

# Дагестанская государственная медицинская академия

Кафедра госпитальной терапии №3  
с курсом клинической иммунологии  
и аллергологии



ИММУНИТЕТ. ВИДЫ  
ИММУНИТЕТА  
СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Ассистент - Алиева Д.А.



«ИММУНИТЕТ»

# Иммунитет

**Иммунитет** - невосприимчивость организма к инфекционному началу или какому-либо инородному веществу.

Иммунитет обусловлен совокупностью всех тех наследственно полученных и индивидуально приобретённых организмом приспособлений, которые препятствуют проникновению и размножению микробов, вирусов и других патогенных агентов и действию выделяемых ими продуктов. Иммунологическая защита может быть направлена не только на патогенные агенты и выделяемые ими продукты. Любое вещество, являющееся антигеном, например чужеродный для организма белок, вызывает иммунологические реакции, с помощью которых это вещество тем или иным путём удаляется из организма.

**Антигены** – вещества, которые воспринимаются организмом как чужеродные и вызывают специфический иммунный ответ.

Способны взаимодействовать с клетками иммунной системы и антителами. Попадание антигенов в организм может привести к формированию иммунитета, иммунологической толерантности или аллергии. Свойствами антигенов обладают белки, и другие макромолекулы. Термин «антиген» употребляют и по отношению к бактериям, вирусам, целым органам (при трансплантации), содержащим антиген. Определение природы антигена используется в диагностике инфекционных болезней, при переливании крови, пересадках органов и тканей. Антигены также применяют для создания вакцин и сывороток.

**Антитела** – белки (иммуноглобулины) плазмы крови человека и теплокровных животных, образующиеся при попадании в организм различных антигенов и способные специфически связываться с этими антигенами. Защищают организм от инфекционных заболеваний: взаимодействуя с микроорганизмами, препятствуют их размножению или нейтрализуют выделяемые ими токсины.

□ Все патогенные агенты и вещества антигенной природы нарушают постоянство внутренней среды организма. При уравнивании этого нарушения организм использует весь комплекс своих механизмов, направленных на поддержание постоянства внутренней среды. Иммунологические механизмы являются частью этого комплекса. Иммунным оказывается тот организм, механизмы которого или вообще не позволяют нарушить постоянство его внутренней среды или позволяют быстро ликвидировать это нарушение.

□ Невосприимчивость организма к инфекции может быть обусловлена не только его иммунологической реактивностью, но и другими механизмами. Например, кислотность желудочного сока может предохранить от заражения через рот некоторыми бактериями, и организм с большей кислотностью желудочного сока оказывается более защищённым от них, чем организм с меньшей кислотностью.



# **«ВИДЫ ИММУНИТЕТА»**

По происхождению различают иммунитет:

1 – естественный, врождённый,

2 - приобретённый.

✓ **Естественный иммунитет** – невосприимчивость, обусловленная врождёнными биологическими особенностями, присущими данному виду животных или человеку. Это видовой признак, передающийся по наследству, подобно любому другому морфологическому или биологическому признаку вида (например: иммунитет человека к чуме собак или многих животных к кори).

Напряжённость естественного иммунитета очень высока. Обычно его считают абсолютным, так как в подавляющем большинстве случаев естественный иммунитет не удаётся нарушить заражением даже громадными количествами вполне вирулентного материала.

Естественный иммунитет в некоторых случаях может быть снижен действием ионизирующей радиации и созданием иммунологической толерантности. В некоторых случаях отсутствие заболевания ещё не свидетельствует об отсутствии инфекции.

Естественный иммунитет присущ не только невосприимчивым организмам. Восприимчивые организмы также обладают некоторым, хотя и слабо выраженным.

Доза микробов, меньшая инфекционной, не вызывая заболевания может обусловить появление приобретённого иммунитета, показателем чего является образование антител. Подобным образом и происходит постепенная повозрастная иммунизация населения к некоторым инфекциям.



# ИММУНИТЕТ

- ✓ **Приобретённый иммунитет** - вырабатывается организмом в течение его индивидуальной жизни либо путём перенесения соответствующего заболевания (естественно приобретённый иммунитет), либо путём вакцинации (искусственно приобретённый иммунитет). Различают также активно и пассивно приобретённый иммунитет.
- **Активно приобретённый иммунитет** - возникает либо естественно- при перенесении инфекции, либо искусственно- при вакцинации живыми или мёртвыми микробами или их продуктами. При этом организм, приобретающий невосприимчивость, сам участвует в её создании и вырабатывает ряд защитных факторов, носящих название противотел.

- Активно приобретённый иммунитет, особенно естественно приобретённый, устанавливаясь через недели после заболевания или иммунизации, в большинстве случаев держится долго – годами и десятилетиями; иногда он остаётся на всю жизнь (например, иммунитет при кори).
- Пассивно приобретённый иммунитет - устанавливается очень быстро, обычно через несколько часов после введения иммунной сыворотки, но держится недолго и исчезает по мере исчезновения введённых в организм антител. Это имеет место чаще всего уже через несколько недель. Приобретённый иммунитет во всех своих формах чаще всего является относительным и, несмотря на значительную напряжённость, в некоторых случаях он может быть преодолен большими дозами заражаемого материала, хотя течение инфекции будет при этом более лёгким.

□ Иммуни́тет может быть направлен либо против микробов, либо против образуемых ими продуктов, в частности токсинов; поэтому различают - **антимикробный иммунитет**, при котором микроб лишён возможности развиваться в организме, убивающем его своими защитными факторами, и - **антитоксический иммунитет**, при котором микроб может существовать в организме, но заболевания не наступает, так как иммунный организм нейтрализует токсины микроба. Особой формой приобретённого иммунитета является так называемый - **инфекционный иммунитет**. Эта форма иммунитета обусловлена не перенесением инфекции, а наличием её в организме и существует только до тех пор, пока организм инфицирован.

□ Инфекционный иммунитет называют также **нестерильным**-т.е. не освобождающим организм от инфекции, в отличие от других так называемых **стерильных** форм иммунитета, при которых организм освобождается от инфекционного начала. Однако такая стерилизация не всегда имеет место, так как и в случаях приобретённого иммунитета, организм долгое время может быть носителем микроба или вируса и, следовательно, быть не «стерильным» в отношении перенесённой инфекции.

□ Различная иммунологическая реактивность отдельных тканей и органов организма и несоответствие во многих случаях между наличием иммунитета и присутствием антител послужили основой для построения теории местного иммунитета А. М. Безредки (1925)-(местный иммунитет возникает независимо от общего иммунитета и не связан с антителами). Чувствительными к инфекции являются только определённые ткани (например, к сибирской язве чувствительна только кожа).

# ИММУНИТЕТА

Механизмы иммунитета схематически можно разделить на следующие группы:

✓ Кожа- непроницаема для большинства бактерий. Все воздействия, способствующие повышению проницаемости кожи, понижают её устойчивость к инфекции, а все воздействия, понижающие её проницаемость, действуют в обратном направлении. Однако кожа является не только механическим барьером для микробов. Она обладает также стерилизующими свойствами, и микробы, попавшие на кожу, быстро погибают.

Стерилизующее действие кожи обнаруживается лишь в отношении тех видов микробов, которые приходят с ней в соприкосновение сравнительно редко или вовсе с ней не встречаются. Оно ничтожно в отношении микробов, являющихся частыми обитателями кожи, например жёлтого стафилококка. Есть основания полагать, что бактерицидные свойства кожи главным образом обусловлены содержанием в отделяемом потовых и сальных желез молочной и жирных кислот.

✓ Слизистые оболочки - также являются защитным барьером организма в отношении микробов, обусловленная не только механическими функциями. Высокая кислотность желудочного сока, а также наличие в нём слюны, обладающей бактерицидными свойствами, препятствуют размножению бактерий. Слизистая оболочка кишечника, содержащего громадное количество бактерий, обладает резко выраженными бактерицидными свойствами. Бактерицидное действие отделяемых слизистых оболочек связано также с наличием в этом отделяемом особого вещества – лизоцима. Лизоцим содержится в слезах, мокроте, слюне, плазме и сыворотке крови, лейкоцитах, в курином белке, в икре рыб. В наибольшей концентрации лизоцим найден в слезах и хрящах. Лизоцим не был обнаружен в спинномозговой жидкости, в мозгу, кале и поте. Лизоцим растворяет не только живых, но и мёртвых микробов. Кроме сапрофитов, он действует и на некоторых патогенных микробов (гонококк, сибиреязвенную бациллу), несколько подавляя их рост и вызывая частичное растворение. Лизоцим не оказывает какого-либо действия на изученные в этом отношении вирусы.

# фагоцитоз.

✓ Фагоцитоз – активный захват и поглощение живых клеток или каких-либо небольших частиц одноклеточными организмами либо особыми клетками – фагоцитами. Фагоцитоз – одна из защитных реакций организма, главным образом при воспалении. Открыт И.И.Мечниковым в 1882 году.

✓ В механизме воспаления существенную роль играют гистамин и серотонин, освобождающиеся главным образом из тучных клеток. Они влияют на проницаемость стенок капилляров и основного вещества соединительной ткани и усиливают фагоцитарную активность эндотелия и мезенхимы. Существенное значение имеют глобулиновый фактор проницаемости и его ингибитор, а также многие другие вещества типа ферментов, меняющиеся на различных стадиях воспалительного процесса.

- Воспалительный процесс, независимо от того, протекает ли он в иммунном или не иммунном организме, препятствует диссеминации микробов. Но возникает он не сразу после внедрения микроба, даже в тех случаях, когда микроб, например стафилококк, обладает способностью вызывать наиболее сильное воспаление. Если микробы обладают большой инвазионной способностью, некоторая часть их проникает в организм раньше, чем воспалительная реакция возникнет и станет настолько интенсивной, что сможет препятствовать диссеминации возбудителя.
- Скорость возникновения острой воспалительной реакции зависит от характера раздражителя. Также существенное значение имеет и стадия воспалительного процесса



□ Первые этапы воспалительной реакции сопровождаются активной гиперемией и ускоренным током крови и лимфы. В этот период бактерии могут быстро уноситься с места введения, что может способствовать развитию инфекционного процесса. Однако эта стадия весьма непродолжительна, и наступающие вскоре сосудистые расстройства и приток лейкоцитов препятствуют распространению инфекции. Таким образом, воспалительная реакция является механизмом защиты, препятствующим диссеминации микробов, но вступающим в действие не сразу же после внедрения микробов в организм, а по истечении нескольких часов. В последней стадии воспалительного процесса, когда в зоне воспаления скапливаются громадные количества лейкоцитов, имеет место и интенсивное уничтожение оставшихся микробов благодаря фагоцитозу.

□ Механизм фиксации и аккумуляции микробов и инородных веществ в зоне воспаления сложен. Лимфатическая блокада, возникающая в воспалительной зоне вследствие стаза и свёртывания лимфы, является одним из основных факторов, препятствующих диссеминации микробов из воспалительного очага. Эта блокада образует механический барьер, состоящий из коагулированной плазмы, и представляет собой значительное препятствие для прохождения микробов.

□ Значительную роль в фиксации и уничтожении микробов в воспалительном очаге играют фагоцитоз и антитела.

Лейкоциты, которые в избытке скапливаются в зоне воспаления, образуют своеобразный вал, препятствующий диссеминации организмов. Наряду с этим клеточные элементы лейкоцитарного вала активно уничтожают возбудителя. Повышение капиллярного давления и увеличение проницаемости капилляров, имеющие место при воспалении, вызывают увеличение количества жидкости, проникающей через эндотелий капилляров. Воспалительная зона обогащается содержащимися в крови веществами, в том числе и антителами (нормальными и иммунными). Антитела, воздействуя на бактерии, делают их более доступными клеточным факторам защиты и задерживают их в зоне воспаления.

□ Иногда микробы, захваченные фагоцитами, не только не перевариваются ими, но сохраняются и размножаются в них (незавершённый фагоцитоз). В этом случае фагоцитоз не является защитной реакцией организма, а наоборот, защищает микробы от бактерицидных свойств организма

□ Другой особенностью фагоцитов является их положительный хемотаксис в отношении микробов и их продуктов. Положительный хемотаксис обуславливает возможность уничтожения проникающих в организм микробов скапливающимися в месте их проникновения лейкоцитами. Однако большие дозы микробов или токсинов могут вызвать отрицательный хемотаксис, и тогда фагоцитарная реакция не может быть реализована. При воспалительной реакции имеет место значительное скопление лейкоцитов, которые проходят через стенки сосудов вследствие хемотоксического притяжения. Гной, накапливающийся при воспалительных процессах, и представляет собой эти скопления.

# ИММУНИТЕТА.

- Интенсивность иммунного ответа во многом определяется состоянием нервной и эндокринной систем. Установлено, что раздражение различных подкорковых структур (таламус, гипоталамус, серый бугор) может сопровождаться как усилением, так и торможением иммунной реакции на введение антигенов. Показано, что возбуждение симпатического отдела автономной (вегетативной) нервной системы, как и введение адреналина, усиливает фагоцитоз и интенсивность иммунного ответа. Повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к противоположным реакциям.
- Гипофиз и эпифиз с помощью особых пептидных биорегуляторов, получивших наименование «цитомедины», контролируют деятельность тимуса. Передняя доля гипофиза является регулятором преимущественно клеточного, а задняя – гуморального иммунитета.

# СИСТЕМА

В последнее время высказано предположение, что существует не две системы регуляции (нервная и гуморальная), а три (нервная, гуморальная и иммунная). Имунокомпетентные клетки способны вмешиваться в морфогенез, а также регулировать течение физиологических функций. Иммунная система является регулятором гомеостаза. Эта функция осуществляется за счет выработки аутоантител, связывающих активные ферменты, факторы свертывания крови и избыток гормонов.

# Барьерная функция лимфатической ткани

- Способность лимфатической ткани препятствовать проникновению микробов внутрь организма называют барьер-фиксирующей функцией. Некоторые бактерии, которые задерживаются лимфатическими узлами, размножаются в них. Микроб, проникший через кожные и слизистые барьеры в подавляющем большинстве случаев попадает в лимфатические узлы. Гемолитический стрептококк, введённый в лимфатический сосуд, ведущий к лимфатическому узлу, в значительном количестве задерживается в этом узле и почти не обнаруживается в отходящем сосуде. Барьерная функция лимфатических узлов возрастает при иммунизации. Барьерная функция лимфатических узлов в известной степени связана с воспалительным процессом, вызываемым проникшими бактериями.

Иммунологическая реактивность – способность организма отвечать на антигенное размножение – изменяется под влиянием различных факторов, а также с возрастом. Новорожденные животные обладают резко пониженной иммунологической реактивностью, чем объясняется их повышенная восприимчивость ко многим инфекциям. Изменения реактивности организма, наступающие с возрастом в отношении способности образовывать антитела, были отмечены ещё И.И.Мечниковым.

В 1897 году он наблюдал, что взрослые крокодилы вырабатывали тетанический антитоксин в значительно большей концентрации, чем молодые.



# **«Система комплемента»**



# Система комплемента

✓ Комплемент — это система сывороточных белков и нескольких белков клеточных мембран. Девять первых открытых белков системы комплемента обозначили буквой «С» (по первой букве слова «complement») с цифрой: С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub>, С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub>, С<sub>6</sub>, С<sub>7</sub>, С<sub>8</sub>, С<sub>9</sub>. В процессе реализации своей биологической активности первые пять белков комплемента расщепляются в определённой последовательности на активные действующие продукты «запланированного» расщепления. Эти продукты обозначают «С» с номером и малой латинской буквой, например С<sub>1q</sub>, С<sub>5a</sub>, С<sub>2b</sub>. Букву «b» присваивают большему по размеру фрагменту, букву «a» — малому фрагменту. Часть из компонентов комплемента является протеазами, часть выполняет другие функции: связывание с микроорганизмами и мембранами клеток, связывание с комплексами «АТ–Аг», активация тучных клеток и, следовательно, сосудистых реакций воспаления, перфорация мембран бактериальных клеток. Остальные компоненты обозначают каждый своей аббревиатурой.

□ В норме, когда внутренняя среда организма «стерильна» и нет патологического распада собственных тканей, система комплемента находится в «спящем состоянии», т.е. уровень спонтанной активности без «спроса» на нее невысок. «Спрос» на работу системы комплемента возникает при появлении во внутренней среде определённых раздражителей, а именно микробных продуктов. Известно 3 пути активации системы комплемента, называемых **классическим, альтернативным и лектиновым**.

✓ Альтернативный путь активации инициируется непосредственно клетками микроорганизмов.

Компоненты комплемента, которые, будучи в активной форме, являются протеазами и работают как с субстратами с другими компонентами комплемента, называют конвертазами с обозначением объекта конверсии (т.е. превращения). Например, C3-конвертазы — это протеазы, способные расщеплять белок C3 на функционально активные компоненты C3b и C3a.

# Альтернативный путь активации комплемента

В сыворотке крови всегда имеется небольшой, но значимый уровень спонтанного расщепления  $C_3$  белка с образованием  $C_3b$  и  $C_3a$ . Из всех белков системы комплемента в сыворотке крови больше всего именно  $C_3$ : его концентрация в норме составляет 1,2 мг/мл. Компонент  $C_3b$  способен ковалентно связываться с поверхностными молекулами не всех, но некоторых микроорганизмов. Для  $C_3b$  есть Рц на фагоцитах, и  $C_3b$ , таким образом, является самым «энергичным» опсоином в системе комплемента.

Кроме того, связанный с поверхностью микробных клеток  $C_3b$  активирует другие компоненты системы следующим образом:  $C_3b$  связывает фактор В (который, кстати, структурно и функционально гомологичен белку  $C_2$ ). Будучи связанным, фактор В становится субстратом для сывороточной сериновой протеазы — фактора D. Протеаза расщепляет белок В на фрагменты  $V_a$  и  $V_b$ .  $V_b$  в свою очередь является активной протеазой.  $V_b$  остаётся связанным с  $C_3b$  на поверхности микроба, образуя активный комплекс  $C_3b/V_b$ , который по функциональной активности есть  $C_3$ -конвертаза — самая значимая при альтернативном пути активации системы комплемента.

Комплекс C3b/Vb является структурным и функциональным гомологом главной C3-конвертазы классического пути — C4b/C2b. Гены гомологичных белков C2 и фактора В локализованы рядом в области МНС-III. В сыворотке крови млекопитающих есть белок, стабилизирующий комплекс C3b/Vb — это пропердин, или фактор Р.

В результате нарабатывается много C3b: одна единица C3-конвертазы «высаживает» на поверхность микробной клетки около 1000 молекул C3b, который выполняет противомикробную работу. Кроме названной выше опсонизации для фагоцитоза, комплекс C3b/Vb является активной C5-конвертазой, т.е. расщепляет C5 до фрагментов C5a и C5b. Малые фрагменты C5a (самый сильный) и C5a служат медиаторами воспалительной реакции, т.е. создают условия для экстравазации из сосудов в очаг жидкости и клеток крови. Эти компоненты называют анафилатоксинами комплемента. Для них существуют специальные Рц, по крайней мере на тучных клетках (выбрасывающих в качестве реакции содержимое своих гранул) и на гладких мышцах (реагирующих сокращением). C5a действует также прямо на нейтрофилы и моноциты (т.е. фагоциты), повышая их адгезию к стенке кровеносного сосуда, их экстравазацию и фагоцитарную активность. Кроме того, C5a вызывает повышение экспрессии на фагоцитах Рц CR1 и CR3.

С C5b начинаются реакции белков комплемента C6, C7, C8 и C9, коллективно получивших название «мембраноатакующий комплекс», поскольку эти реакции завершаются формированием неспадающихся пор в мембране микробных клеток (перфорацией мембраны) и, как следствие, лизисом микробных клеток. Одна молекула C5b связывает одну молекулу C6. Образовавшийся комплекс C5b/C6 присоединяет одну молекулу C7. У молекулы C7 есть гидрофобный домен, через который весь комплекс C5b/C6/C7 встраивается в фосфолипидный бислой мембраны микробной клетки. К этому комплексу своими гидрофобными доменами пристраиваются белки C8 и C9. C8 — комплекс двух белков: C8 $\alpha$  присоединяется к C5b, а C8 $\beta$  встраивается в фосфолипидный бислой. Будучи встроенным, C8 $\beta$  катализирует полимеризацию 10–16 молекул C9. Данный полимер и формирует неспадающую пору в мембране диаметром около 10 нм.

В реальной защите от инфекций этот, казалось бы, мощный деструктивный механизм имеет ограниченные возможности. При генетических дефектах в компонентах C5–C9 единственный фенотипический дефект в противомикробной защите у человека — повышенная восприимчивость к инфекции *Neisseria srr*, вызывающей такие заболевания, как гонорея и бактериальный менингит.

# Классический путь активации комплемента

- Классический путь активации комплемента инициируется комплексами Аг-АТ. На молекулах IgM, IgG<sub>3</sub> и в меньшей мере IgG<sub>1</sub> есть специальные реакционно-способные места, которые после формирования комплекса Аг-АТ способны связывать компонент C<sub>1</sub> комплемента, а именно субкомпонент C<sub>1q</sub>. Молекула C<sub>1</sub> состоит из 8 СЕ, 6 из которых одинаковые: C<sub>1q</sub> (имеющий глобулярную головку и коллагеноподобный хвост), по одной C<sub>1r</sub> и C<sub>1s</sub>. Реакция связывания C<sub>1q</sub> с иммуноглобулинами не происходит в растворе, но требует концентрации на твёрдой фазе — на поверхности микробных клеток. Каждая головка C<sub>1q</sub> вступает в связь с одним Fc-участком молекулы иммуноглобулина. Активация молекулы C<sub>1</sub> требует связывания более двух головок C<sub>1q</sub>. Ферментом (протеаза) является C<sub>1r</sub>. Будучи активированной, C<sub>1r</sub> отщепляет C<sub>1s</sub>, которая является активной сериновой протеазой. Протеаза C<sub>1s</sub> расщепляет компоненты системы — сначала C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>. C<sub>4b</sub> способен ковалентно связываться с поверхностью микробных клеток (важно, что не собственных эукариотических клеток) и там присоединять к себе C<sub>2</sub>. Здесь C<sub>2</sub> расщепляется той же протеазой C<sub>1s</sub>.

Большие фрагменты C4b и C2b объединяются и становятся главной C3-конвертазой классического пути — комплексом C4b/C2b. В этом комплексе протеазной активностью обладает C2b. C3-конвертаза нарабатывает большие количества C3b. Дальнейшие процессы по механизму совпадают с процессами альтернативного пути активации системы комплемента. Кстати, классический и альтернативный пути активации действуют параллельно, более того, амплифицируя (усиливая) друг друга, а не «или, или».

«СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ»

