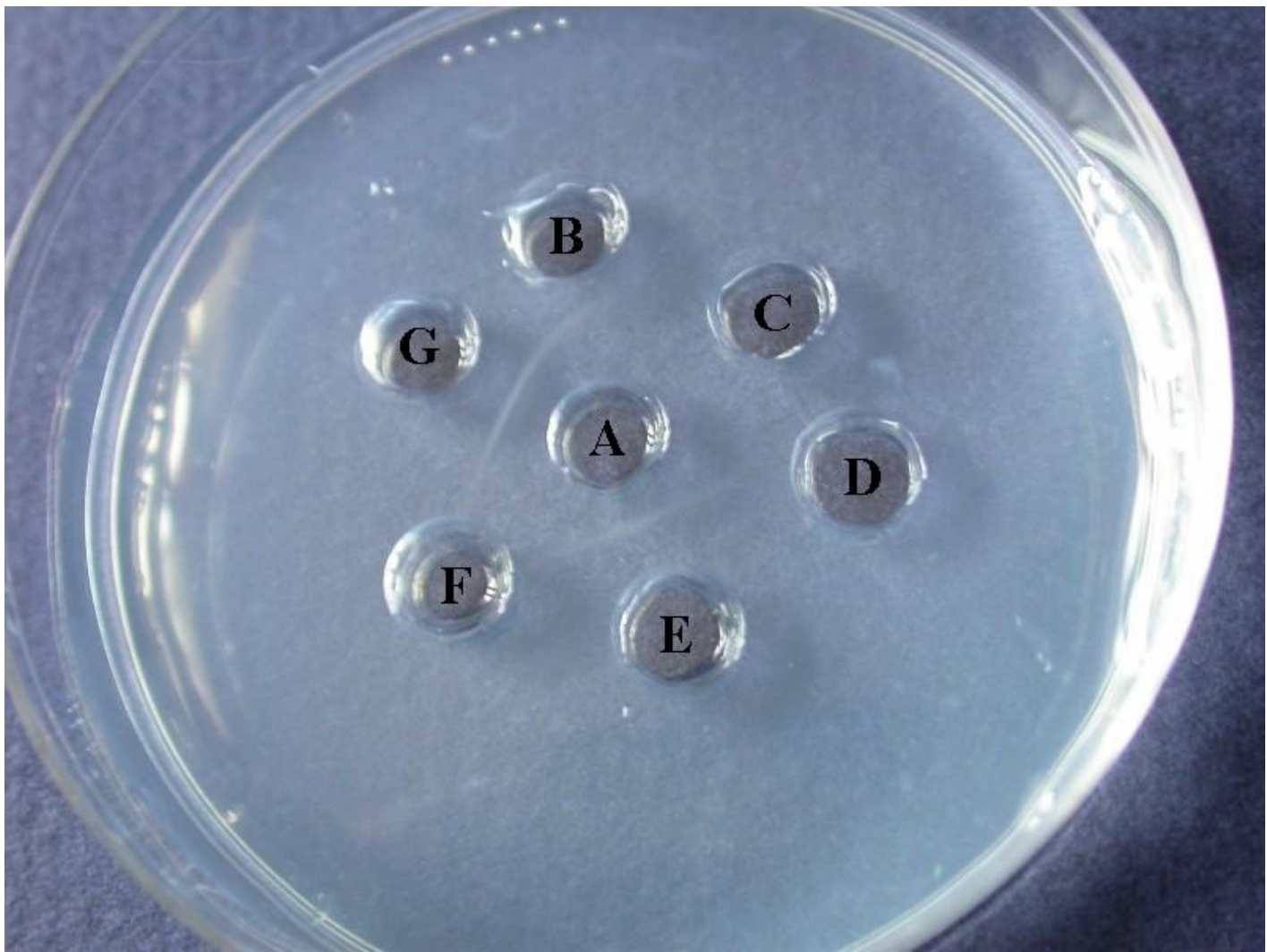
-

+

Образование комплекса АГ-АТ

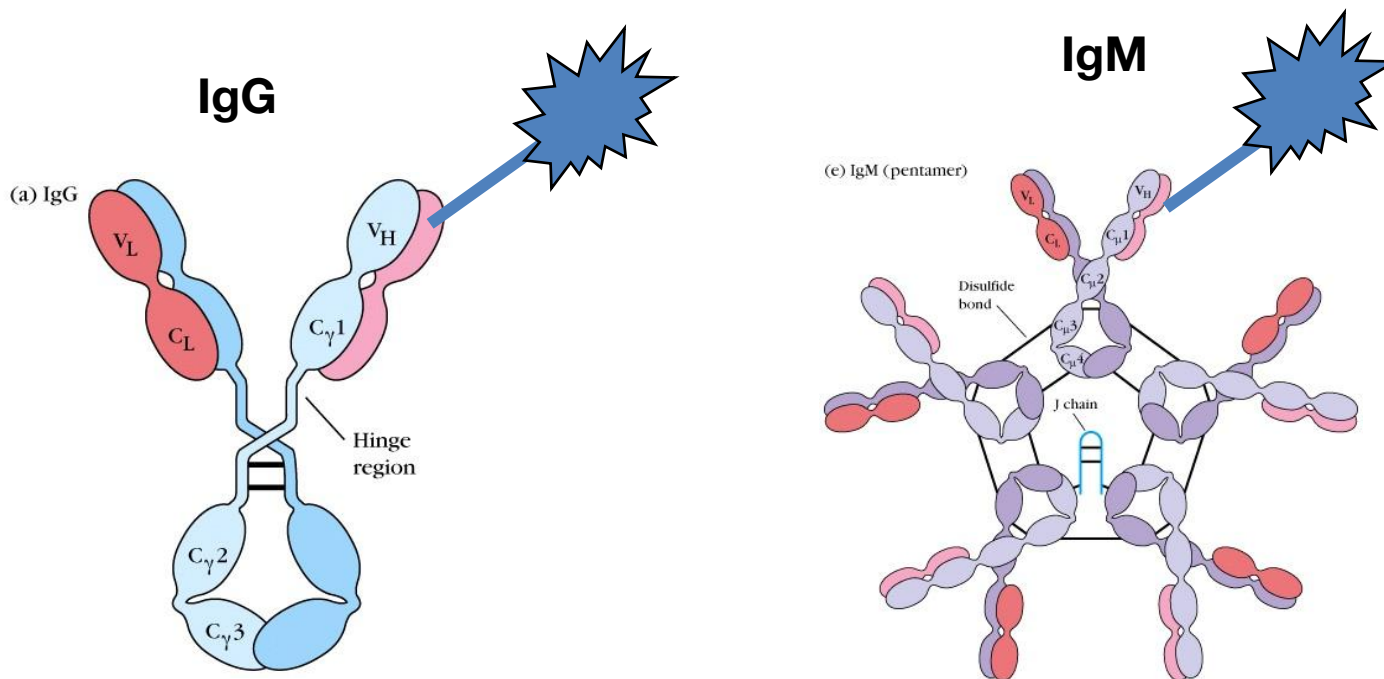
Реакция преципитации в геле

- Реакция проводится в агаре на стеклах или в чашках Петри .
- В разные лунки в агаре вносится взвесь, содержащая антиген и иммунная сыворотка.
- Из лунок антиген и антитела диффундируют в питательную среду, вступают в иммунную реакцию и образуют полосы преципитации.



Полосы преципитации между антигенами в лунках G, E и иммунной сывороткой (антителами) в лунке A.

Серологические реакции, основанные на использовании меток



МЕТКИ



- Ферментные
- Флюоресцирующие
- радиоизотопные

Иммуноферментный анализ (ИФА или ELISA)

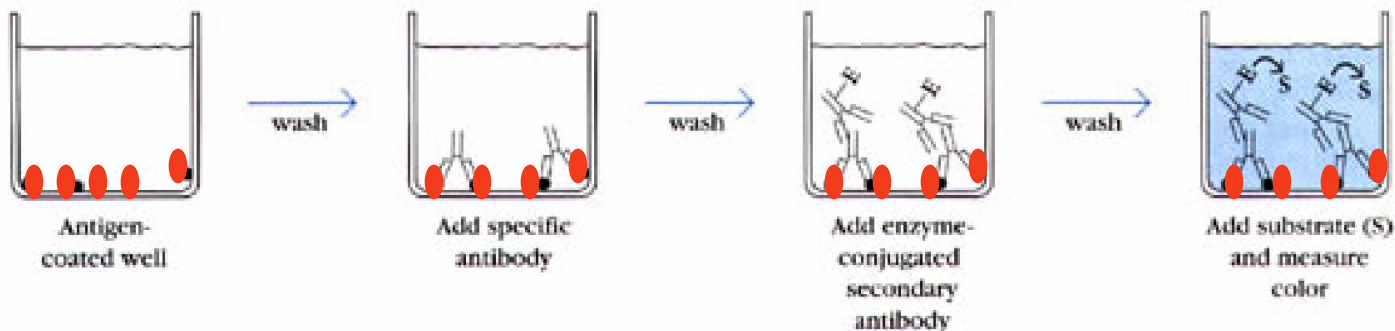
Метод ИФА или ELISA – это серологическая реакция, в которой для визуализации образовавшегося комплекса **антиген-антитело** используются **ферменты-метки** (пероксидаза хрена или щелочная фосфатаза). Эти маркерные (индикаторные) ферменты способны расщеплять субстрат и вызывать **изменение цвета среды**.

ИФА



Обнаружение антител

(a) Indirect ELISA



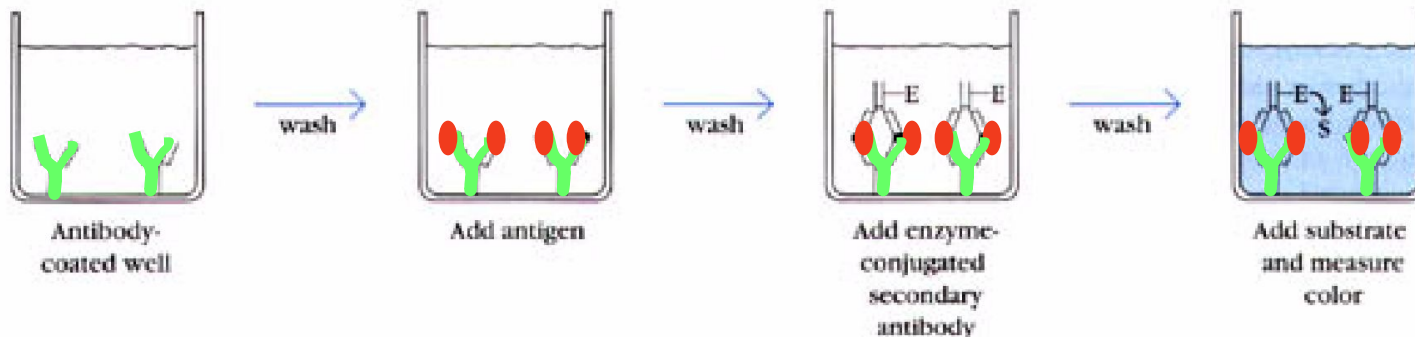
СЭНДВИЧ-
МЕТОД

(b) Sandwich ELISA

ИФА

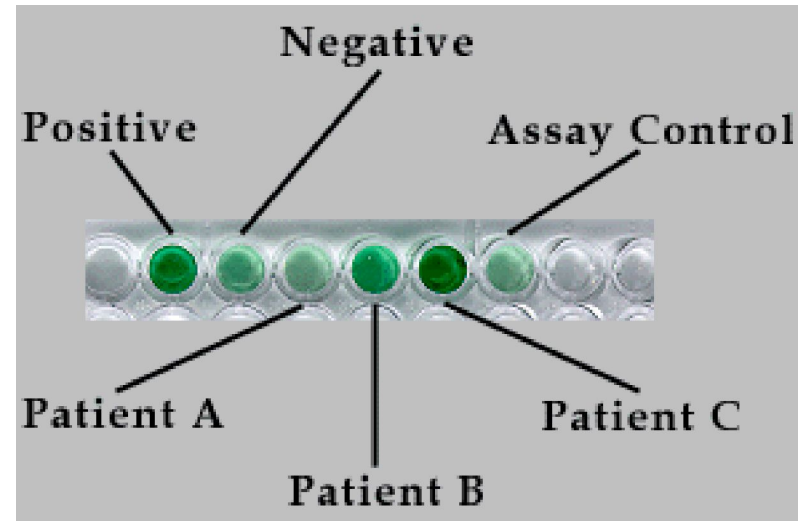
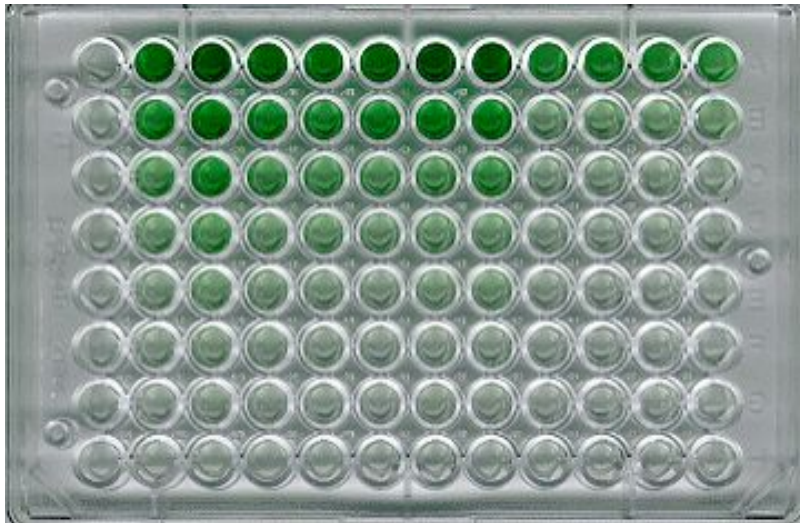


Обнаружение антигена



ИФА

Пример: обнаружение антител к ВИЧ

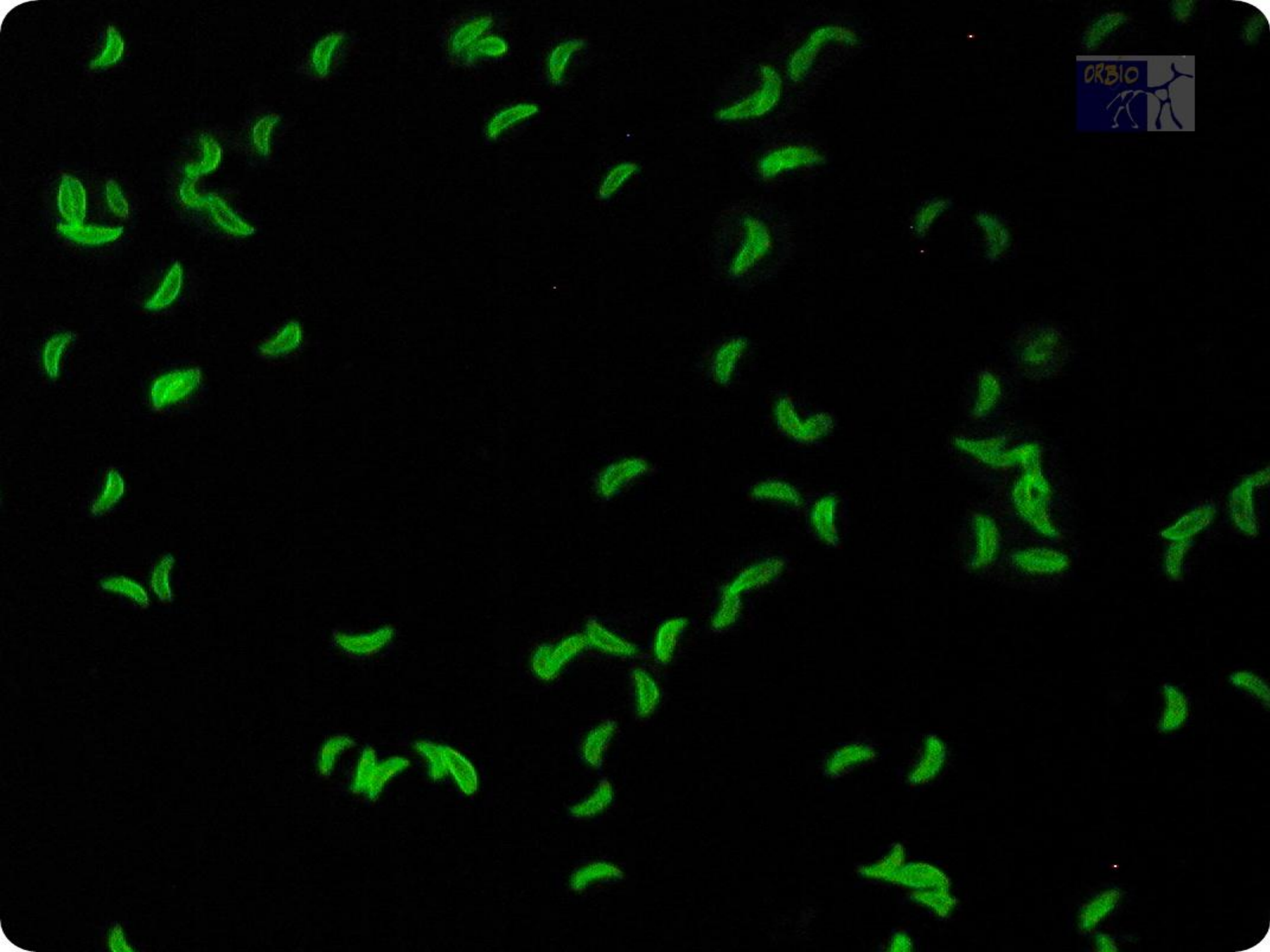


Реакция иммунофлуоресценции (РИФ)

РИФ основана на соединении антигенов бактерий и вирусов со специфическими антителами, меченными флюоресцирующими красителями. Образовавшиеся комплексы АГ-АТ становятся хорошо видимыми под **люминесцентным микроскопом.**

Преимущества РИФ:

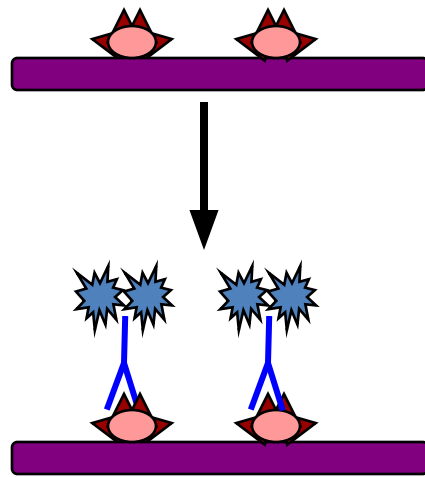
- простота,
- высокая чувствительность,



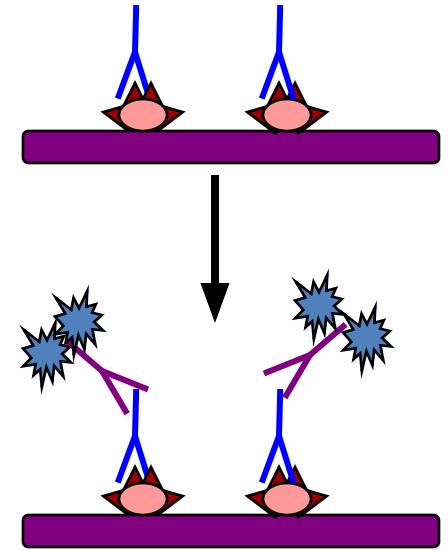
Прямой метод РИФ - непосредственное соединение антигена с меченым **флуоресцентным красителем** антителом.

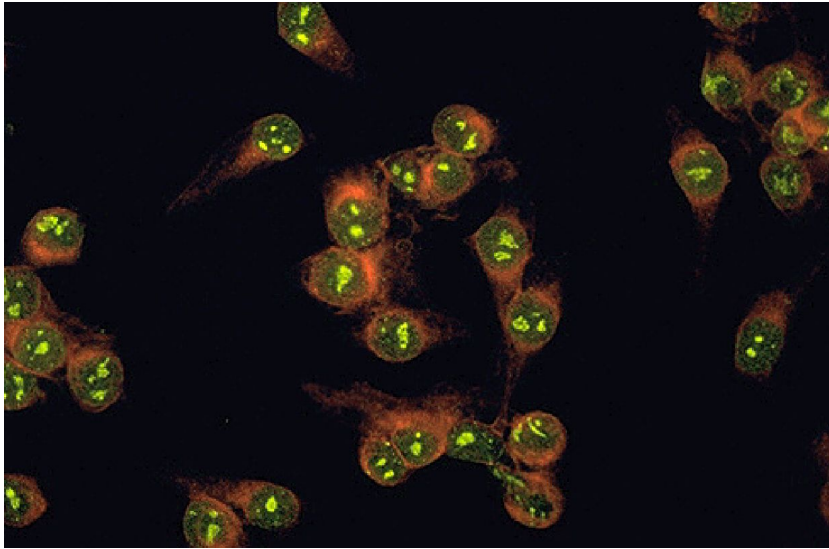
Непрямой метод (РНИФ) – 1) образование комплекса антиген-антитело, 2) выявлении этого комплекса путем обработки его меченым **флуоресцентным красителем** антигаммаглобулином (АТ к АТ).

Прямой
метод

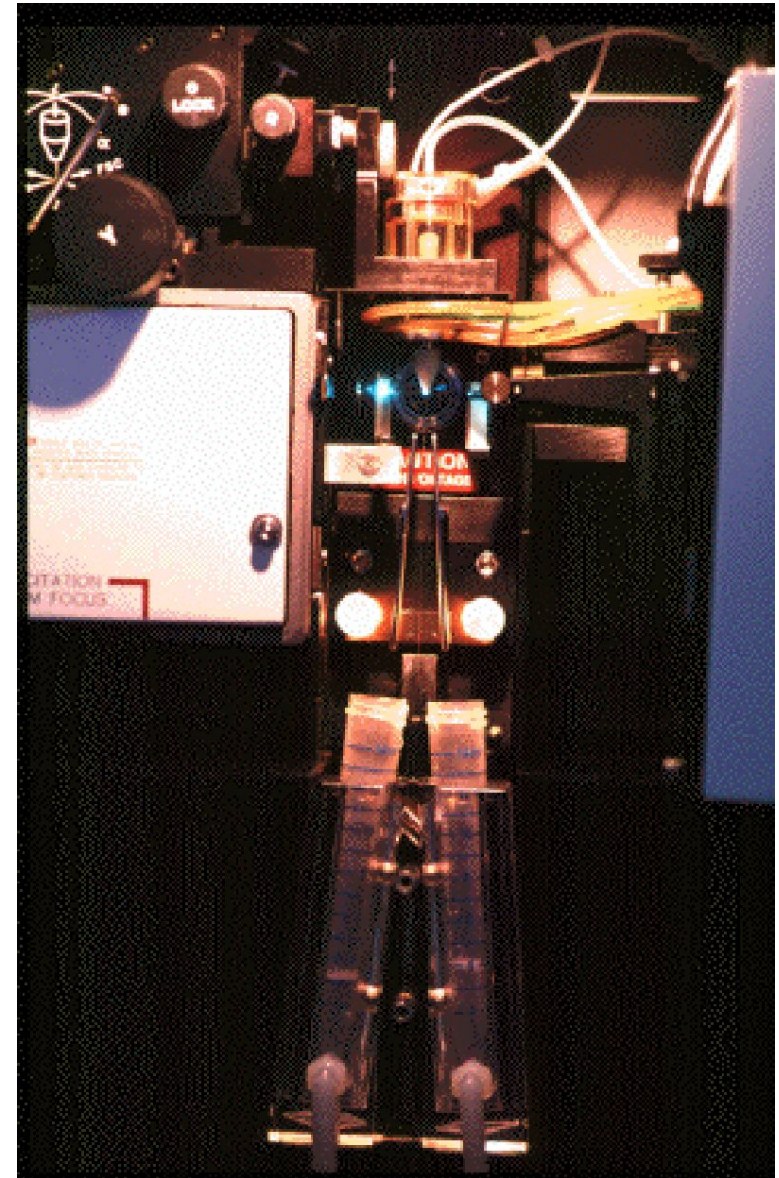


Непрямой
метод





Люминесцентный микроскоп



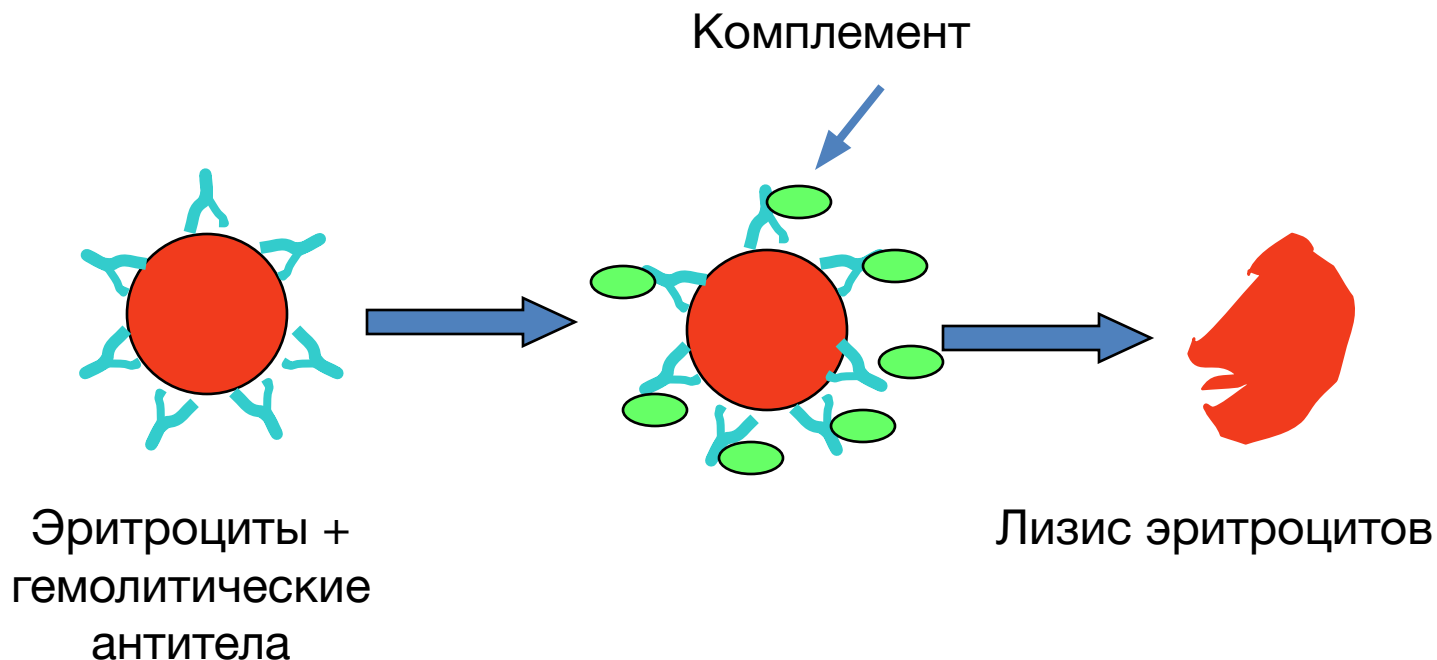
Реакция связывания

комплемента

РСК основывается на способности комплекса связываться с **комплексом АГ + АТ**. Реакция протекает в две фазы. **Первая фаза** - взаимодействие антигена и антитела. К исследуемой сыворотке, содержащей антитела, добавляют известный антиген и стандартный комплемент, инкубируют при 37°C в течение одного часа. **Вторая фаза** - выявление результатов реакции при помощи **индикаторной гемолитической системы** (эритроциты барана и гемолитическая сыворотка кролика, содержащая гемолитические антитела к эритроцитам барана). К смеси антиген + антитело + комплемент добавляют индикаторную систему и вновь инкубируют при 37°C в течение 30 - 60 мин. Если комплемент адсорбировался ранее на комплексе АГ + АТ (в исследуемой сыворотке специфические антитела присутствовали), то гемолиза эритроцитов не происходит.

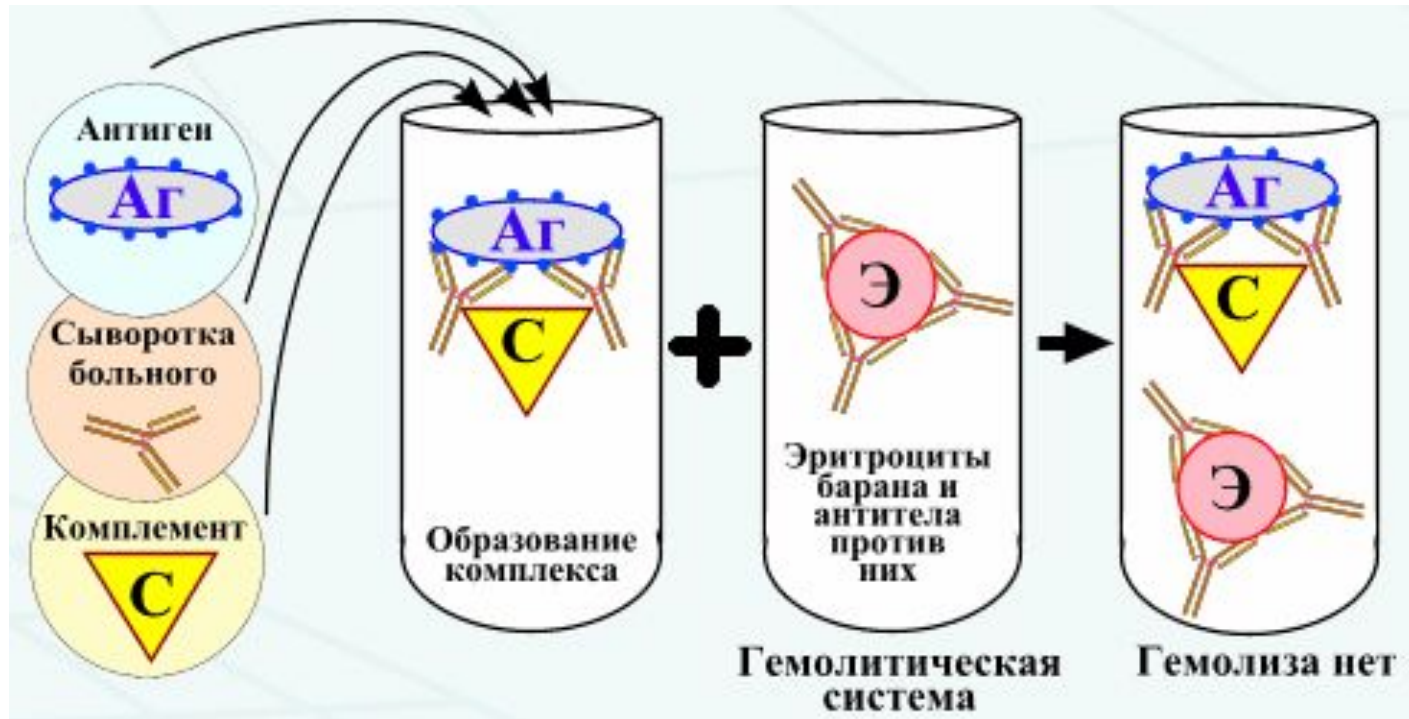
При отсутствии же в исследуемой сыворотке специфических антител, комплекс АГ + АТ не образуется и комплемент остается несвязанным. При добавлении гемолитической системы комплемент

Свойства комплемента



Реакция гемолиза. В присутствии комплемента под действием гемолитических антител взвесь эритроцитов превращается в «лаковую кровь» вследствие выхода гемоглобина. Реакция гемолиза используется в РСК как индикаторная: для тестирования присутствия или отсутствия

РСК



1-я фаза — инкубация смеси, содержащей три компонента антиген + антитело + комплемент;
2-я фаза (индикаторная) — выявление в смеси свободного комплемента путем добавления к ней гемолитической системы, состоящей из эритроцитов барана, и гемолитической сыворотки, содержащей антитела к ним. В 1-й фазе реакции при образовании комплекса антиген—антитело происходит связывание им комплемента, и тогда во 2-й фазе **гемолиз** сенсibilизированных антителами эритроцитов **не произойдет; реакция положительная.**



**Спасибо за
внимание!**