

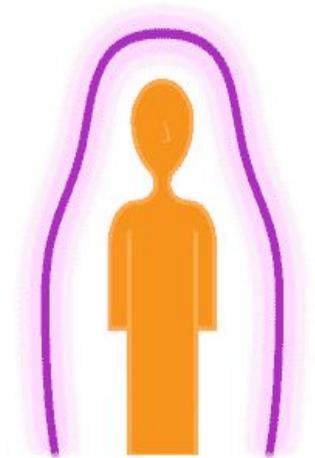
ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ



«Иммунитет - это способ защиты организма от тел и веществ, несущих признаки генетически чужеродной информации.»

- классическое определение Петрова Р.В. – первого директора Института Иммунологии, академика РАН, РАМН, РАСХН.

Иммунитет – комплекс биологических механизмов и реакций, направленных на поддержание целостности организма, постоянство состава путем удаления чужеродных молекул, что обеспечивает резистентность к инфекционным агентам и резистентность к опухолям.



Виды иммунитета



Абсолютный врожденный иммунитет проявляется как полная невосприимчивость к чужеродному агенту. Например, домашние животные не восприимчивы к заболеваниям человека (гриппу, дифтерии и т.д.), т.е. они ни при каких условиях не могут заразиться. Однако, есть случаи, когда птицы в результате ослабления организма могут болеть сибирской язвой. Это **относительный видовой иммунитет**.

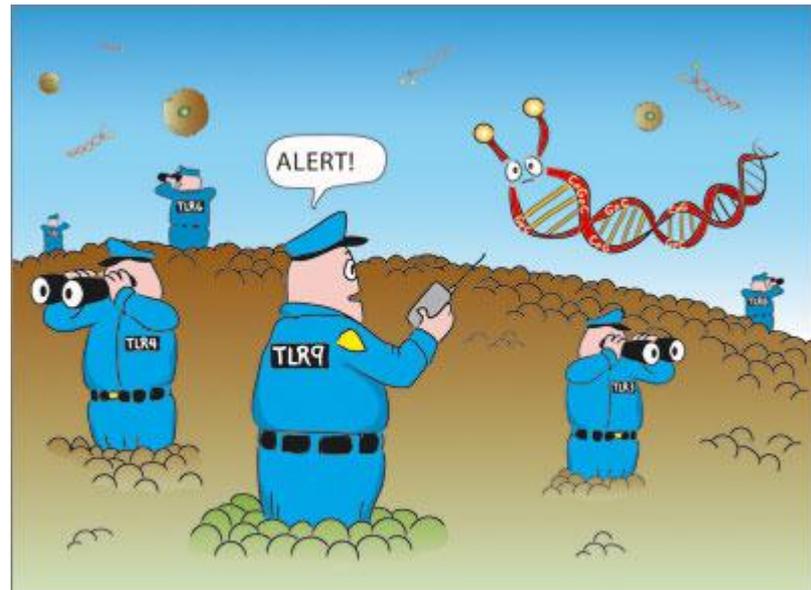
Приобретенный иммунитет – иммунитет, возникновение которого связано с перенесенным инфекционным заболеванием, иммунизацией или передачей антител от матери.

Естественный активный иммунитет – иммунитет после перенесенной болезни.

Естественный пассивный иммунитет – антитела, полученные от матери.

Главные составляющие врожденного иммунитета

- **распознавание** чужеродных агентов во внутренней среде организма с помощью рецепторов, специализированных на узнавании «образов» патогенности;
- **элиминация** опознанных чужеродных агентов из организма путем фагоцитоза и расщепления.

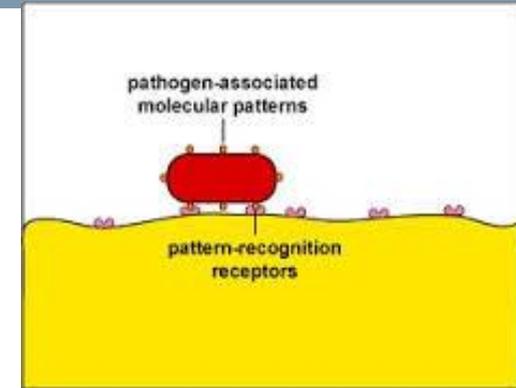


Молекулы-мишени иммунитета и распознающие их рецепторы

- **1. Образы патогенности** или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны **PAMP** (pathogen-associated molecular patterns) или консервативные микробные структуры - **MAMP** (молекулярные паттерны, ассоциированные с микроорганизмами): ЛПС, липопротеины, пептидогликан, липотейхоевые кислоты, флагелин и др.
- **Рецепторы для PAMP - PRRs** (pattern recognition receptors) - паттерн-распознающие рецепторы, продуцируемые клетками организма и специфичные для определенных PAMP микроорганизмов.
- Узнавание PAMP – основа распознавания во врожденном иммунитете

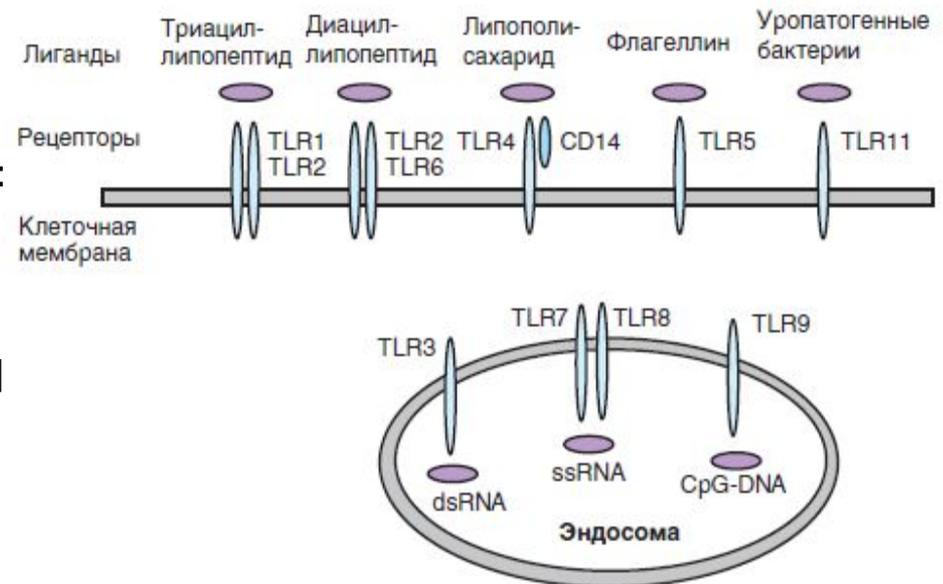
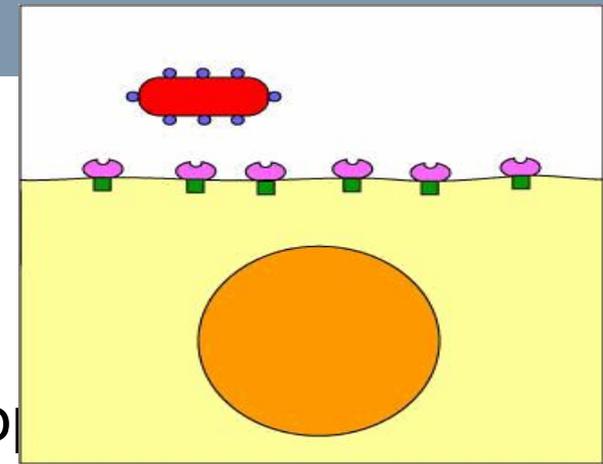
Рецепторы для PAMP - PRRs

1. *Растворимые циркулирующие молекулы*, такие как компоненты системы комплемента, взаимодействующие с микроорганизмами и запускающие начальные этапы альтернативного либо лектинового путей активации комплемента, приводящей к лизису бактерий; острофазовые белки (С-реактивный белок, сывороточный амилоид Р и др.); коллектины (mannose-binding lectin и др.).
2. *Клеточные мембранные рецепторы*, экспрессированные на мембране клетки либо находящиеся в составе мембран фаголизосом, где они также связывают PAMP фагоцитированных микроорганизмов - толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR).



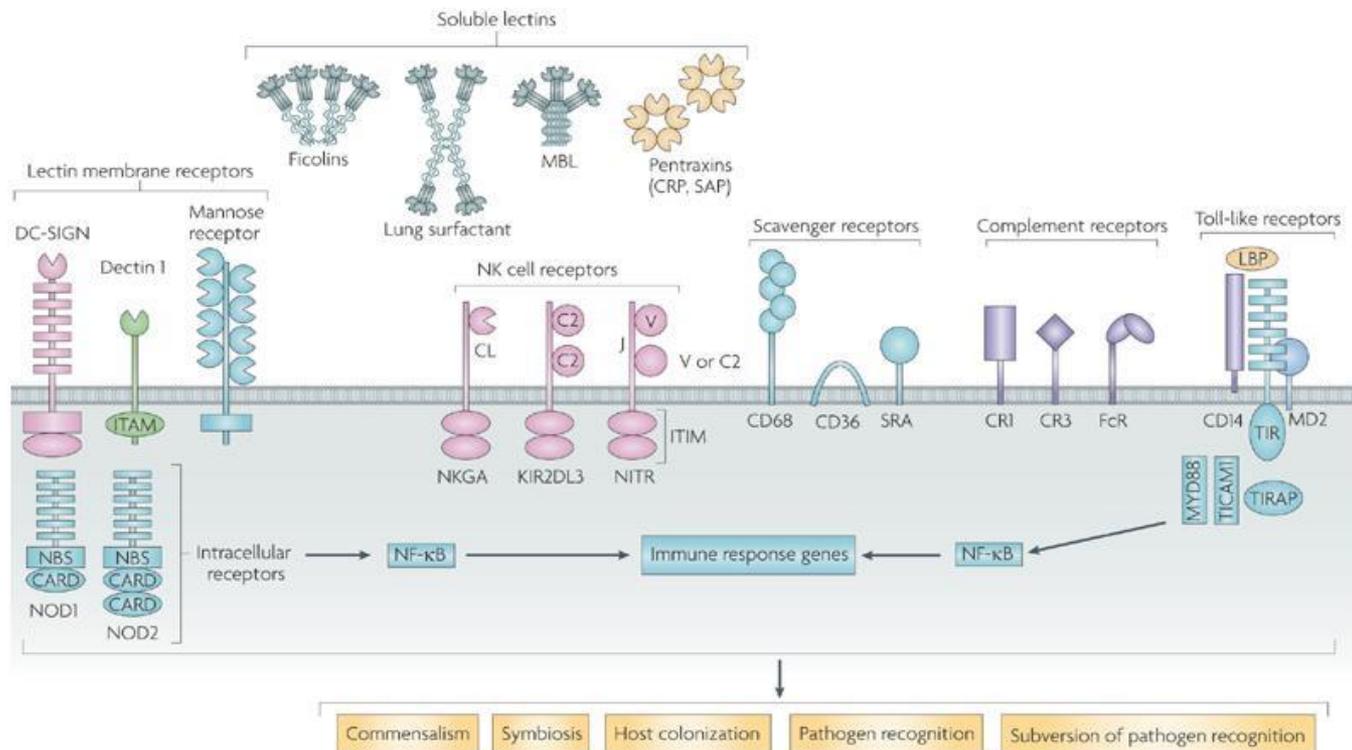
Toll-like receptors, TLR

- У человека TLR - семейство молекул, состоящее из 11 индивидуальных рецепторов, обозначаемых TLR-1, TLR-2 и т. д.
- TLR в состоянии распознать практически все основные типы патогенов, включая различные типы бактерий, вирусы, грибы, простейшие и паразиты.
- Толл-белки и связанный с ними активационный сигнальный путь являются одной из наиболее древних эволюционно консервативных сигнальных систем, служащих для распознавания патогенов и активации защитных реакций.



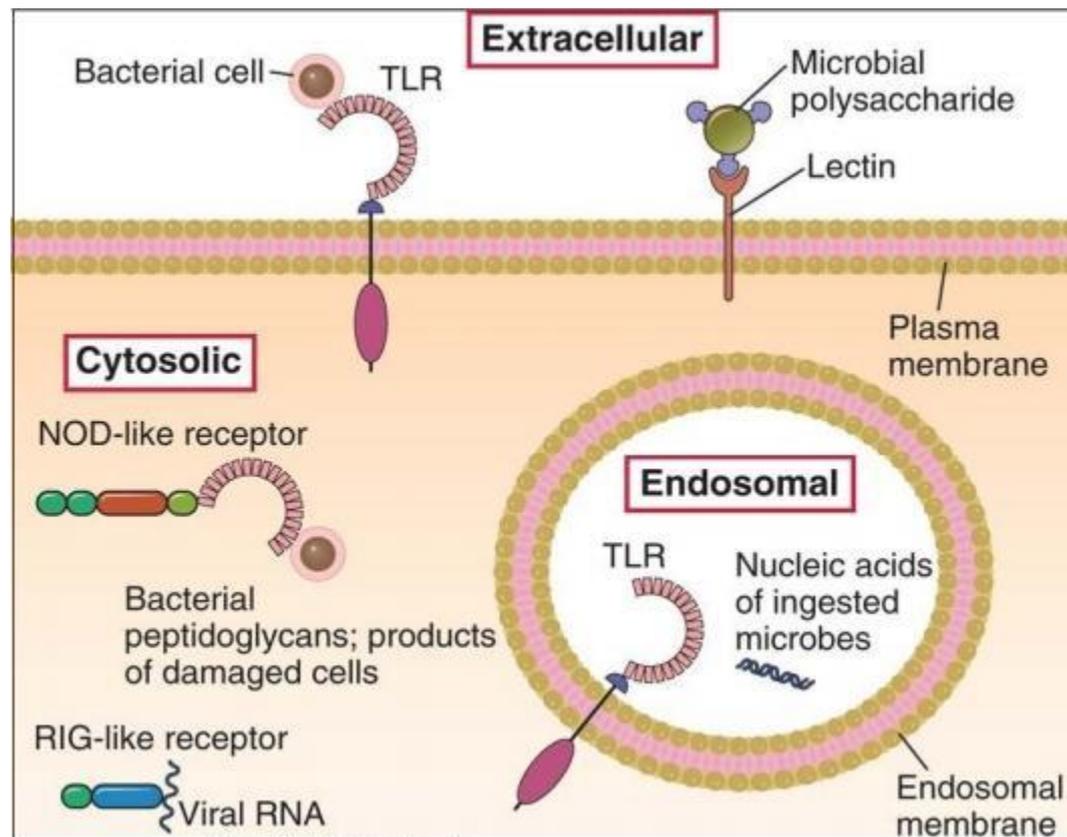
Клеточные мембранные рецепторы

- Выделяют еще 3 группы мембранных рецепторов, участвующих в распознавании PAMP:
 - – scavenger-рецепторы (рецепторы-мусорщики)
 - – интегрины
 - – С-лектиновые рецепторы



Рецепторы для PAMP - PRRs

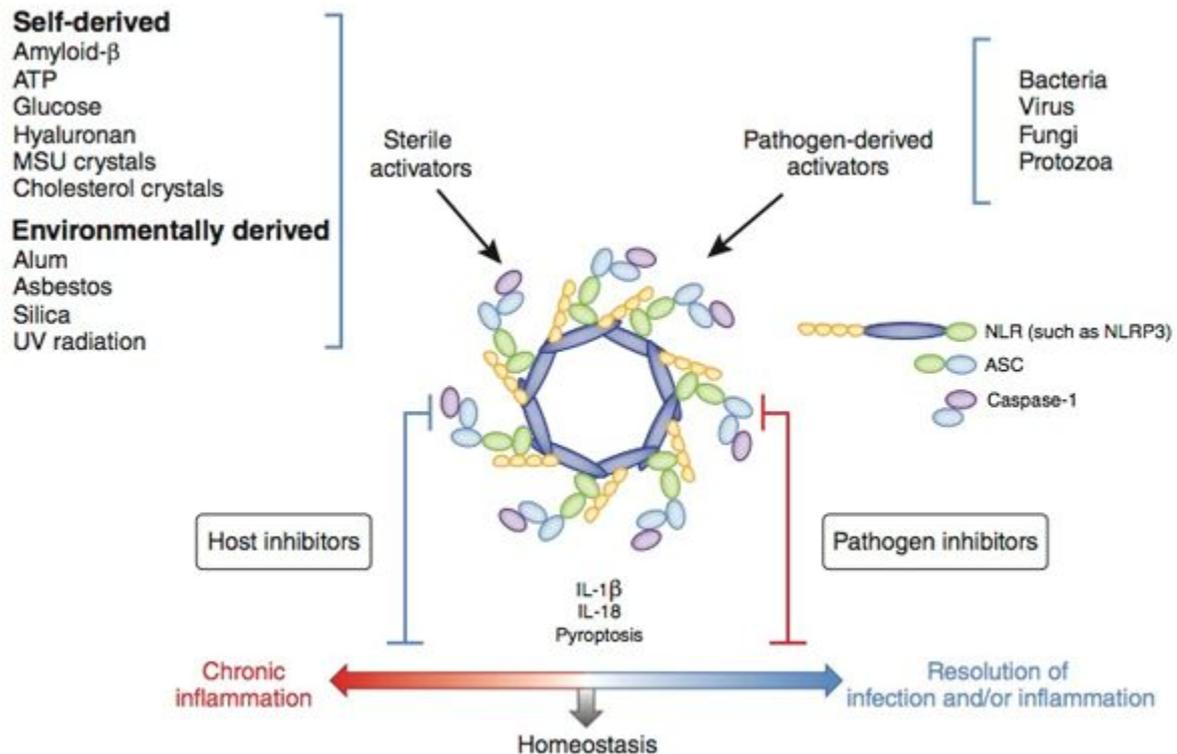
3. *Внутриклеточные цитоплазматические рецепторы,* распознающие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны патогенов после их попадания в цитоплазму клетки. К ним относятся NOD-подобные рецепторы, которые в настоящее время обозначаются NLR (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing receptors), а также MDA-5 и RIG-I-like



- Некоторые NOD-подобные рецепторы распознают не только сигналы проникновения инфекции в клетку, но и т.н. немикробные „сигналы опасности“. При связывании лиганда они образуют большие цитоплазматические комплексы, инфламмосомы, которые обеспечивают протеолитическую активацию провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-18
- NALP3 инфламмосомы (NATCH, лейцин-богатые повторы и белок, содержащий пириновый домен) связаны с некоторыми аутовоспалительными нарушениями, например, подагрой.
- AIM2-инфламмосомы отличаются от *NLR*-инфламмосом по основному распознающему белку. Они называются также ДНК-инфламмосомы, т. к. способны распознавать инородную ДНК. Олигомеризация комплекса происходит в присутствии бактериальной либо вирусной ДНК, а также собственной повреждённой ДНК. Последнее приводит в результате к аутоиммунной реакции.

- При связывании с NLR (NOD-подобные рецепторы) внутриклеточных бактериальных, вирусных или принадлежащих самой клетке сигналов опасности начинается сборка мультибелкового комплекса с адапторными белками (ASC) и воспалительными каспазами - инфламмасомы. Сборка инфламмасомы приводит к активации каспазы 1, которая необходима для образования и выделения провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-18

Пироптоз — вид программируемой некротической гибели клетки, при котором в результате активации каспазы 1 происходит нарушение целостности ЦПМ и быстрое высвобождение наружу содержимого клетки. Характерной чертой пироптоза является зависимость от каспазы 1 активное выделение клеткой ИЛ-1 β и ИЛ-18, что



Молекулы-мишени иммунитета и распознающие их рецепторы

- **2. Антигены** – высокомолекулярные соединения, способные стимулировать иммунокомпетентные клетки и обеспечивать тем самым развитие иммунного ответа
- Распознаются индивидуально (а не группами, как PAMP) **антигенспецифическими рецепторами** , представленными только на лимфоцитах

Молекулы-мишени иммунитета и распознающие их рецепторы

- **3. Стрессорные молекулы** – собственные молекулы организма, экспрессируемые на мембране при клеточном стрессе и сигнализирующие об опасности эндогенного происхождения, в том числе молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (Damage-Associated Molecular Patterns - DAMP) или алармины (например, белки теплового шока)
- **Рецепторы, распознающие стрессорные молекулы**, представлены преимущественно на NK-клетках, реже на субпопуляциях Т-лимфоцитов
- В отличие от предыдущих эти рецепторы генерируют не активирующий, а ингибирующий сигнал



Различия между врожденным и приобретенным иммунитетом

Показатели	Врожденный иммунитет	Приобретенный иммунитет
Специфичность	неспецифичен	специфичен
Передача по наследству	наследуется	Не наследуется
Характеристика таксона	видовой	индивидуален
Система распознавания: рецепторы	Сформированы в процессе эволюции	В результате реаранжировки генов
Патогенные структуры	MAMPs, неизменные структуры, представлены на широкой группе патогенов	Специфические домены, представленные на одном патогене
Эффекторные функции	<ul style="list-style-type: none">•Неспецифический иммунитет против вирусов, бактерий, опухолей•Цитотоксичность макрофагов, НК клеток•Продукция цитокинов	<ul style="list-style-type: none">•Продукция специфических антител•Цитотоксичность, зависящая от МНС•Антителозависимая цитотоксичность•Продукция цитокинов
Клетки	Система мононуклеарных фагоцитов	АПК, В-лимфоциты, CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты

Основные свойства врожденного и адаптивного иммунитета

Характеристика	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Условия формирования	Формируется в онтогенезе вне зависимости от «запроса»	Формируется в ответ на «запрос» (поступление чужеродных агентов)
Объект распознавания	Группы чужеродных молекул, связанных с патогенностью	Индивидуальные молекулы (антигены)
Эффекторные клетки	Миелоидные, частично лимфоидные клетки	Лимфоидные клетки
Тип реагирования популяции клеток	Популяция клеток реагирует как целое (не клонально)	Реакция на антиген клональная
Распознаваемые молекулы	Образы патогенности; стрессорные молекулы	Антигены
Распознающие рецепторы	Патогенраспознающие рецепторы	Антигенраспознающие рецепторы
Угроза аутоагрессии	Минимальная	Реальная
Наличие памяти	Отсутствует	Формируется иммунологическая память

Существенное отличие врожденного иммунитета от адаптивного – способ распознавания чужого

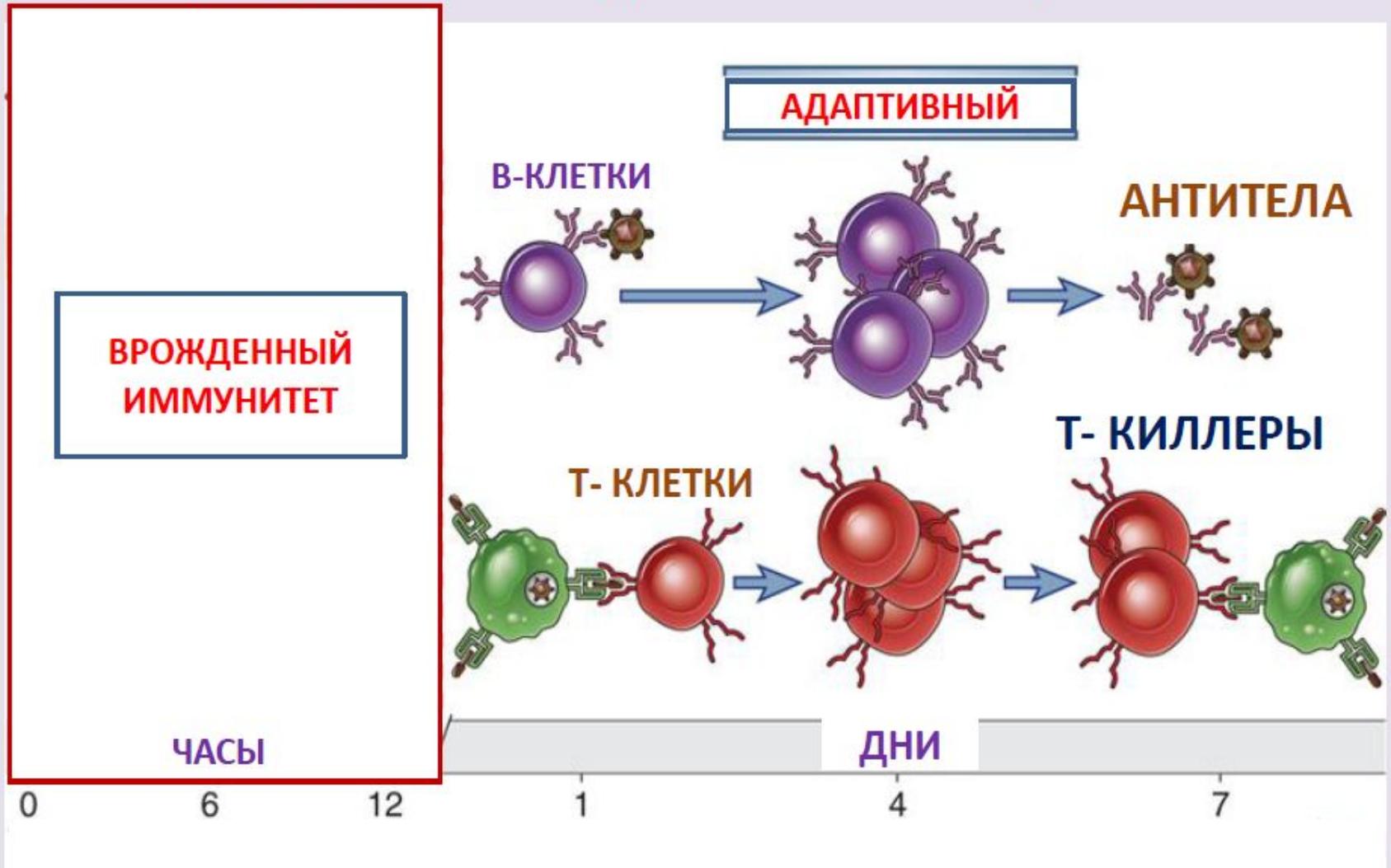
Характеристика	Групповое (паттерновое)	Индивидуальное (антигенное)
Объект распознавания	Консервативные молекулярные структуры — образы патогенности	Антигенные эпитопы (в составе свободных молекул или встроенные в молекулы МНС)
Дискриминация «свое—чужое»	Совершенная, сложилась в филогенезе	Несовершенная, формируется в онтогенезе
Потребность в костимуляции	Нет	Есть
Время реализации эффекта	Немедленно	Требует времени (адаптивный иммунный ответ)
Связь с различными формами иммунитета	Связано с врожденным иммунитетом	Связано с адаптивным иммунитетом
Формирование генов рецепторов	Детерминированы генетически	Формируются в процессе дифференцировки клеток
Клетки, несущие рецепторы	Любые ядерные клетки (преимущественно миелоидные)	Только В- и Т-лимфоциты
Распределение на клетках	Все клетки в популяции экспрессируют одинаковые рецепторы	Клональное
Рецепторы	TLR, NLR, CLR, RIG, DAI, <i>Scavenger</i> -рецепторы, растворимые рецепторы	BCR (на В-клетках), TCR- $\gamma\delta$, (на $\gamma\delta$ Т-клетках), TCR- $\alpha\beta$ (на $\alpha\beta$ Т-клетках)

Факторы врожденного иммунитета

- ❑ Наследуются
- ❑ Действуют быстро
- ❑ Распознают опасность
- ❑ Память отсутствует
- ❑ Механизмы отличаются от адаптивного иммунитета

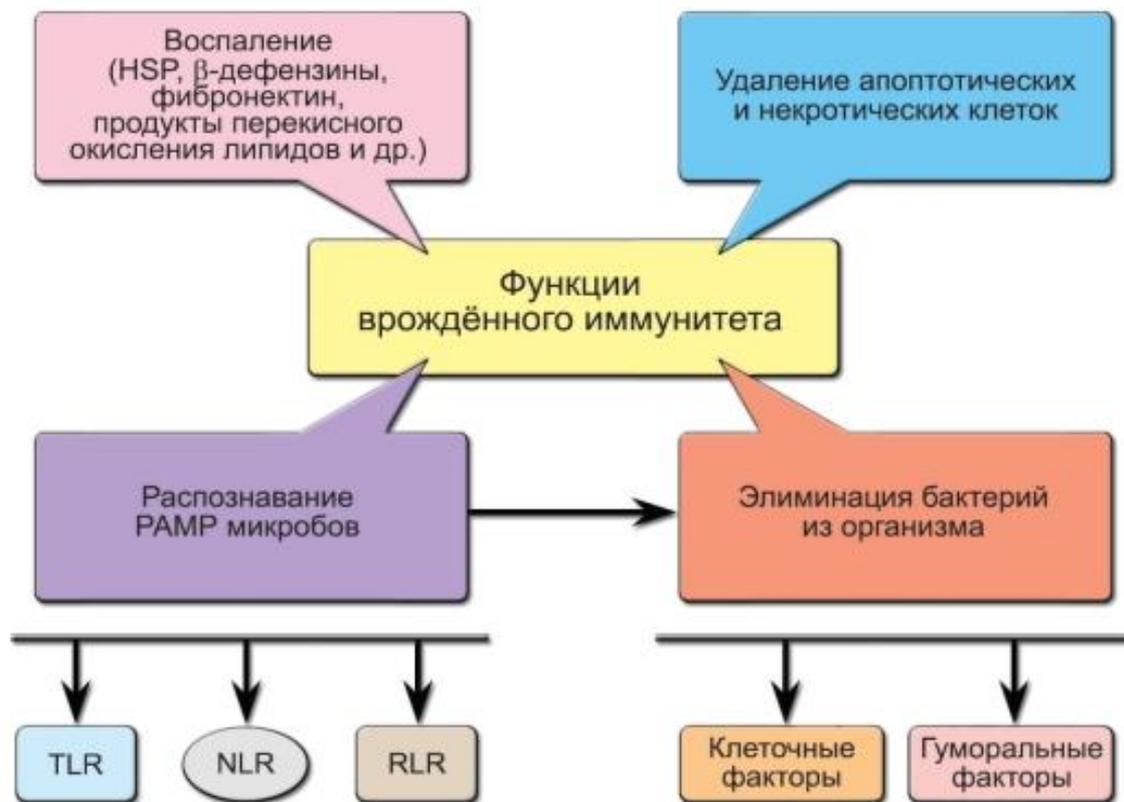


Сроки реагирования на патоген в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета



Функции врождённого

ИММУНИТЕТА

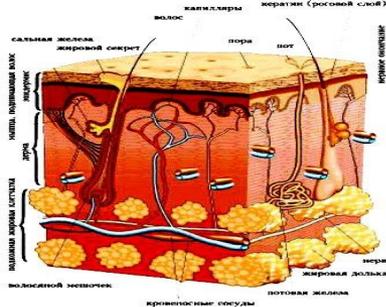


- PAMP (*PathogenAssociated Molecular Patterns*) - молекулярные структуры микроорганизмов, HSP (*Heat Shock Proteins*) - белки теплового шока, TLR (*Toll-Like Receptors*), NLR (*NOD-Like Receptors*), RLR (*RIG-Like Receptors*) - клеточные рецепторы

Факторы врожденного иммунитета

Условно факторы неспецифической защиты можно разбить на четыре типа:

- - Естественные барьеры: кожа и слизистые оболочки; индигенная микрофлора;
- - Физиологические факторы организма, такие как повышение температуры тела, роль выделительной системы в элиминации возбудителей и их токсинов, *гуморальные факторы* сыворотки и других биологических жидкостей
- - Клеточные факторы защиты – фагоцитирующие клетки, включая нейтрофила и моноциты/макрофаги, и нормальные киллеры (NK-клетки);
- - Воспалительная реакция на инфекционный агент (осуществляется совместно гуморальными и клеточными факторами);



Естественные барьеры

- **Кожа** человека выполняет в первую очередь механическую, барьерную функцию.
- Кожа подавляет колонизацию и размножение бактерий, благодаря снижению pH за счет присутствия в потовых выделениях молочной и жирных кислот.
- **Слизистые**, выстилающие желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути, урогенитальный тракт, также выполняют барьерную функцию. Инфекционный процесс развивается лишь тогда, когда патоген способен колонизировать эпителий или когда нарушается целостность эпителиальных покровов в результате механических повреждений (раны, ожоги) или укусов насекомых.
- Механическим препятствием к колонизации являются также секреты слезных и слюнных желез.
- **Нормальная микрофлора** отвечает за колонизационную резистентность (конкурирует за сайты адгезии; формирует вокруг себя среду, негативно действующую на чужие микробы; поддерживает и регулирует иммунные реакции в слизистой оболочке)

Клеточные факторы: миелоидные клетки – основа врожденного иммунитета

Эффекторные клетки врожденного иммунитета:

- Нейтрофилы, моноциты и их тканевые формы – макрофаги, дендритные клетки
- вспомогательные клетки (тучные клетки, базофилы, эозинофилы, тромбоциты)
- Некоторые лимфоидные клетки: натуральные (естественные) клетки-киллеры (NK-клетки)

Участие миелоидных клеток в обеспечении врожденного иммунитета складывается из экстренной реакции клеток, мобилизуемых из кровотока, и постоянной «фоновой» деятельности резидентных клеток

Дендритные клетки обеспечивают запуск адаптивного иммунитета

Клетки	Развитие в КМ	Циркуляция в крови	Пребывание в тканях
Моноциты-Мф	8–9 сут	1–2 сут	20–25 сут – месяцы/годы
Нейтрофилы	18–20 сут	7–10 ч	3–5 сут
Эозинофилы	8–10 сут	5–10 ч	10–12 сут

Вспомогательные клетки

- **Эозинофилы** – в крови менее суток, в тканях 10-12 суток. Роль в иммунной защите – внеклеточный цитолиз многоклеточных паразитов.
- **Тучные клетки** – локализируются в подслизистом слое слизистых оболочек, дерме, серозных оболочках, селезенке, периваскулярной соединительной ткани. При стимуляции синтезируют и секретируют эйкозаноиды (лейкотриен С4 и простагландин Е2) и цитокины (спектр сходен с Th2)
- **Базофилы** – в противоположность тучным клеткам в норме представлены в крови. Функция сходна с функцией тучных клеток – поддерживают аллергический процесс, инициированный тучными клетками. В отличие от тучных клеток базофилы не способны восстанавливать г



Первая линия иммунной защиты

- ❑ Ключевое событие – контакт патогена с клетками иммунной системы в барьерных тканях (прежде всего с макрофагами)
- ❑ Первая реакция системы врожденного иммунитета на проникновение патогена – активация макрофага при распознавании Аг и секреция провоспалительных цитокинов



Первая линия иммунной защиты

□ Цитокины выполняют 2 основные функции:

1. вовлечение в защитную реакцию других клеток (эпителиальных, эндотелиальных, дендритных) без обязательного контакта с патогеном
2. организация эмиграции лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления

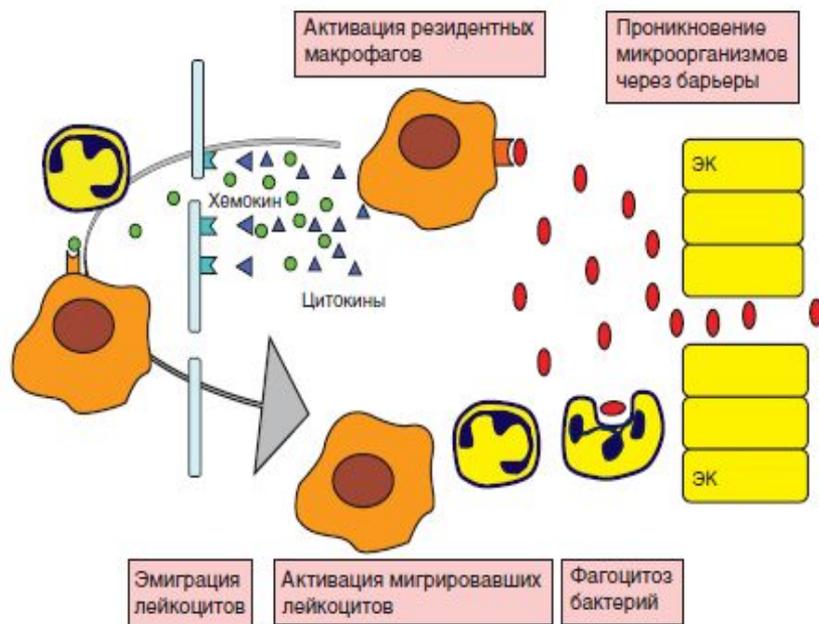
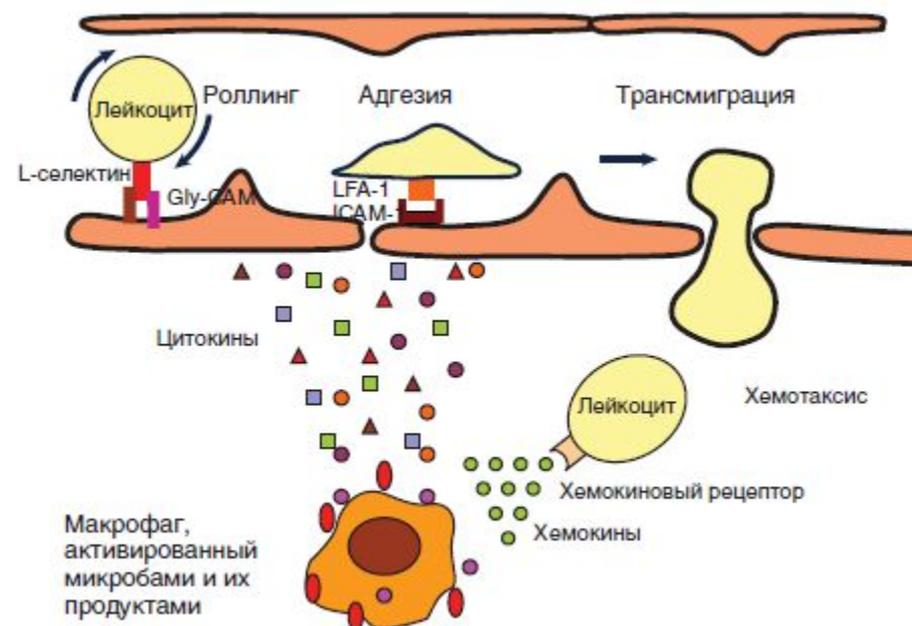


Рис. 2.23. Первичная реакция местных клеток на поступление патогена. Под влиянием патогенов макрофаги и другие местные клетки активируются, секретируют цитокины и хемокины. Цитокины определяют изменение свойств клеток эндотелия сосудов (они активируются и сами продуцируют хемокины), что позволяет лейкоцитам мигрировать через сосудистую стенку и далее — в направлении очага воспаления. Микроорганизмы фагоцитируются в очаге поражения нейтрофилами и моноцитами

Миграция клеток из кровяного русла – обязательный компонент клеточного ответа, при этом клетка преодолевает сосудистую стенку и взаимодействует с клетками и межклеточным веществом.



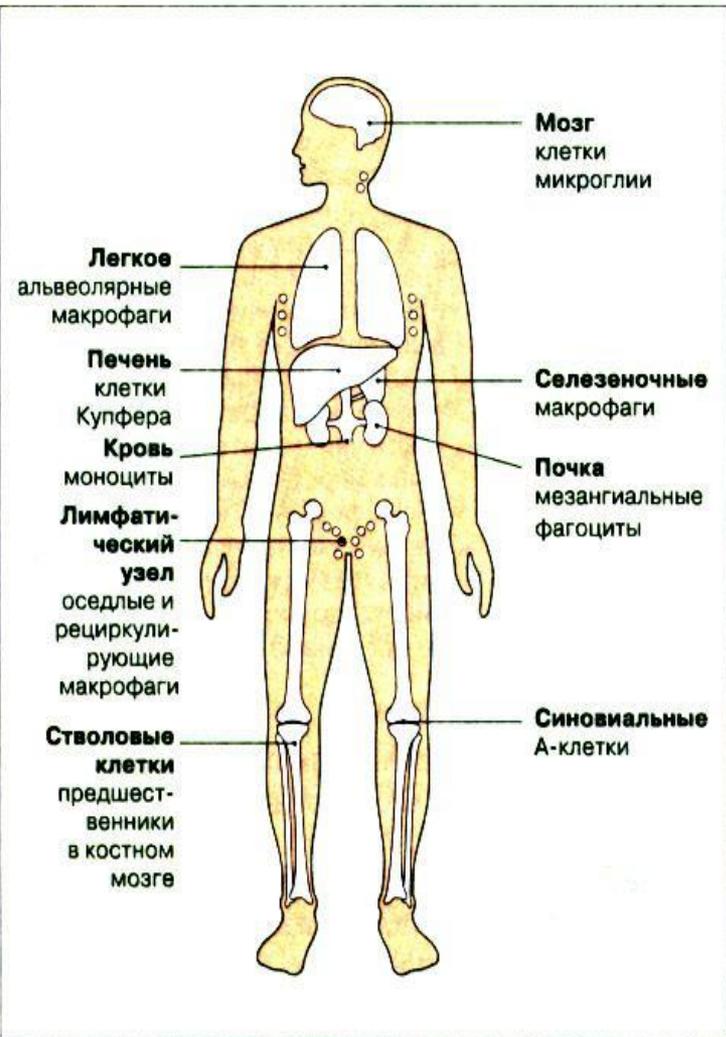
- Эти сложные процессы осуществляются посредством **молекул адгезии**, хемокинов и их рецепторов
- У млекопитающих известно 4 группы молекул адгезии – селектины, интегрины, молекулы суперсемейства иммуноглобулинов и кадхерины.
- **Интегрины** – наиболее важные и полифункциональные молекулы адгезии – соединяют внутреннюю и внешнюю среду клетки, проводя сигналы как изнутри клетки наружу, так и наоборот – из внеклеточной среды внутрь клетки.

Нобелевская медаль Мечникова (1908 г.)



Система мононуклеарных фагоцитов (СМФ)

Фагоциты моноцитарного ряда

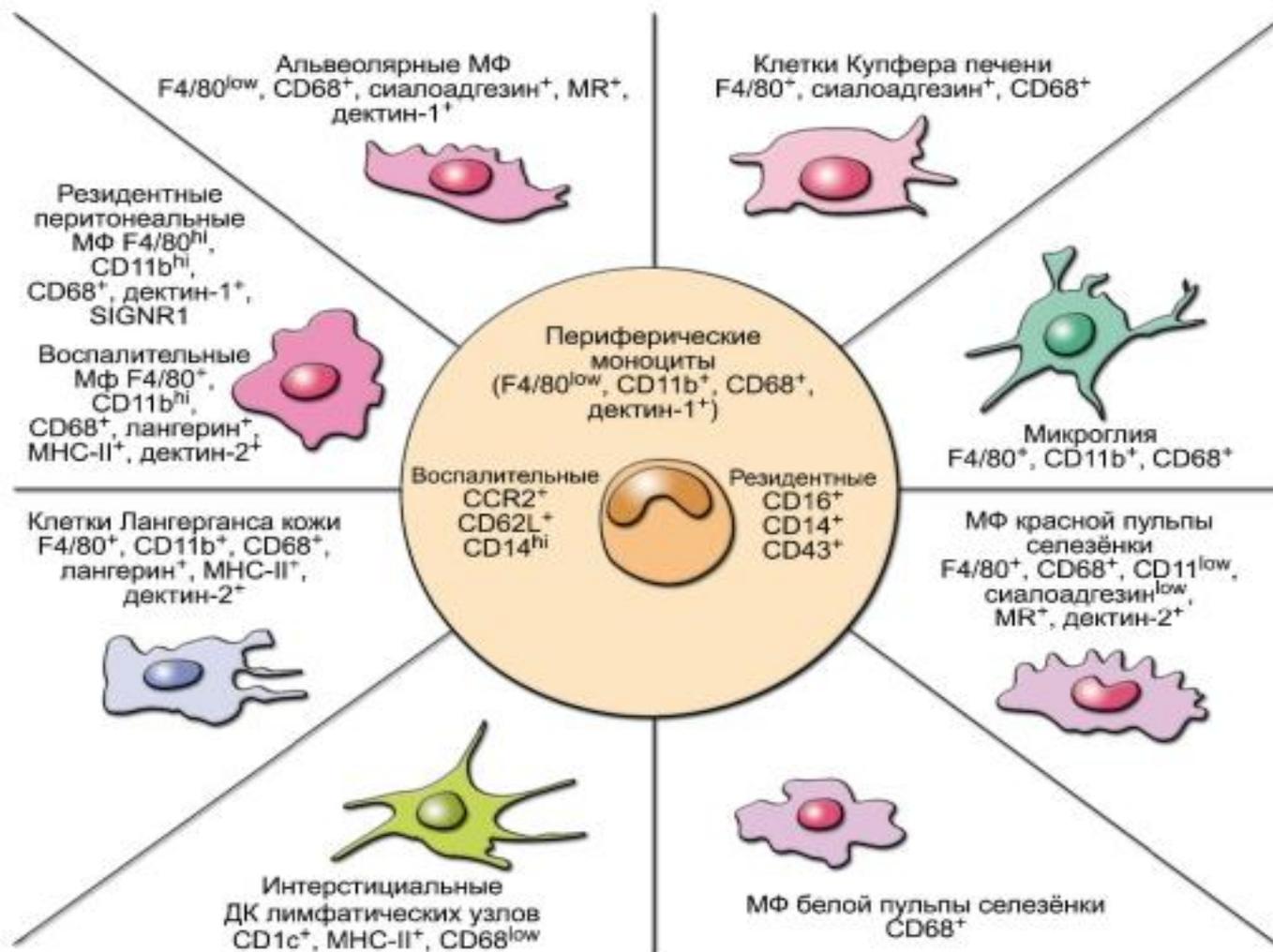


- Фагоциты делятся на две группы: циркулирующие и тканевые.
- К циркулирующим относятся моноциты крови и нейтрофилы
- К тканевым –
 - гистиоциты соединительной ткани,
 - клетки Купфера печени (звездчатые ретикулоэндотелиоциты),
 - альвеолярные макрофаги легких,
 - макрофаги лимфатических узлов, селезенки, костного мозга,
 - плевральные и перитонеальные макрофаги,
 - остеокласты костной ткани,
 - микроглия нервной ткани,
 - синовиоциты синовиальных оболочек,
 - клетки Лангергаиса кожи,
 - беспигментные гранулярные дендроциты.
- Различают свободные, т.е. перемещающиеся по тканям, и фиксированные (резидентные) макрофаги, имеющие относительно постоянное место.

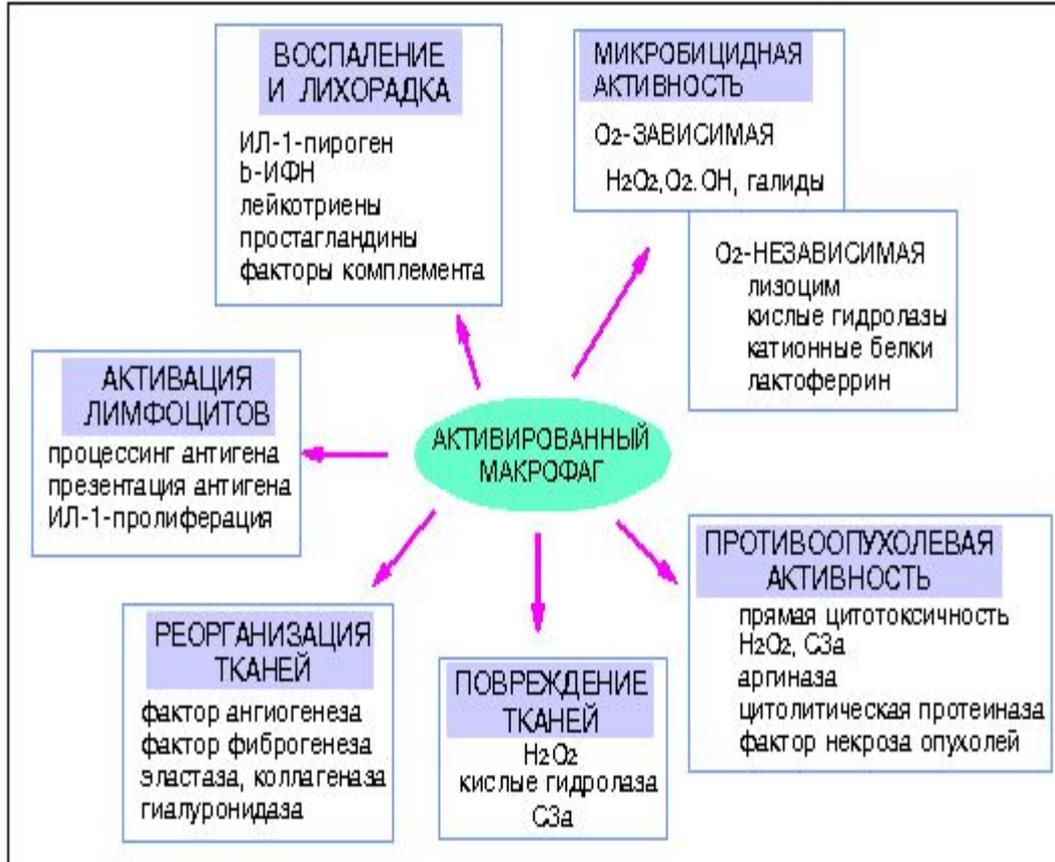
Таблица 2.3. Функциональные различия нейтрофилов и моноцитов/макрофагов

Свойство	Нейтрофилы	Моноциты/макрофаги
Сроки жизни	Короткий (3–5 сут)	Длительный (недели, месяцы)
Темп мобилизации и активации	Быстрый (минуты)	Более медленный (часы)
Длительность активации	Короткая (минуты)	Длительная (часы)
Способность к пиноцитозу	Умеренная	Высокая
Способность к фагоцитозу	Очень высокая	Высокая
Регенерация мембраны	Отсутствует	Происходит
Реутилизация фагосом	Невозможна	Возможна
Нелизосомная секреция	Отсутствует	Имеется
Fc-рецепторы	FcγII, FcγIII; при активации — FcγI	FcγI (спонтанно), FcγII, FcγIII

Гетерогенность клеток, происходящих от моноцитов.



Функции фагоцитирующих клеток

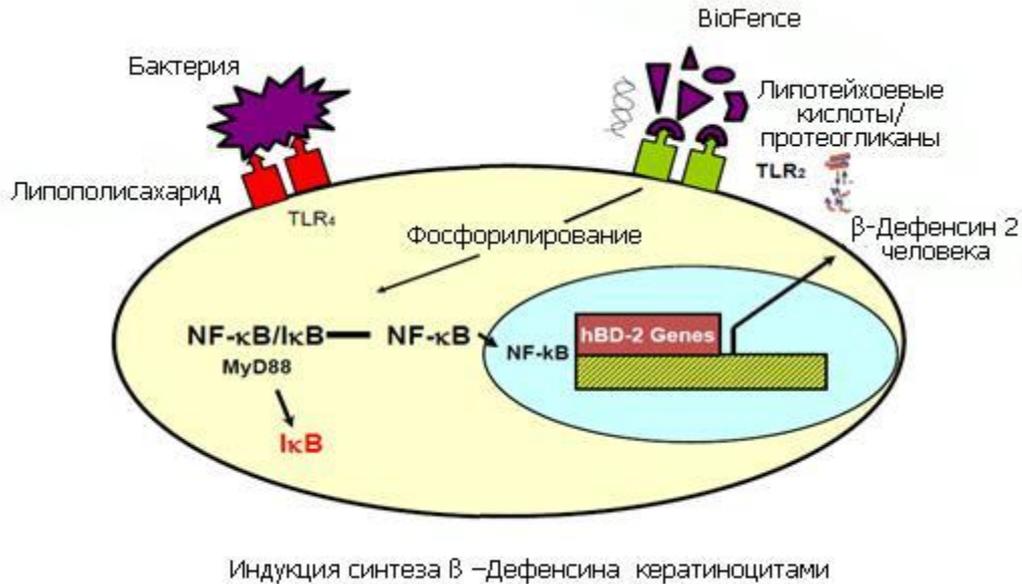


- **Защитная – фагоцитоз:** поглощение и переваривание инородных частиц и коллоидных жидкостей
- **Секреторная**
- **Презентация антигена.** Фагоцитоз – механизм врожденного иммунитета и первое звено развития адаптивного иммунного ответа

Активация клеток врожденного

иммунитета

- ❑ Распознавание PAMP подготавливает клетки к выполнению основной функции – удалению чужеродных агентов; при этом происходит экспрессия ряда генов, и появляются молекулы, участвующие в эффекторных функциях
- ❑ Источник активации клеток врожденного иммунитета- связывание рецепторами лигандов с последующей передачей в клетку активационного сигнала
- ❑ В процесс активации вовлечено несколько сигнальных путей, приводящих к образованию транскрипционных факторов; в состав этих путей входят киназы и адапторные белки
- ❑ К основным генам, активируемым под влиянием ядерных факторов транскрипции, относят гены провоспалительных цитокинов

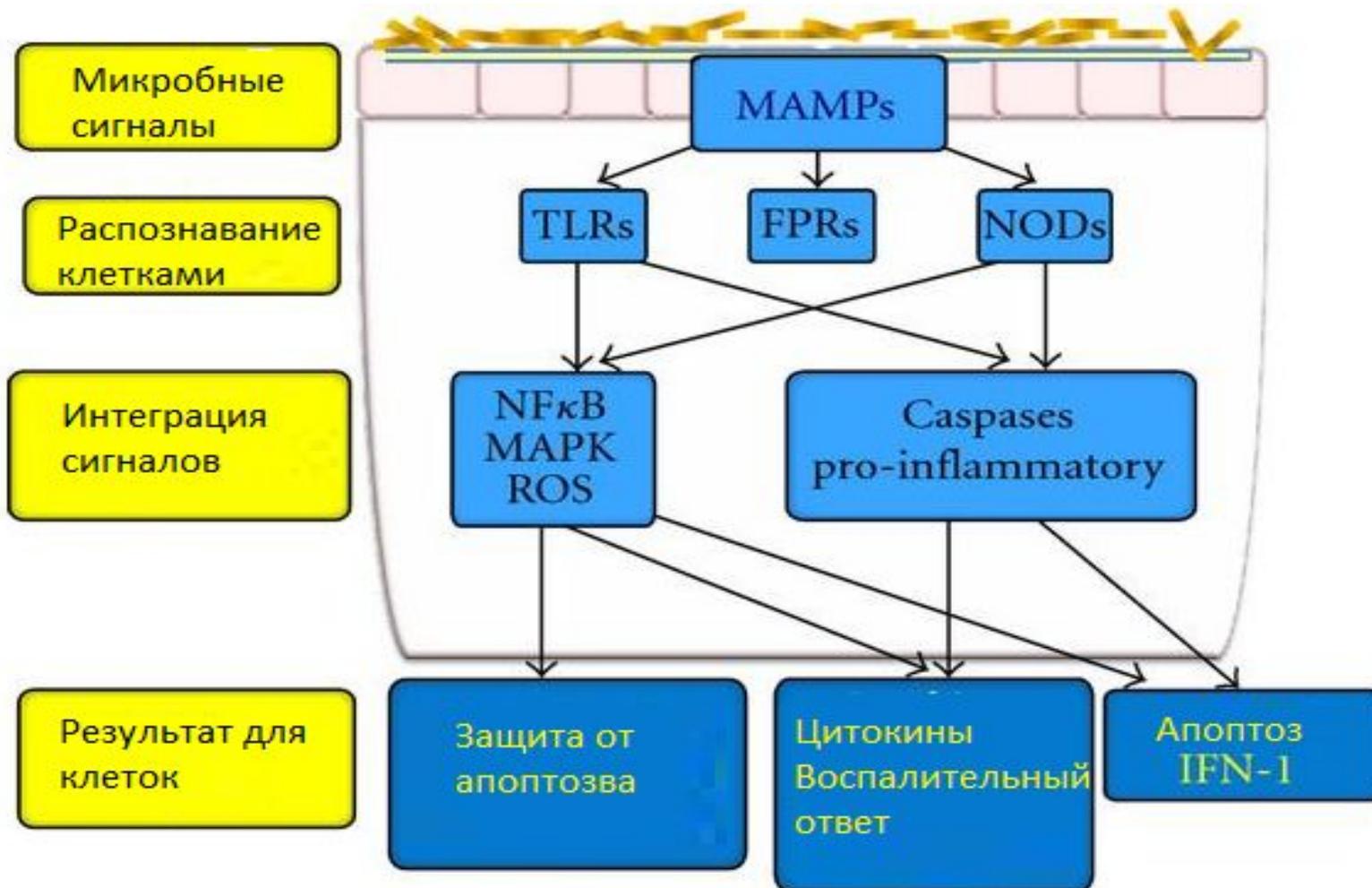


На схеме показан механизм реакции, результатом которой является синтез антимикробного пептида – β-Дефенсина.

При распознавании рецептором TLR2 липотейхоевых кислот и протеогликанов рецептор активизируется и происходит передача сигнала от TLR2 в ядро, итогом этого многоэтапного пути является синтез человеческого β-дефенсина 2.

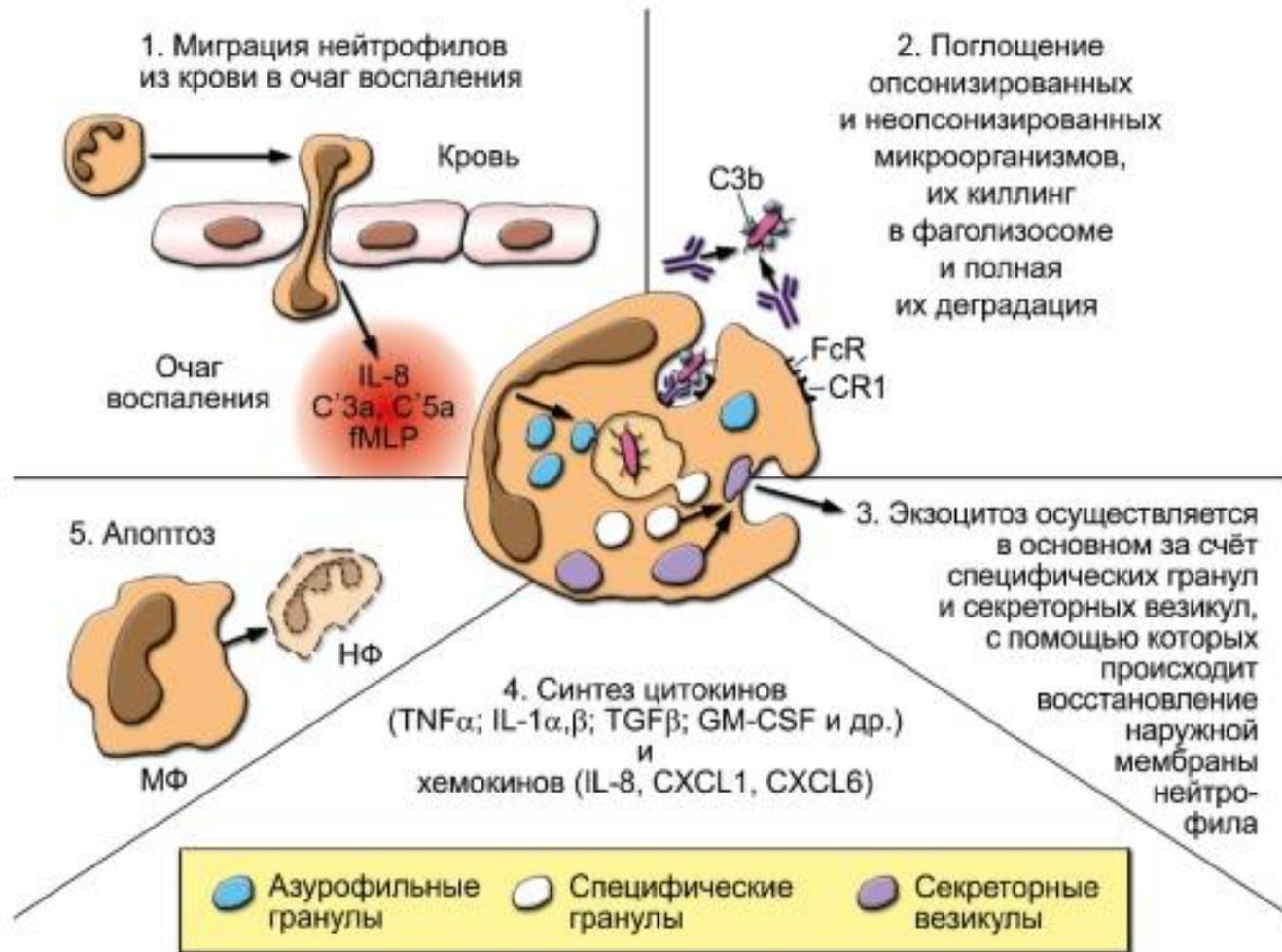
- Активированный рецептор обеспечивает передачу сигнала с привлечением ядерного фактора транскрипции NF-κB, представленного группой плазматических белков, присутствующих во всех клетках человека.
- **Фактор NFK-κB ядерный** — гетеродимер, связывающий ДНК - является *ключевым фактором иммунного ответа, воспалительного процесса и апоптоза*. Регулирует экспрессию генов клеток различных типов.
- В цитоплазме клетки NF-κB находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком IκB.
- Стимулирующий агент (в данном случае-липотейхоевые кислоты/протеогликаны) приводит к тому, что IκB деградируется.
- При этом NF-κB высвобождается от ингибирующего комплекса, перемещается в ядро и индуцирует экспрессию гена hBD2, в результате чего запускается синтез человеческого β-дефенсина 2.

Схема стимуляции клеток микробами



- Существует вероятность того, что клетки организма хозяина складывают вместе две части поступившей информации, чтобы запустить иммунный ответ: сначала распознают сигналы Toll-подобных рецепторов, которые реагируют на распространённые среди многих микробов структуры, а потом воспринимают продукты метаболизма бактерий, которые появляются в клетках сами собой, например, повышенный уровень содержания цитрата.

Основные процессы, происходящие в нейтрофилах (НФ) при их активации и фагоцитозе



Стадии фагоцитоза

- **1. Хемотаксис** (хемо - химический; таксис - двигательная реакция) - направленное движение клеток вдоль градиента концентраций под действием химических реагентов.
- В качестве хемоаттрактантов выступают продукты выделяемые микроорганизмами и активированными клетками в очаге воспаления (цитокины, гистамин), а также продукты расщепления компонентов комплемента (**С3а, С5а**) и др.
- Однако, «профессиональными» хемотаксинами служат цитокины группы хемокинов
- Ранее других клеток в очаг воспаления мигрируют нейтрофилы, существенно позже поступают макрофаги
- **2. Адгезия фагоцитов к объекту** обусловлена наличием на поверхности фагоцитов рецепторов для молекул, представленных на поверхности объекта (собственных или связавшихся с ним

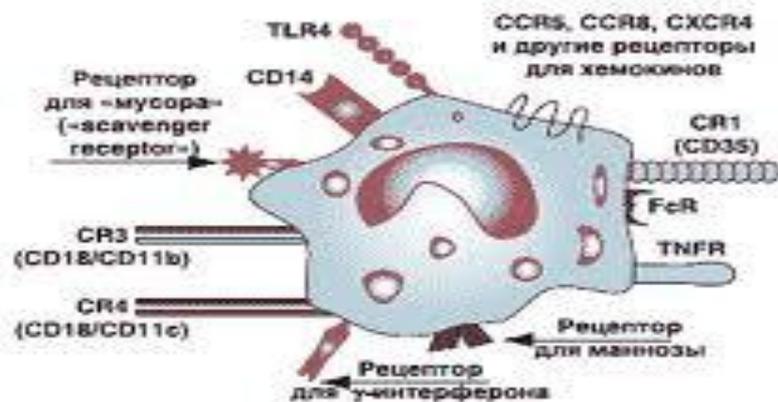
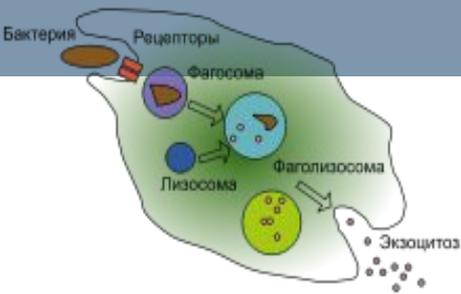


Рис. 2. Спектр рецепторов мононуклеарного фагоцита (макрофага), через которые эта клетка врожденного иммунитета воспринимает активационные сигналы:
CCR – варианты рецепторов для хемокинов;
CD14 – рецептор для ЛПС грамотрицательных микроорганизмов;
CR – варианты рецепторов для компонентов комплемента;
FcR – рецептор для постоянного фрагмента Ig;
TLR – один из вариантов Toll-рецепторов;
TNFR – рецептор для TNF-α (по А.А. Воробьеву и соавт. [10]).



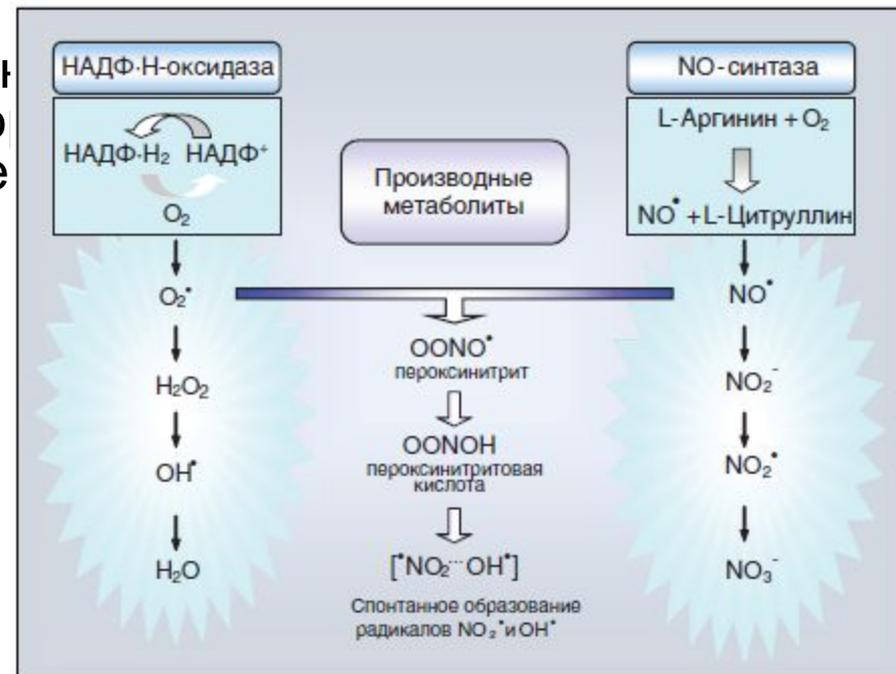
Стадии фагоцитоза

- **3. Эндоцитоз (поглощение)** состоит из этапов:
 - ❑ Активация мембраны. На этой стадии осуществляется подготовка объекта к погружению. Происходит активация протеинкиназы C, выход ионов кальция из внутриклеточных депо. Большое значение играют переходы золь-гель в системе клеточных коллоидов и актино-миозиновые перестройки.
 - ❑ Погружение. Происходит обволакивание объекта.
 - ❑ Образование фагосомы. Замыкание мембраны, погружение объекта с частью мембраны фагоцита внутрь клетки.
- **4. Внутриклеточное переваривание.**
 - ❑ Образование фаголизосомы. Слияние фагосомы с лизосомами, в результате чего образуются оптимальные условия для бактериолиза и расщепления убитой клетки.
 - ❑ Киллинг и расщепление. Велика роль клеточной стенки перевариваемой клетки. Основные вещества участвующие в бактериолизе: перекись водорода, продукты азотного метаболизма, лизоцим и др. Процесс разрушения бактериальных клеток завершается благодаря активности протеаз, нуклеаз, липаз и других ферментов, активность которых оптимальна при низких значениях pH.
 - ❑ Выброс продуктов деградации.

Механизмы уничтожения чужеродных агентов

Внутриклеточный кислородзависимый

- Главное событие – кислородный взрыв, сопровождающийся образованием активных форм кислорода. Соединения кислорода токсичны как для патогена, так и для самой клетки, поэтому они хранятся в ячейках внутри самой клетки.
- Первый тип — **образование супероксиданионного радикала**, обладающего бактерицидным эффектом. Супероксид под действием фермента супероксиддисмутазы превращается в синглетный кислород и пероксид водорода, который далее образует гидроксил-радикал.
- Второй тип - связан с активностью фермента **миелопероксидазы** из нейтрофильных гранул. Этот фермент использует пероксид водорода и хлор для образования гипохлорита, также токсичного для бактерий.
- При окислении аргинина образуется оксид азота, обладающий микробицидной активностью. В процессе превращения оксида азота при его взаимодействии с супероксидным радикалом образуются другие активные формы азота



Механизмы уничтожения чужеродных агентов

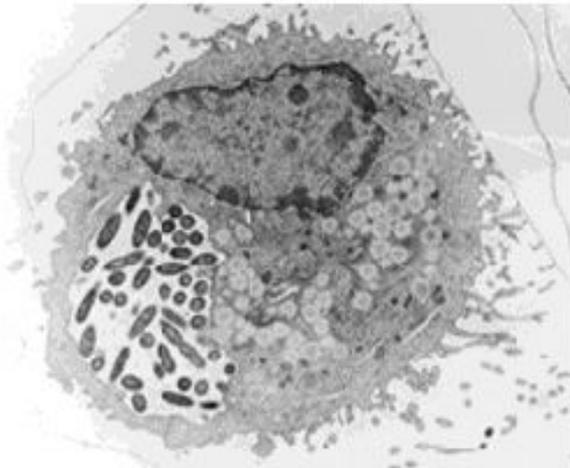
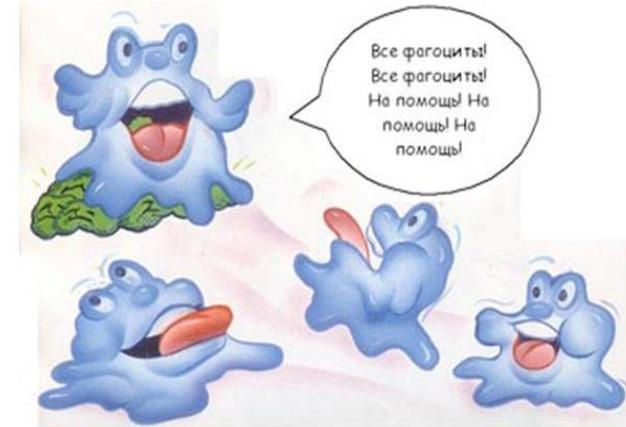
Внутриклеточный кислород-независимый

- ❑ Различают 4 основных типа:
- ❑ При первом типе используются электрически заряженные белки, которые повреждают мембрану бактерий.
- ❑ При втором типе используются лизоцимы- ферменты, разрушающие клеточную стенку бактерий .
- ❑ При третьем типе используются лактоферрины гранул нейтрофилов, удаляющие необходимое для бактерий железо.
- ❑ При четвёртом типе используются *кислые гидролазы лизосом* для переваривания белков разрушенных бактерий

Фагоцитоз

Незавершенный фагоцитоз

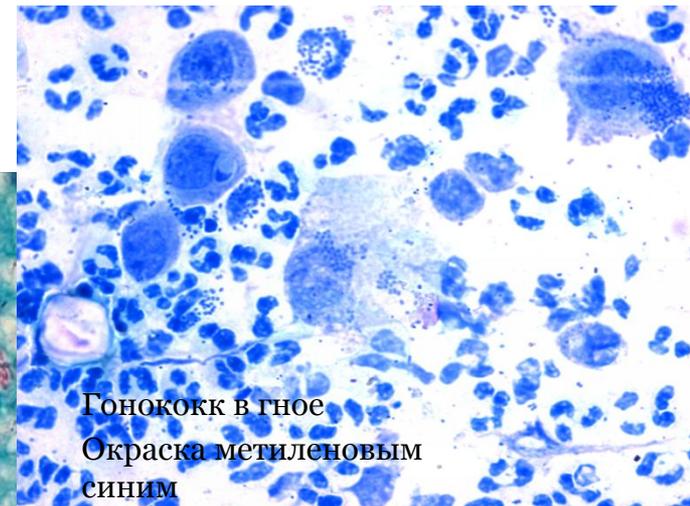
- При полном уничтожении чужеродного агента –
завершенный фагоцитоз
- При отсутствии стадии переваривания –
незавершенный фагоцитоз (см.
антифагоцитарные факторы). При
незавершенном фагоцитозе микроорганизмы
остаются жизнеспособными внутри фагоцита,
могут размножаться и, в свою очередь,
разрушать фагоциты



Legionella pneumophila multiplying inside a human monocyte
M. Horwitz



Микобактерии
Окраска по Цилю-
Нильсену



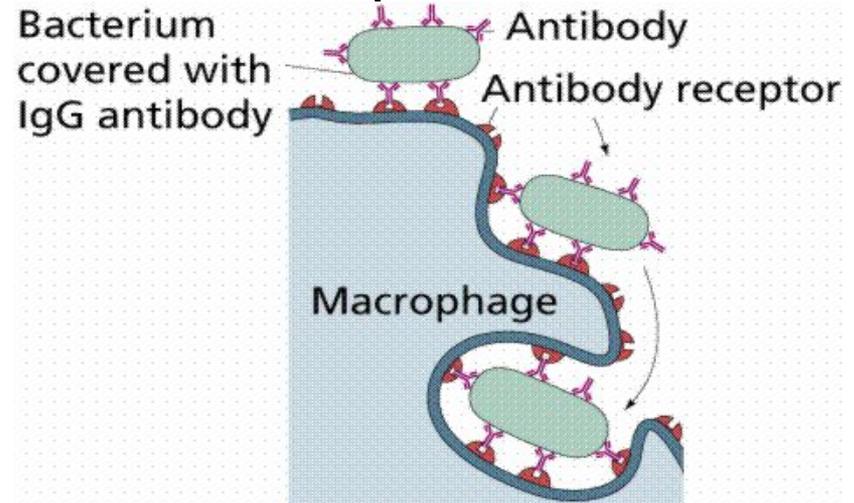
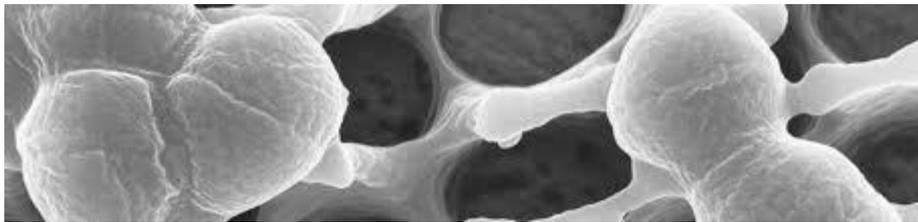
Гонококк в гное
Окраска метиленовым
синим

Контактная киллерная активность миелоидных клеток

- ❑ Миелоидные клетки осуществляют внутриклеточный киллинг-фагоцитоз, внеклеточный – обеспечивают продукты окислительного взрыва, протеазы, кислые гидролазы.
- ❑ Для миелоидных клеток также характерен 3-й тип цитотоксичности – контактный цитолиз
- ❑ Мишень – инфицированные клетки
- ❑ Обязательное условие – установление контакта между клетками, который включает неспецифическую адгезию и рецепторное распознавание.

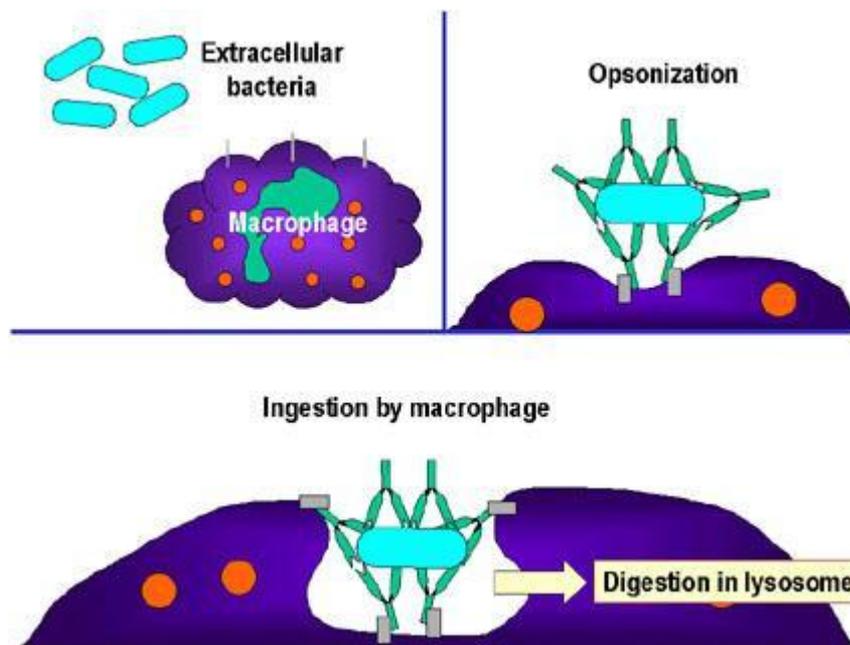
Контактная киллерная активность миелоидных клеток

- ❑ В адгезии участвуют интегрины
- ❑ После формирования контакта в клетку-мишень передается летальный сигнал, приводящий к ее апоптозу
- ❑ Особую роль играют армированные макрофаги – разновидность активированных макрофагов с фиксированными антителами на их поверхности

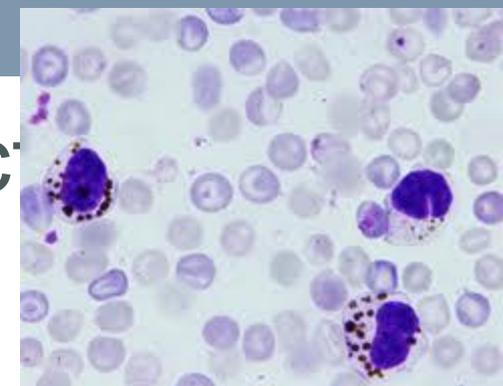


Опсонизация

- явление усиления фагоцитоза в присутствии опсоинов: специфические антитела; C3b –компонента комплемента и др.



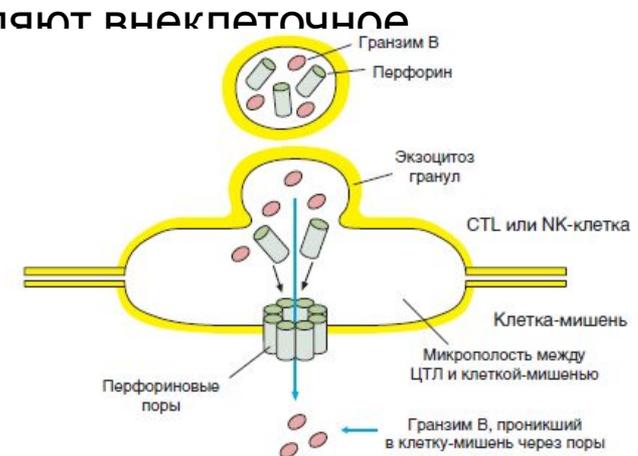
Оценка фагоцитарной активнос



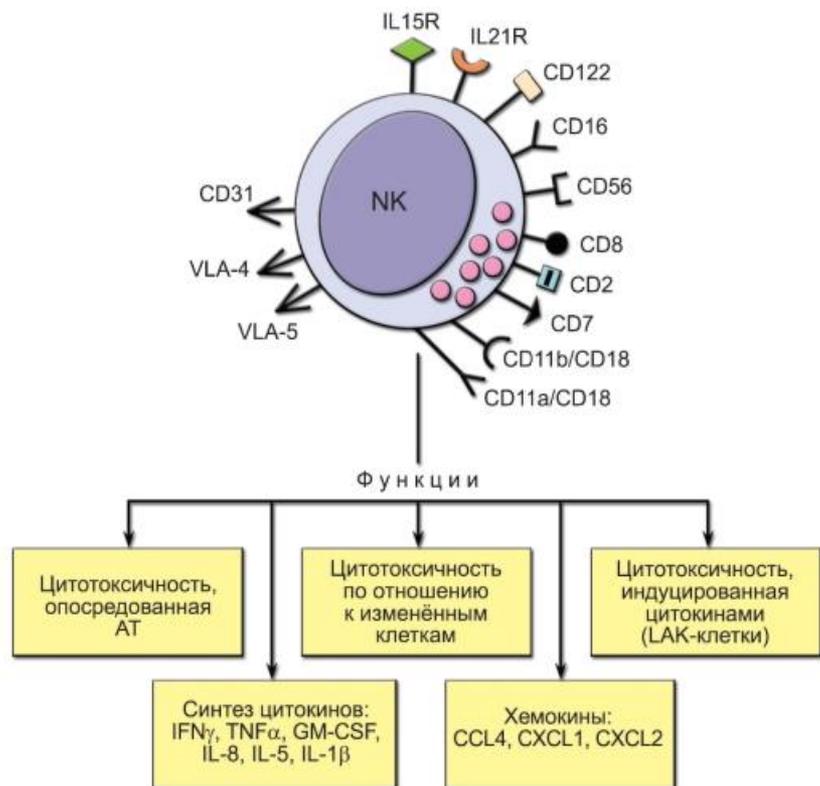
- 1. **Фагоцитарный индекс (ФИ)** — процент клеток, вступивших в фагоцитоз, от общего их числа.
- 2. **Фагоцитарное число (ФЧ)** — среднее число бактерий, находящихся внутриклеточно (частное от деления общего числа поглощенных бактерий на число клеток, вступивших в фагоцитоз).
- Изучение показателей фагоцитоза имеет значение в комплексном анализе диагностики иммунодефицитных состояний: часто рецидивирующие гнойные воспалительные процессы, длительно не заживающие раны, склонность к послеоперационным осложнениям. Помогает в диагностике вторичных иммунодефицитных состояний, вызванных лекарственной терапией.

Нормальные или естественные киллеры (НК-клетки)

- ❑ Нормальные киллеры или НК (от англ. natural killer) - это большие гранулярные лимфоциты
- ❑ У человека составляют примерно 5% лимфоцитов периферической крови, короткоживущие клетки
- ❑ Лишены маркеров Т - и В-лимфоцитов.
- ❑ НК узнают определенные структуры высокомолекулярных гликопротеинов, которые экспрессируются на мембране инфицированных вирусом клеток.
- ❑ Узнавание клетки-мишени и сближение с ней происходит за счет рецепторов НК.
- ❑ В результате НК активируются, и содержимое гранул выбрасывается во внеклеточное пространство.
- ❑ Перфорин, гранзимы и гранулолизин – основные компоненты гранул
- ❑ Главная роль здесь принадлежит перфоруину (цитотоксину), имеющему некоторое структурное сходство с компонентом комплемента С9 (антитела к перфоруину подавляют внеклеточное уничтожение).
- ❑ Перфорин встраивается в мембрану клетки - мишени и образует трансмембранные поры, что приводит к гибели клетки
- ❑ Гранзимы - сериновые протеинкиназы, которые могут функционировать как цитотоксические факторы, но не вполне ясна их роль в НК-зави



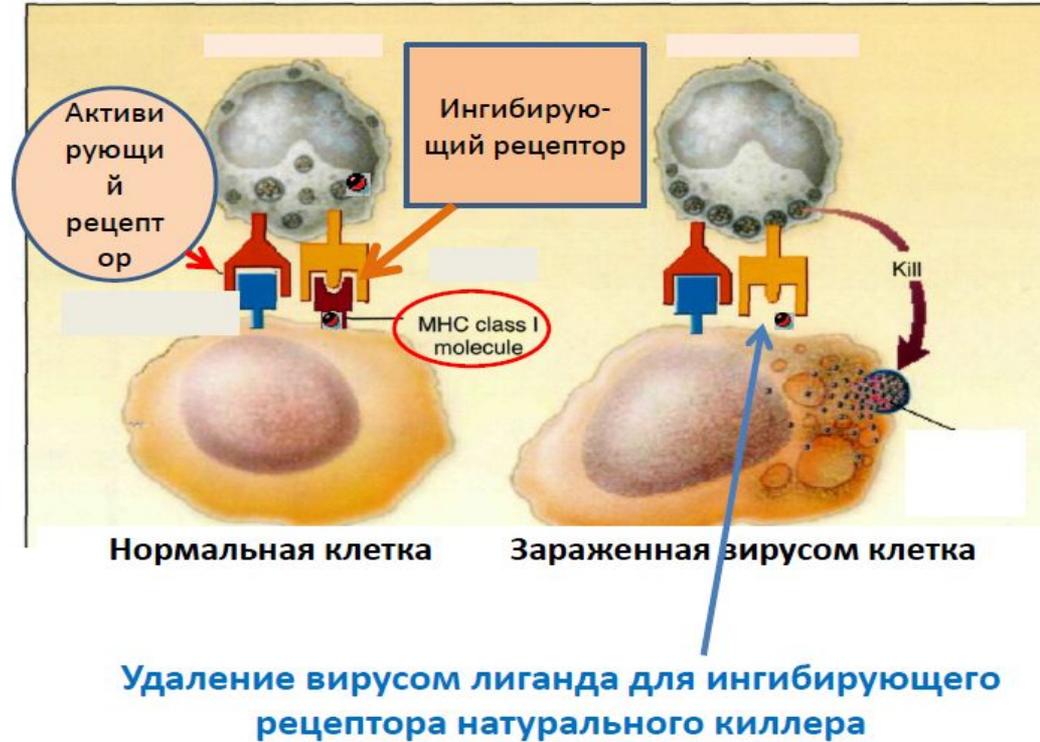
Нормальные киллеры



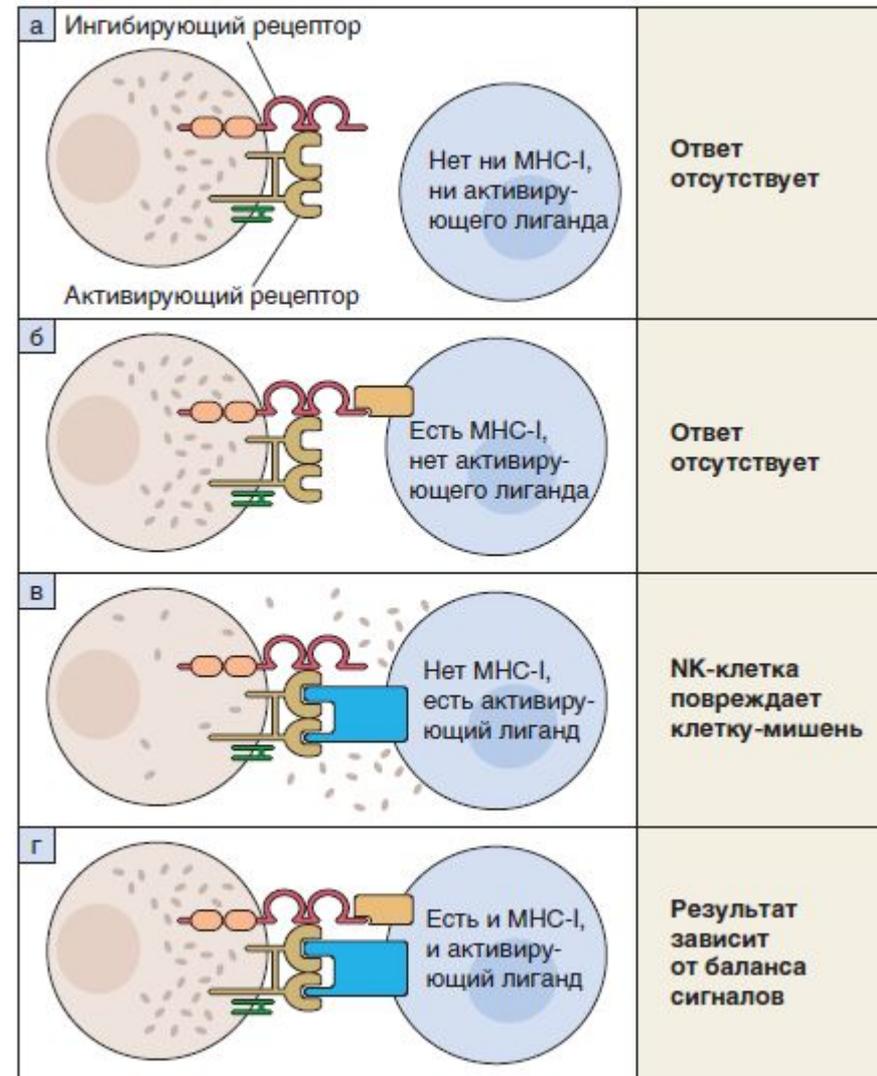
- По эффекторным функциям НК-клетки близки к Т-лимфоцитам: они проявляют цитотоксическую активность в отношении клеток мишеней по тому же перфорин-гранзимовому механизму, что и ЦТЛ ; распознают МНС-I в качестве маркера собственных клеток
- Отличие естественных киллеров от Т-лимфоцитов состоит в том, что у них отсутствует TCR и они распознают комплекс антиген-МНС иным (не вполне ясным) способом.
- НК не формируют клетки иммунной памяти.
- На НК-клетках **человека** есть рецепторы, относящиеся к семейству KIR (*Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors*), способные связывать молекулы МНС-I собственных клеток. Однако эти рецепторы не

Нормальные киллеры (НК-клетки)

- **Активирующие рецепторы** – распознают активирующие лиганды, которые экспрессируются только на трансформированных, инфицированных или подвергшихся стрессорному воздействию клетках



- Основная функция ингибирующих рецепторов – предотвращение контактного цитолиза клеток-мишеней, несущих те же молекулы МНС-I, что и сама НК-клетка
- Гипотеза «*missing self*» (отсутствие своего): НК-клетки распознают и убивают клетки своего организма с пониженной или нарушенной



- экспрессией молекул МНС-I. Например, вирусы герпеса пытаются избежать распознавание Т-клетками, подавляя экспрессию молекул МНС класса I на поверхности инфицированных клеток; однако в этом случае вирус распознают НК-клетки.

Физиологические факторы

- ❑ Кислый pH желудочного сока
- ❑ Кашлевой рефлекс
- ❑ Чихание
- ❑ Работа ресничного эпителия
- ❑ Повышение температуры тела (оптимальная температура для фагоцитоза 38-40°C)
- ❑ Кислый pH мочевыводящих путей
- ❑ Случивание эпителия
- ❑ Микрофлора

Гуморальные факторы сыворотки и других биологических жидкостей:

Лизоцим , бета-лизины	Белки острой фазы
Система комплемента	Нормальные антитела
Дефензины	Молочная и жирные кислоты
Цитокины	Лактоферрин и трансферрин

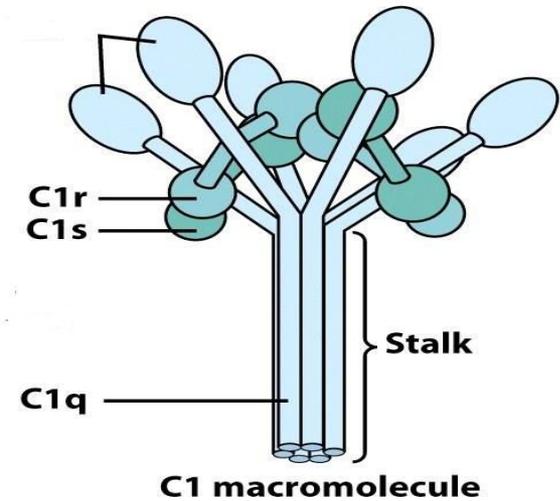
Гуморальные факторы

- **Лизоцим**

- это фермент мурамидаза, расщепляющий бета-1,4-гликозидные связи между аminosахарами пептидогликана (муреина),
- в результате разрушения клеточной стенки бактерии погибают;
- активен в отношении грамположительных бактерий;
- содержится в слизи всех слизистых оболочек (конъюнктивы глаза, ротовой полости, полости носа, носоглотки, влагалища), в грудном молоке, сыворотке крови, тканевых жидкостях (кроме ликвора, мочи, пота);

- **Бета-лизины**

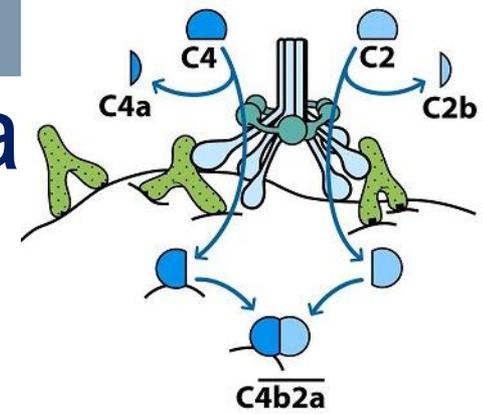
- термостабильная фракция сыворотки;
- сывороточные белки, обладающие бактерицидной активностью к аэробным спорообразующим бактериям, особенно *B. subtilis* и *B. anthracis*.



Система комплемента

- ❑ Комплемент – сложный белковый комплекс сыворотки крови.
- ❑ Система комплемента состоит из более чем 30 белков глобулиновой природы (компонентов, или фракций) - протеаз.
- ❑ Фракции системы комплемента обозначаются по-разному.
 1. Девять – открытых первыми – белков системы комплемента обозначаются буквой С (от английского слова complement) с соответствующей цифрой.
 2. Остальные фракции системы комплемента: фактор В, фактор D, пропердин и ряд регуляторных белков
- ❑ Белки комплемента синтезируются в основном в печени и составляют приблизительно 5 % от всей глобулиновой фракции плазмы крови.

Система комплемента

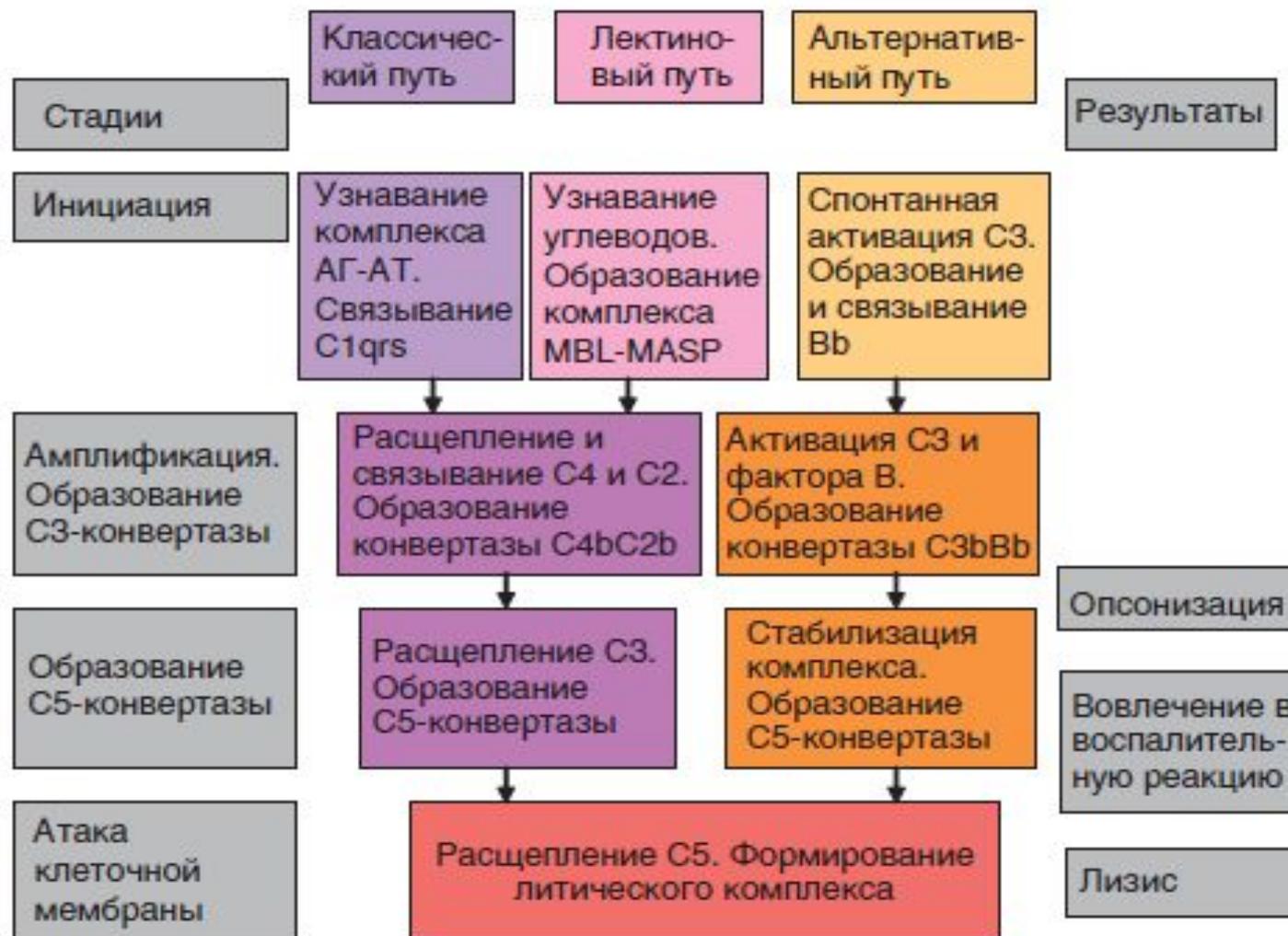


- В сыворотке находится в неактивном состоянии (полностью инактивируется при 56°C)
- Активируется система комплемента за счет каскадного процесса: продукт предыдущей реакции исполняет роль катализатора последующей реакции.
- При активации у первых пяти компонентов происходит расщепление:
- Большинство этих ранних компонентов — проферменты, последовательно активируемые путем протеолиза.
- Когда какой-либо из этих проферментов специфическим образом расщепляется, он становится активным протеолитическим ферментом и расщепляет следующий профермент, и т. д.
- Продукты этого расщепления и обозначаются как активные фракции системы комплемента.
 1. Большой из фрагментов (обозначаемый буквой b), образовавшихся при расщеплении неактивной фракции, остается на поверхности клетки — активация комплемента всегда происходит на поверхности микробной клетки, но не собственных эукариотических клеток. Этот фрагмент приобретает свойства фермента и способность воздействовать на последующий компонент, активируя его.
 2. Меньший фрагмент (обозначается буквой a) является растворимым и «уходит» в жидкую фазу, т.е. в сыворотку крови.

Система комплемента

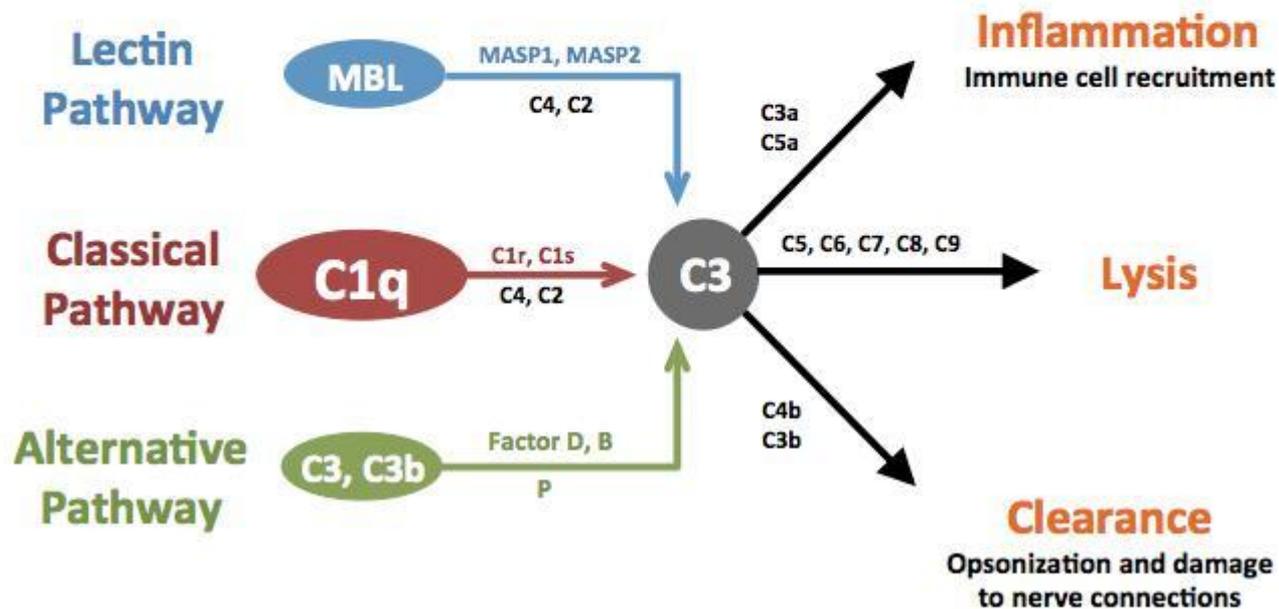
- Центральное место в системе комплемента занимает белок С3.
- В плазме крови постоянно происходит «холостая» активация С3, приводящая к фиксации небольшого числа его молекул на поверхности как «своего», так и «чужого».
- На поверхности собственных клеток регуляторные белки вызывают разрушение связавшихся молекул С3 и подавляют дальнейшую активацию комплемента.
- На чужеродных структурах, лишенных регуляторных белков, напротив, начинается его активация.

Основные этапы активации комплемента и ее результаты

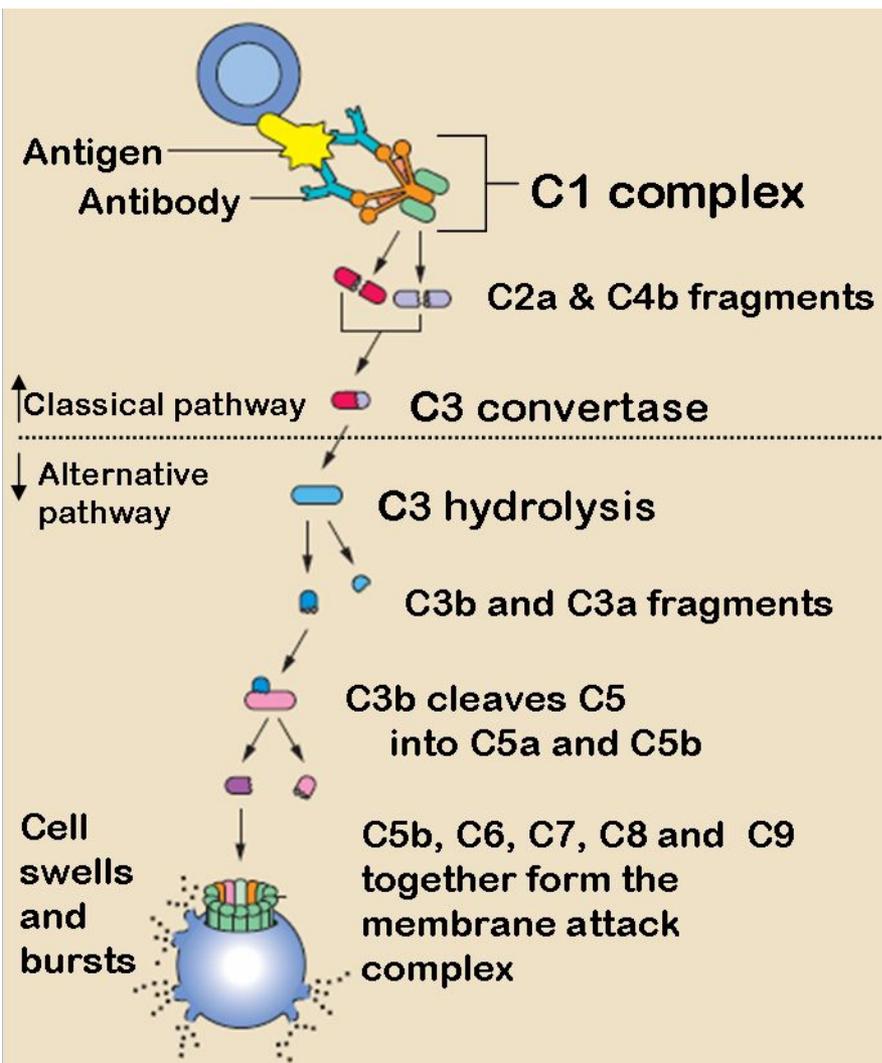


Пути активации комплемента

Three Pathways of the Complement System



Пути активации комплемента



Классический путь активации комплемента является основным, это компонент иммунного ответа.

Лектиновый и альтернативный пути активации – факторы врожденного иммунитета

- Активацию комплемента по классическому пути запускает иммунный комплекс: комплекс антигена с иммуноглобулином (класса G – первых трех подклассов – или M).
- Место антитела может «занять» C-реактивный белок – такой комплекс также активирует комплемент по классическому пути.



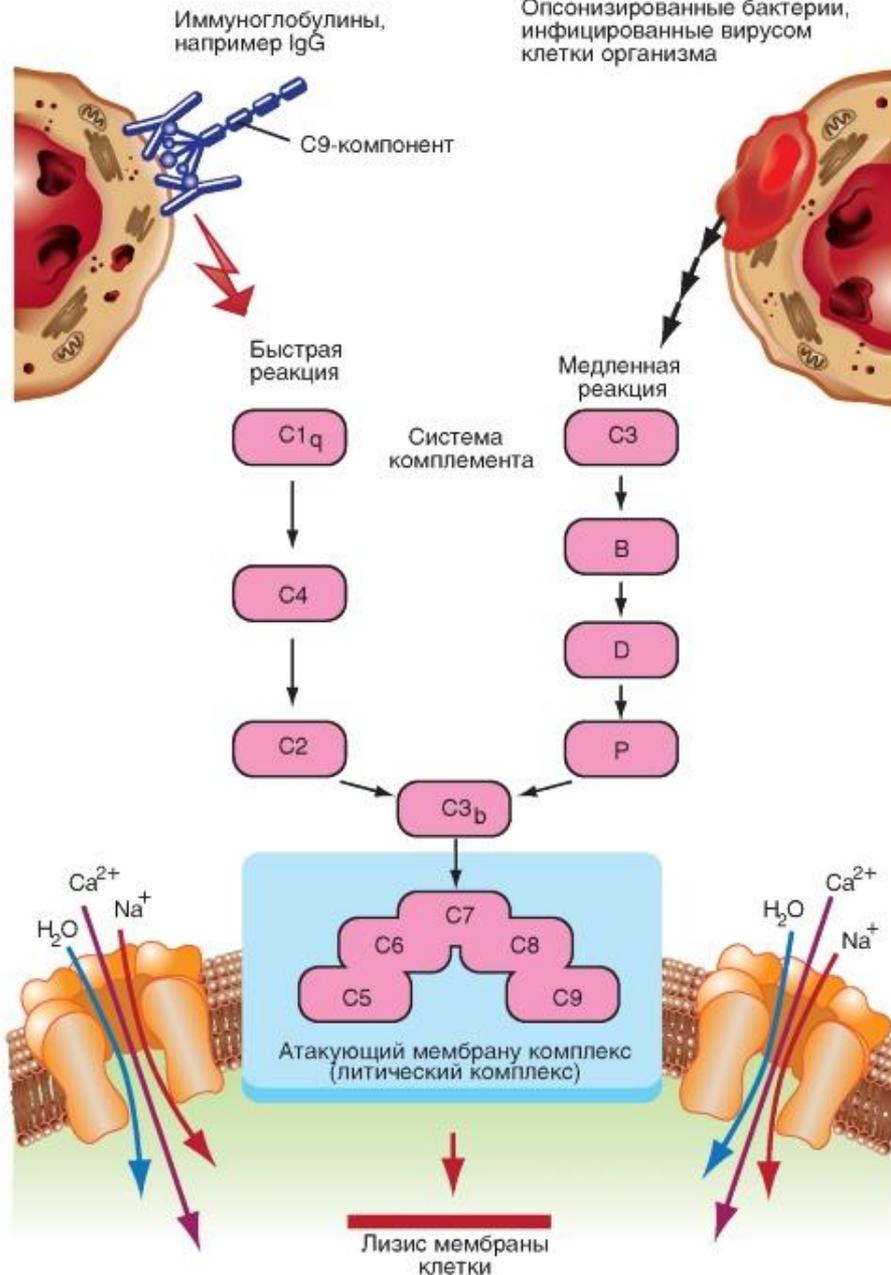
Пути активации комплемента (альтернативный путь)

Альтернативный путь активации комплемента

- ❑ запускается гидролизом C3 прямо на поверхности патогена.
- ❑ в альтернативном пути участвуют факторы В и D. С их помощью происходит образование фермента C3bBb.
- ❑ Стабилизирует его и обеспечивает его длительное функционирование белок P (пропердин).
- ❑ Далее PC3bBb активирует C5, в результате образуется C5-конвертаза и запускается образование мембраноатакующего комплекса.
- ❑ Дальнейшая активация терминальных компонентов комплемента происходит так же, как и по классическому пути активации комплемента.

Классический путь реакции:

Альтернативный путь реакции:



Пути активации

комплемента

(альтернативный

путь) С филогенетической точки зрения этот путь является более древним

- Для активации системы комплемента не требуется образования иммунных комплексов, поэтому не уходит время на продукцию иммуноглобулинов;
- Альтернативный путь не требует участия первых компонентов комплемента — C1, C4 и C2;
- Альтернативный путь срабатывает сразу же после внедрения антигенов и активаторами его могут выступать бактериальные полисахариды, липополисахариды, вирусы, вирусные частицы на поверхности клеточных мембран, опухолевые клетки, паразиты, зимозан (компонент клеточных стенок некоторых грибов), агрегированные IgA,

Классический путь
Комплекс АГ – АТ (IgG, IgM)

Альтернативный путь
липополисахарид, IgA

C1 C4в 2а

Ca⁺⁺ Mg⁺⁺

В (протеиназа, образует комплекс C3вВ)
Р (стабилизатор комплекса C3вВ)
Д (активатор C3вВ в C3вВв)

Иммунное
прилипание,
фагоцитоз

C3

C3в

C3а

C5

C5а

тучная
клетка,
базофил,
тромбоцит

гистамин,
брадикинин,
серотонин,
лейкотриены

Острое
воспаление,
расширение
кровеносных
сосудов,
транссудация

C5в

C6

C7

C8

C9

C5, 6, 7
несвязанный
комплекс

хемотаксис,
фагоцитоз,
активация
лизосом

Мембраноатакующий комплекс

Лизис
мембраны

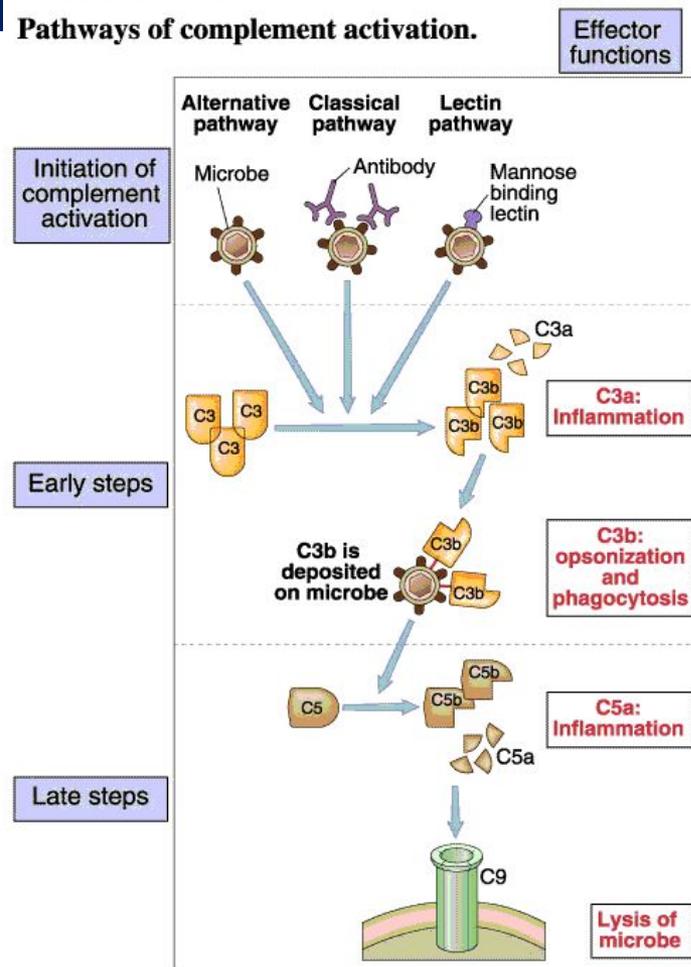
МАК

Пути активации комплемента

(ЛЕКТИНОВЫЙ ПУТЬ)

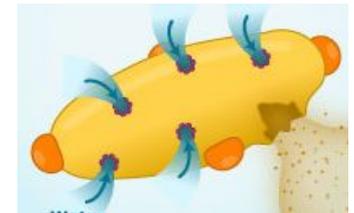
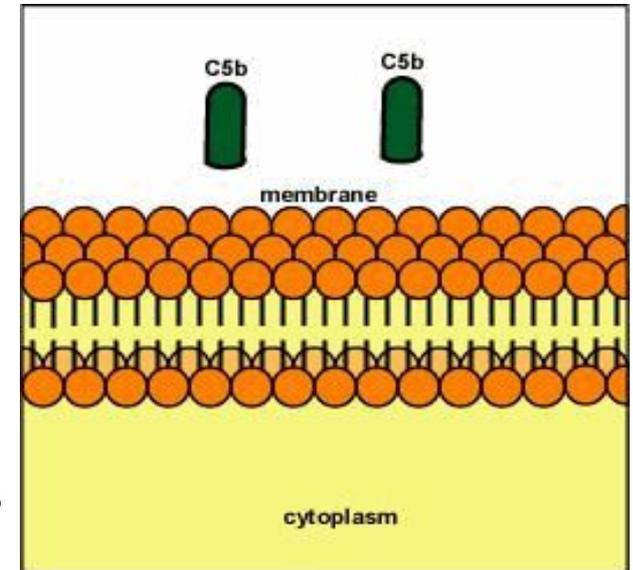
- ❑ В сыворотке крови присутствует сложный белок - манноза-связывающий лектин (MBL), который связывается с полисахаридами в присутствии ионов кальция; специфичен к остаткам маннозы и N-ацетилглюкозамина.
- ❑ Активизирующаяся в результате этого процесса МВЛ-ассоциированная сериновая протеаза действует аналогично С1-эстеразе классического пути, по которому, собственно, и развиваются дальнейшие события, заканчивающиеся формированием МАК

Pathways of complement activation.



Мембраноатакующий комплекс (МАК)

- Биологические эффекты активации системы комплемента:
- **Цитотоксическая, или литическая функция.** В конечной стадии активации системы комплемента образуется мембраноатакующий комплекс (МАК) из поздних компонентов комплемента, который атакует мембрану бактериальной или любой другой клетки и разрушает её.



Биологические эффекты активации системы комплемента

- **Опсонизирующая функция.** Сразу вслед за активацией системы комплемента образуются опсонизирующие компоненты, которые покрывают патогенные организмы или иммунные комплексы, привлекая фагоциты. Наличие на поверхности фагоцитирующих клеток рецептора к **C3b** усиливает их прикрепление к опсонизированным бактериям и активирует процесс поглощения. Такое более тесное прикрепление C3b-связанных клеток или иммунных комплексов к фагоцитирующим клеткам получило название *феномена иммунного прикрепления*.

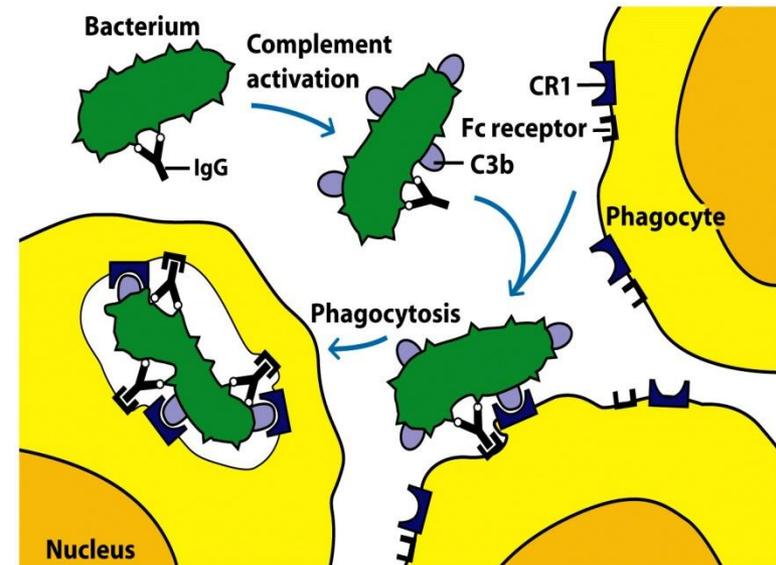


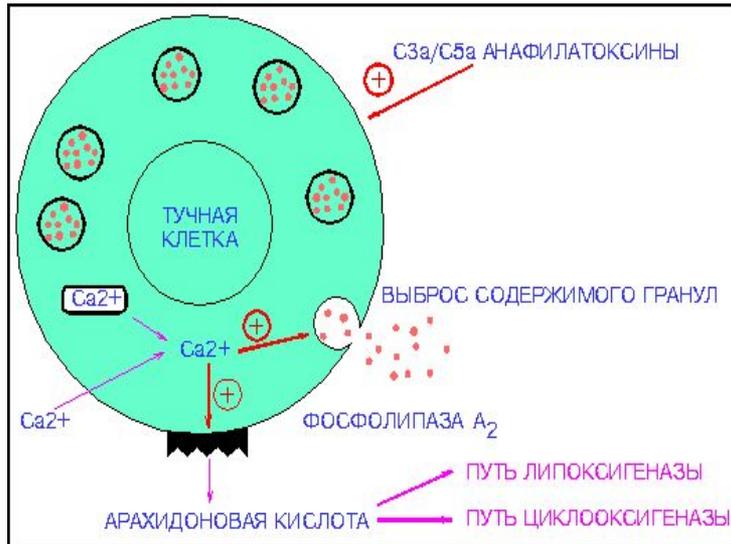
Figure 7-13a
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Биологические эффекты активации системы

комплемента

- **Солюбилизация** (то есть растворение) иммунных комплексов (молекулой C3b). При недостаточности компонента развивается иммунокомплексная патология (СКВ-подобные состояния). [СКВ = системная красная волчанка]
- **Участие в воспалительных реакциях.** Биологически активные компоненты, которые образуются при расщеплении **C3** и **C5**, приводят к высвобождению вазоактивных аминов, таких как гистамин. В свою очередь это сопровождается расслаблением гладкой мускулатуры и сокращением клеток эндотелия капилляров, усилением сосудистой проницаемости.
- Фрагмент **C5a** и другие продукты активации компонента содействуют хемотаксису, агрегации и дегрануляции нейтрофилов и образованию свободных радикалов кислорода
- Функции **C3a**: хемоаттрактант (вызывает миграцию нейтрофилов);
 - Индуцирует прикрепление нейтрофилов к эндотелию сосудов и друг к другу;
 - активирует нейтрофилы, вызывая в них развитие респираторного взрыва и дегрануляцию;
- Фактор C3e, образующийся при расщеплении фактора C3b, обладает

Биологические эффекты активации системы комплемента



- Активные фракции комплемента **C3a** и **C5a** называются **анафилотоксинами**, так как участвуют, помимо прочего, в аллергической реакции, называемой анафилаксия. Наиболее сильным анафилотоксином является C5a.

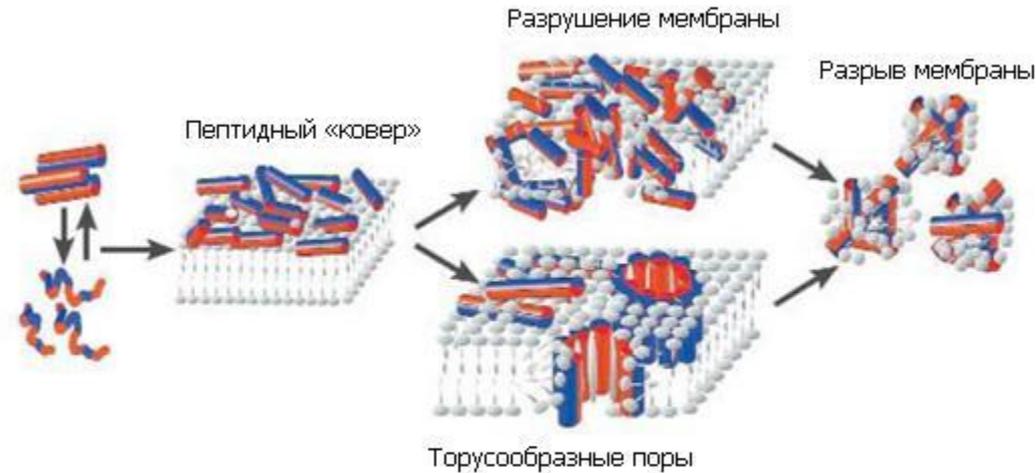
- 1. Действие их на тучные клетки вызывает дегрануляцию последних.
 - 2. Анафилотоксины действуют также на гладкие мышцы, вызывая их сокращение.
 - 3. Действуют они и на стенку сосуда: вызывают активацию эндотелия и повышение его проницаемости, что создает условия для экстравазации из сосудистого русла жидкости и клеток крови в ходе развития воспалительной реакции.
- Б. Кроме того, анафилотоксины являются иммуномодуляторами, т. е. они выступают в роли регуляторов иммунного ответа.

Механизм действия дефензинов

Гуморальные ф

• Дефензины

- семейство низкомолекулярных белков – пептидов. У человека идентифицировано α - и β -подсемейство дефензинов
- синтезируются эпителиальными клетками слизистых оболочек респираторного, урогенитального и пищеварительного тракта, где отсутствуют гранулы, сберегающие пептиды.
- способны уничтожать микроорганизмы, стимулировать фагоцитоз, подвижность и накопление нейтрофилов, регулировать активацию системы комплемента



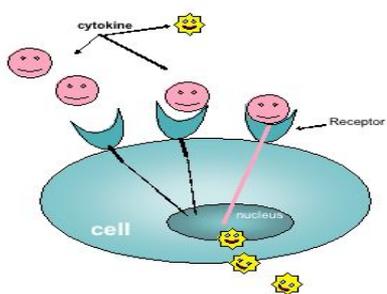
Механизм действия антимикробных пептидов типа дефензинов

Имеющие положительный заряд молекулы дефензинов аккумулируются на поверхности мембраны бактерии, формируя своеобразный пептидный ковер: поверхность бактерии как бы покрыта молекулами пептидов. Вследствие этого в мембране бактерий образуются ионные каналы, трансмембранные поры, и она начинает полностью разрываться на куски.

Дефензины и их роль в процессе воспаления и фагоцитоза



- а - источники дефензинов; б - эффекты дефензинов.
- Обозначения: МН - моноциты



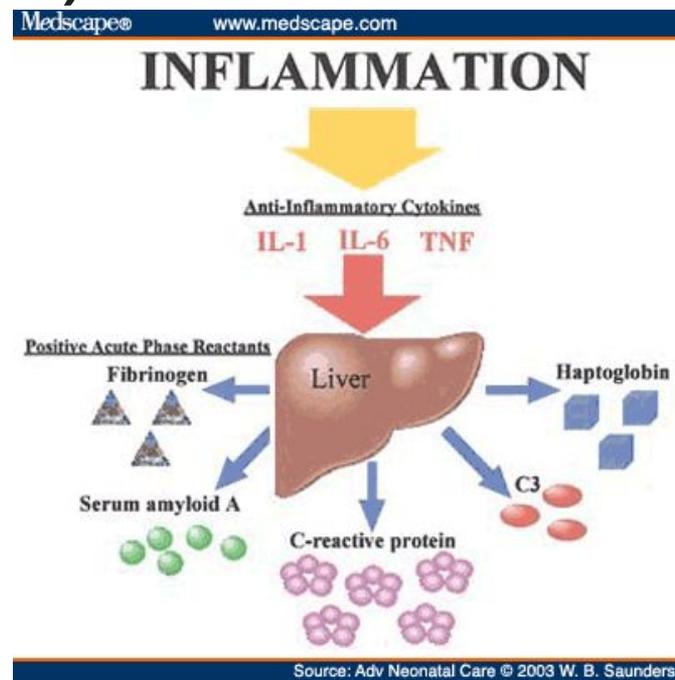
Гуморальные факторы

- **Цитокины**

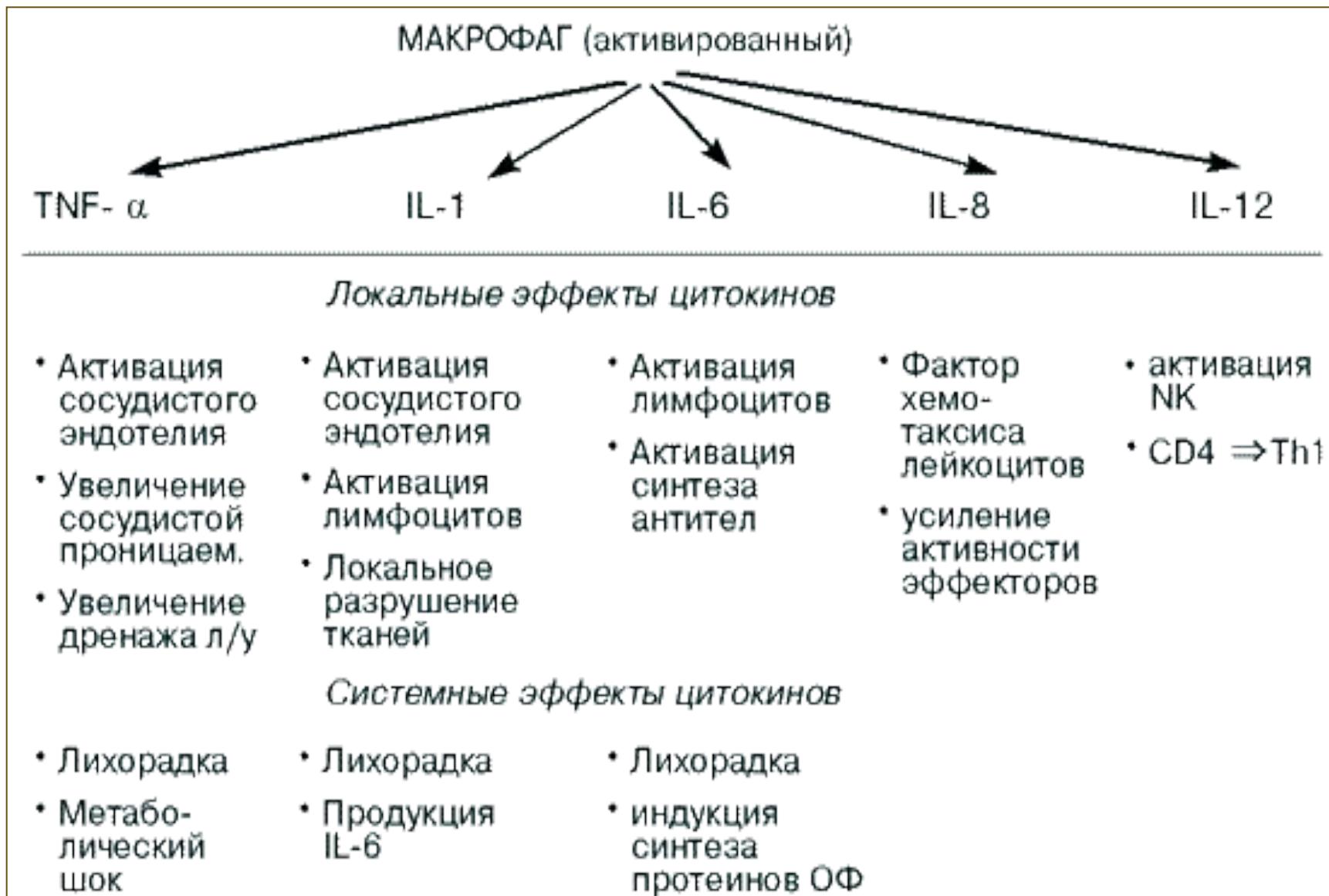
- это небольшие белки, действующие аутокринно (т.е. на клетку, которая их продуцирует) или паракринно (на клетки, расположенные вблизи);
- образование и высвобождение этих высокоактивных молекул происходит кратковременно и жестко регулируется;
- синтезируются и секретируются клетками иммунной системы и другими типами клеток;
- управляют *развитием и гомеостазом иммунной системы*, осуществляют контроль за *ростом и дифференцировкой клеток крови* (системой гемопозеза) и некоторых других и принимают участие в *неспецифических защитных реакциях организма*
- принимают участие в регуляции роста, дифференцировки и продолжительности жизни клеток, а также в управлении апоптозом
- включают *интерлейкины [ИЛ (IL)], лимфокины, монокины, хемокины, интерфероны [Иф (IFN)], колонийстимулирующие факторы [КСФ (CSF)]*.

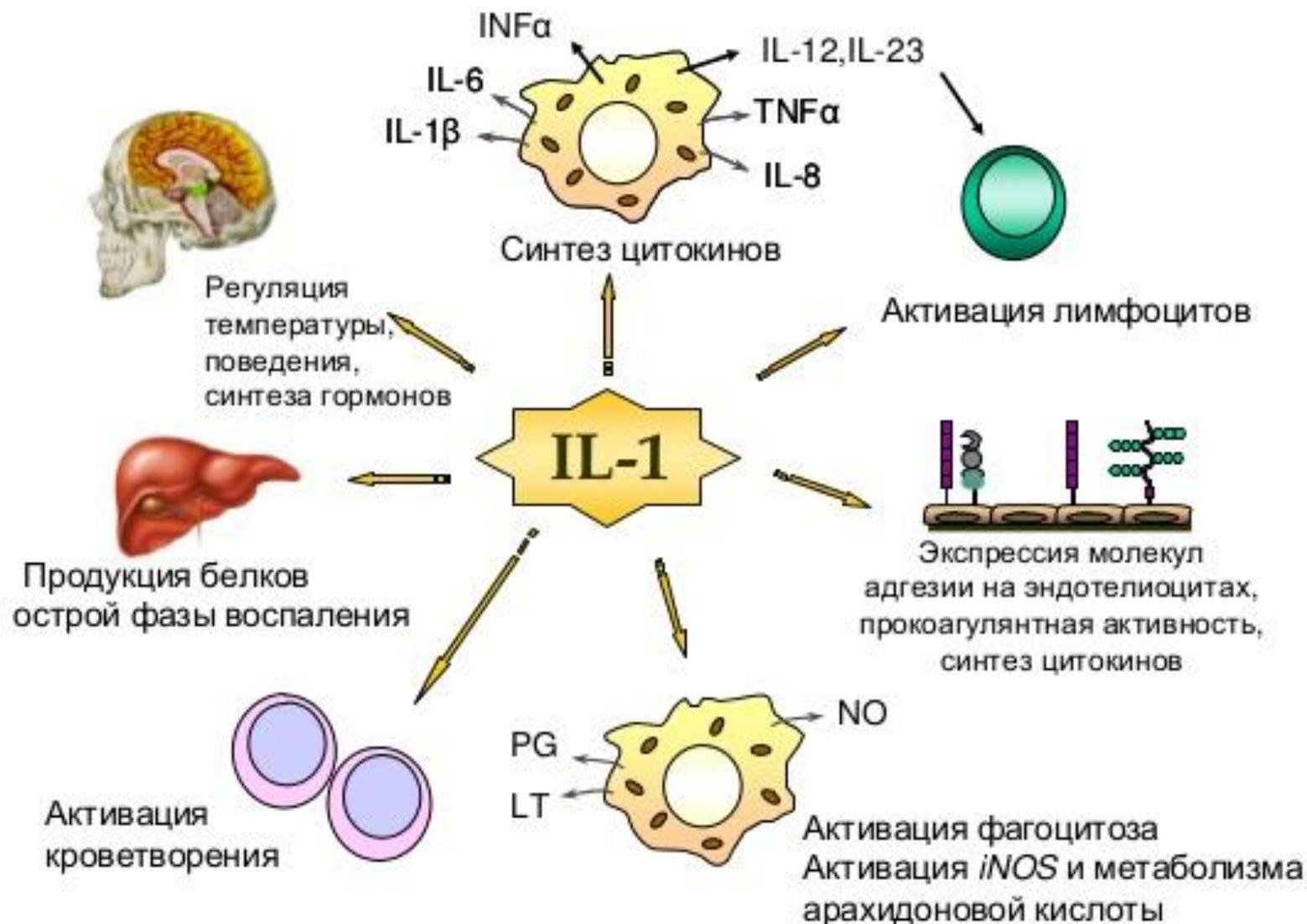
Цитокины(продолжение)

- ИЛ-1 и ФНО альфа и ФНО альфа . Эти цитокины способствуют активации фагоцитов, их миграции в место воспаления, а также высвобождению медиаторов воспаления
- Хемокины (хемотаксические цитокины) - важный класс провоспалительных цитокинов, необходимых для активации нейтрофилов и моноцитов и привлечения этих клеток в очаг воспаления; инициируют локальное воспаление в результате вовлечения инфламаторных (воспалительных) клеток в процесс хемотаксиса, а далее в процесс активации их функции.



Цитокины(продолжение)





Цитокины: интерфероны

Интерфероны

- *полипептиды, вырабатывающиеся и накапливающиеся во всех ядродержащих клетках крови и эпителиальных клетках слизистых оболочек*
- являются цитокинами с широким спектром биологических активностей:
- противовирусное действие, ингибирование гемопоэза; модуляция иммунного и воспалительного ответов, регуляция пролиферации и дифференцировки клеток и т.д.
- При вирусной инфекции клетки синтезируют интерферон и секретируют его в межклеточное пространство, где он связывается со специфическими рецепторами соседних незараженных клеток.
- Связанный интерферон оказывает противовирусное действие.
- Конечный результат состоит из образования барьера из устойчивых к вирусу неинфицированных клеток вокруг очага инфекции, чтобы ограничить ее распространение.

Интерферон: семейство

молекул

- В организме человека существует около 20 видов интерферонов.
- Для удобства изучения интерфероны разделили на 3 группы по их молекулярному действию в зависимости от того, на какие рецепторы воздействует и какие механизмы запускает данный интерферон.

Тип	Название	Главный естественный источник синтеза
I	Интерферон Альфа (α)	Лейкоциты
	Интерферон Бета (β)	Фибробласты
	Интерферон Омега (ω)	Лейкоциты
II	Интерферон Гамма (γ)	Т-клетки, НК-клетки
III	Интерферон Лямбда (λ)	Лейкоциты

Цитокины: интерфероны

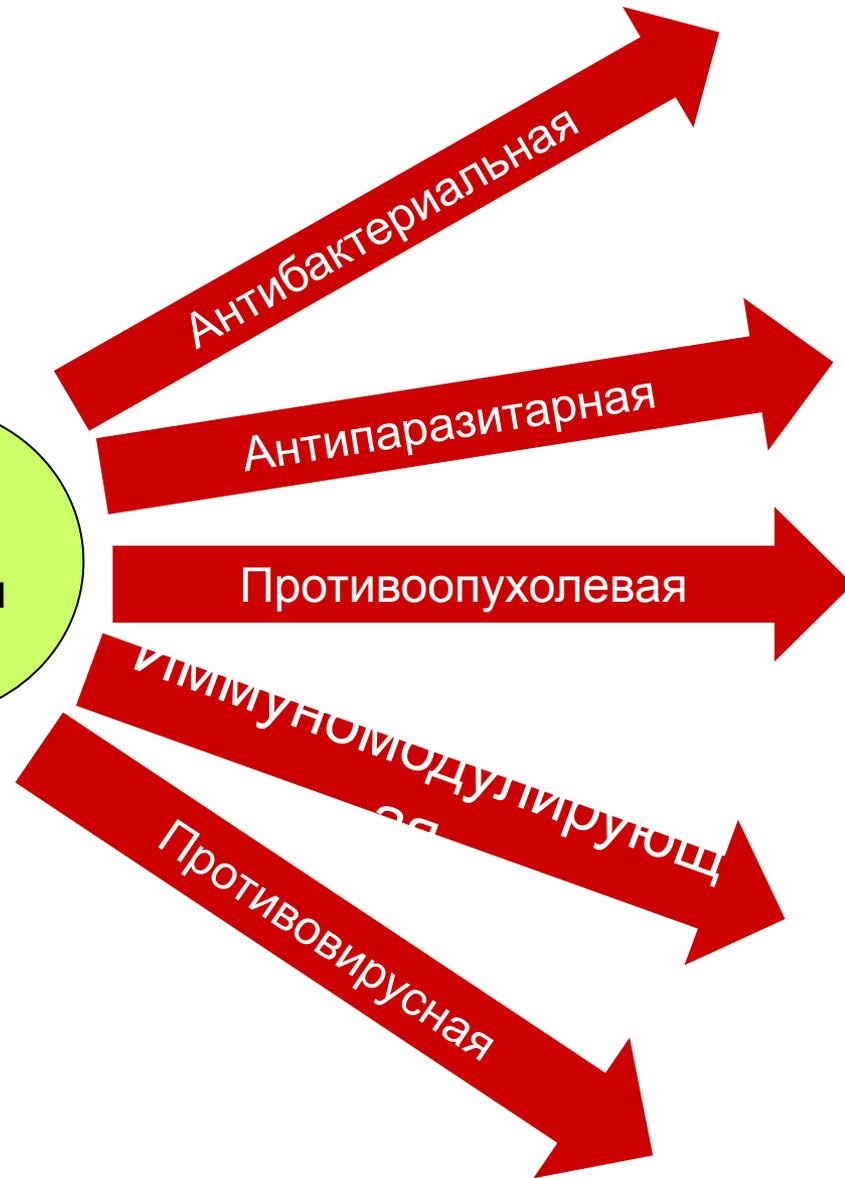
- В зависимости от типа клеток-продуцентов все интерфероны можно разделить на:
 - α -интерфероны
 - β -интерфероны
 - γ -интерфероны

Основные эффекты интерферонов.	α -интерфероны	β -интерфероны	γ -интерфероны
Противоопухолевое действие	сильное	сильное	умеренное
Противовирусная активность	сильная	сильная	слабая
Иммуномодулирующая активность	умеренная	умеренная	сильная
Индукторы	вирусы	вирусы	антигены
Основные клетки-продуценты	МФ	Эпителий, фибробласты	Т-лф, НК

интерферонов

разных типов, в т.ч.
для ИФН- α и ИФН- γ ,
характерны
общие виды активности

По существующим представлениям, ИФН- α обладает преимущественно противовирусным действием (хотя используются также его иммуномодулирующие свойства), а **ИФН- γ** имеет выраженную противоопухолевую и иммуномодулирующую активность (наряду с противовирусным действием).



Механизмы, обеспечивающие клинически важные функции интерферона

Иммуномодулирующая функция

1. Активация макрофагов и НК клеток
2. Активация Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов
3. Усиление экспрессии рецепторов (FeR, ConAR, цитокинов, гормонов)
4. Усиление экспрессии антигенов (HLA 1, 2, B2 микроглобулин, раковый эмбриональный антиген)
5. Индукция иммунорегуляторных белков в Т-лимфоцитах

Противовирусная функция

1. Блокирование проникновения вируса
2. Блокирование «раздевания» вируса
3. Подавление синтеза мРНК
4. Подавление синтеза белков
5. Активация апоптоза инфицированных клеток

Противоопухолевая функция

1. Антипролиферативная
2. Прямой цитолиз
3. Подавление ангиогенеза в опухолевой ткани
4. Подавление подвижности клеток (фибронектин-цитоскелет)
5. Антитоксическая (цитохром р450)
6. Регуляция дифференцировки
7. Подавление экспрессии онкогенов
8. Активация генов-супрессоров опухолевого роста
9. Антимутагенная
10. Усиление индукции апоптоза

Белки острой фазы

- В ответ на инфекцию или повреждение тканей резко увеличивается концентрация некоторых белков плазмы крови, имеющих общее название "белки острой фазы".
- К острофазным белкам относятся:
 - С-реактивный белок (СРБ)
 - Сывороточный амилоидный А-белок
 - Фибриноген
 - С3 и С4 компоненты комплемента
 - Эндотоксин (ЛПС)-связывающий белок
 - Маннозосвязывающий белок
 - Фактор В сыворотки крови
 - Протромбин и другие
- Общей характеристикой белков данной группы является их выраженная опсонизирующая, антипротеолитическая и бактериостатическая активность, а также способность к связыванию свободных радикалов, усилению коагуляции крови и активации системы комплемента.
- ОФБ продуцируются, главным образом, активированными гепатоцитами (ИЛ6), а также моноцитами/макрофагами, фибробластами и другими типами клеток

Положительные и отрицательные реактанты острой фазы

Группа белков	Положительные реактанты острой фазы	Отрицательные реактанты острой фазы
Пентраксины	С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, пентраксин 3	Нет
Транспортные белки	Маннозасвязывающий белок, гаптоглобин, гемопексин, церулоплазмин, орозо-мукоид, преальбумин, липокалины	Трансферрин, ретинолсвязывающий белок
Протеазы	Трипсиноген, эластаза, катепсины, гранзимы, триптазы, химазы, металло-протеиназы	Нет
Ингибиторы протеаз	α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин, α_1 -антихимотрипсин	Нет
Компоненты комплемента	С1-ингибитор, компоненты С2, С3, С4, фактор В	Пропердин
Факторы свертывания крови	Фибриноген, протромбин, фактор VIII, плазминоген	Фактор XII
Прочие белки	Ангиотензиноген, фибронектин, про-кальцитонин, тенасцин С, ЛПС-связывающий белок	Альбумин, липопротеиды низкой и очень низкой плотности

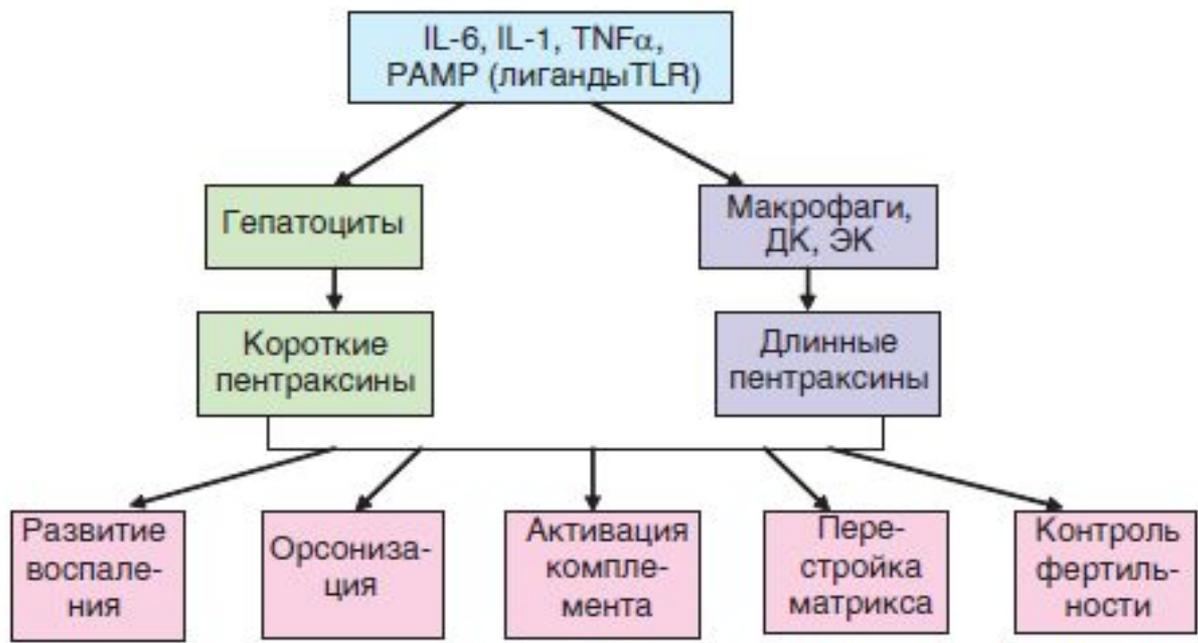


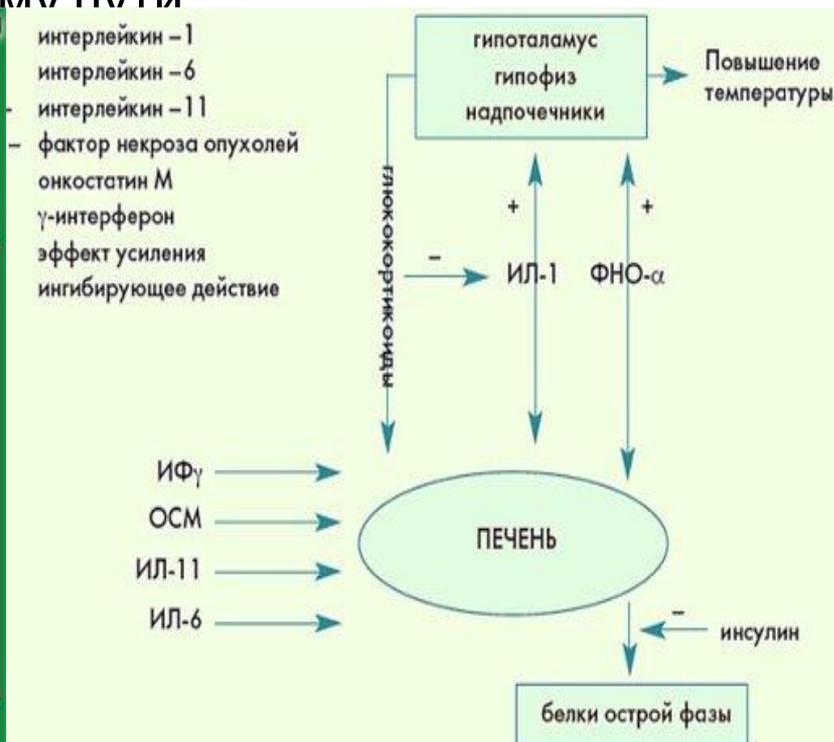
Рис. 2.44. Происхождение и функции пентраксинов: ДК – дендритные клетки; ЭК – эндотелиальные клетки; PAMP – патогенассоциированные молекулярные паттерны («образы патогенности»)

Белки острой фазы

- **С-реактивный белок (СРБ).** Является важным фактором регуляции воспалительных процессов и антимикробной защиты организма.
- СРБ способен связываться с большим числом микроорганизмов и макромолекул.
- Связывание СРБ с бактериями приводит к разбуханию их капсулы и агглютинации микробов, к фиксации и активации комплемента.
- Связывание СРБ с детритом клеток активирует фагоцитоз.
- Введение СРБ животным увеличивает их выживаемость при экспериментальном микробном заражении и повышает их противоопухолевую резистентность.
- Взаимодействие СРБ с иммунокомпетентными клетками способно приводить к изменению их метаболизма и функциональной активности.

Белки острой фазы

- **Сывороточный амилоидный А компонент (СААК).** Макромолекулы, характеризующиеся высокой гетерогенностью.
- Полагают, что СААК участвуют в элиминации липидов микробного происхождения и токсинов, комплексированных с липопротеинами.
- **Маннозосвязывающий белок (МСБ)** выполняет две функции: выступает как опсонин (подготавливает фагоцитоз) и активирует систему комплемента по пектиновому пути



Основные семейства интерлейкинов

Семейство	Цитокины	Биологические функции
Факторы гемопоэтических клеток	SCF, Flt3-L, IL-3, эритропоэтин, тромбопоэтин, GM-CSF, G-CSF, M-CSF,	Поддержание жизнеспособности и пролиферации кроветворных клеток
Интерфероны I и III типов	IFN α , IFN β , IFN δ , IFN κ , IFN τ , IFN ω , IFN λ (IL-28, IL-29)	Противовирусная, антипролиферативная, иммунорегуляторная активность
Семейство IL-1	IL-1 (F1-F11): IL-1 α , IL-1 β , raIL-1, IL-18, IL-33	Провоспалительная активность, участие в развитии иммунного ответа
Семейство фактора некроза опухолей	TNF α , Lt α , LT β , а также мембранные молекулы (см. табл. 2.31)	Провоспалительная активность, медиаторы межклеточных взаимодействий, индукция апоптоза, участие в морфогенезе
Семейство IL-6	IL-6, IL-11, IL-31, OSM, LIF	Провоспалительное и иммунорегуляторное действие
Хемокины	Группы: CC, CXC, CX3C, C	Хемотаксис и активация клеток иммунной системы
Семейство TGF	TGF α , TGF β , морфогенетические факторы	Регуляция воспаления, ангиогенеза, морфогенетических процессов
Семейство IL-10	IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26	Иммunosuppressивное действие
Семейство IL-12	IL-12, IL-23, IL-27	Определение направления иммунного ответа путем выбора пути дифференцировки Т-хелперов
Th1-цитокнины	IFN γ , IL-2, IL-21	Индукция Т-клеточного ответа воспалительного типа
Th2-цитокнины	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13	Индукция гуморального и антипаразитарного иммунного ответа
Семейство IL-17	IL-17A-F	Медиаторы хронического воспаления. Привлекают нейтрофилы

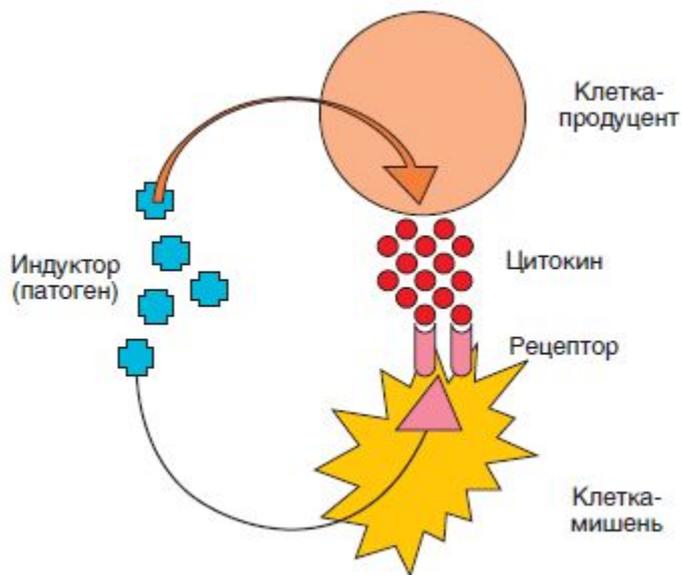


Рис. 2.53. Иллюстрация скоординированной индукции выработки цитокинов и экспрессии их рецепторов под влиянием одного и того же индуктора

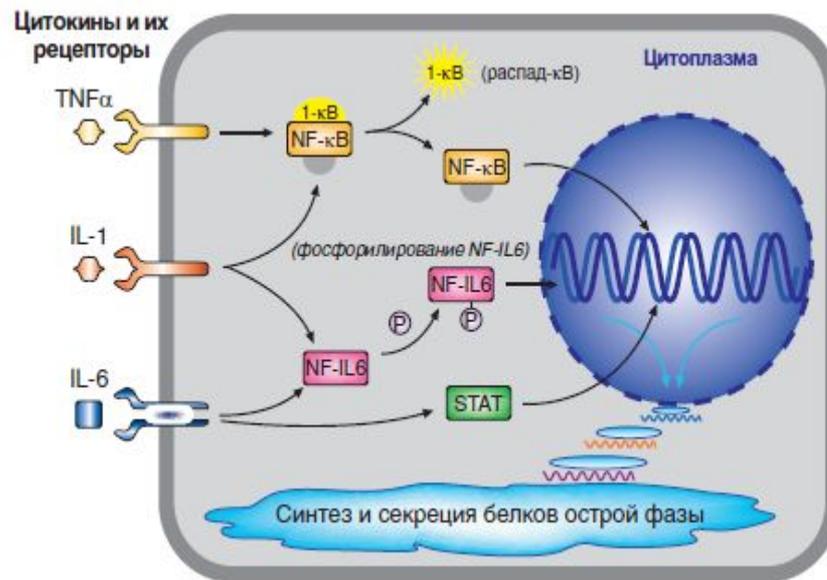
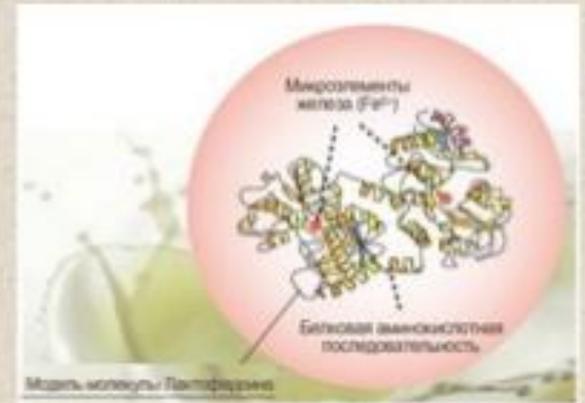


Рис. 2.55. Внутриклеточная передача сигнала, запускаемая провоспалительными цитокинами и механизмы активации провоспалительных генов

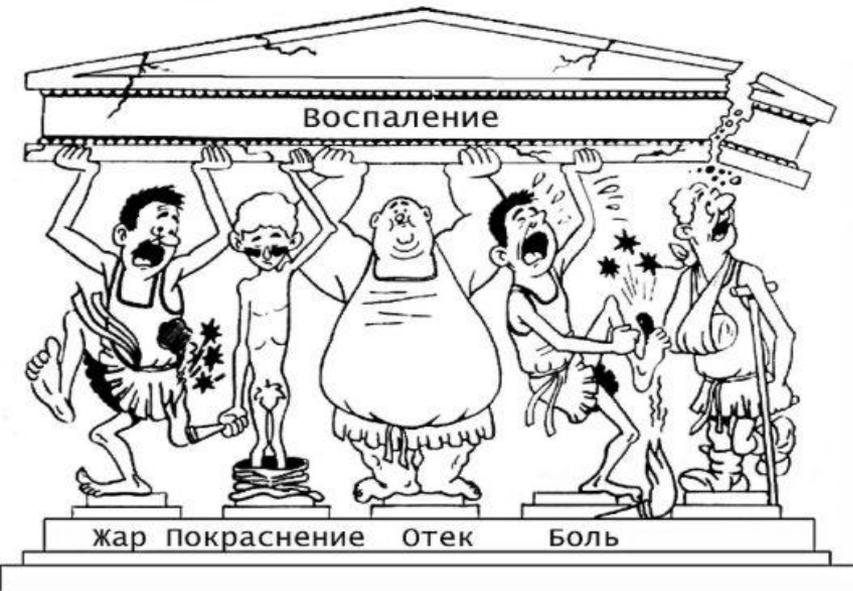
Нормальные антитела

- Антитела, появление которых не связано с иммунизацией или инфекцией называют нормальными.
- То есть, сыворотка крови может содержать иммуноглобулины даже по отношению к антигенам, о которых заведомо известно, что они никогда не поступали в данный организм.
- Происхождение:
 - ❖ нормальные антитела появляются в результате так называемой неприметной иммунизации возбудителями или антигенами, поступающими с пищей,
 - ❖ результат неспецифической активации антиген-реактивных клеток цитокинами или другими стимуляторами, формируемыми в ходе иммунного ответа на другие антигены.
 - ❖ результат генетически обусловленного механизма (клонально-селекционная теория Бернета)
 - ❖ Результат стимуляции иммунной системой микроорганизмами из состава нормальной микрофлоры
- обычно определяются в низких титрах, однако их иммунологическая роль довольно выражена, особенно по отношению к инфекционным агентам.
- Нормальные антитела способствуют индукции первичного иммунного ответа, участвуя в представлении антигена антигенреактивным клеткам, и усиливают фагоцитоз, направляя действие фагоцитов на микробные и другие клетки, к которым присоединились антитела (опсонизация)

Лактоферрин – железосвязывающий и антибактериальный белок



- Лактоферрин - гликопротеин, связывает ионы железа, необходимые для развития бактерий, и осуществляет тем самым антибактериальное действие.
- Способен напрямую взаимодействовать с липополисахаридами мембраны *Escherichia coli* и вызывать их гибель.
- Лактоферрин играет большую роль в поддержании иммунитета полости рта новорожденных.



Любое воспаление включает 3 основных компонента:

- альтерацию - повреждение клеток и тканей;
- расстройство микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией;
- пролиферацию - размножение клеток и восстановление целостности ткани.

Воспаление

- **Воспаление** (*inflammatio*, от лат. *in-flammare* - воспламенить) - сформировавшаяся в процессе эволюции реакция организма на местное повреждение, характеризующаяся явлениями альтерации, расстройств микроциркуляции (с экссудацией и эмиграцией) и пролиферации, направленными на локализацию, уничтожение и удаление повреждающего агента, а также на восстановление (или замещение) поврежденных им тканей

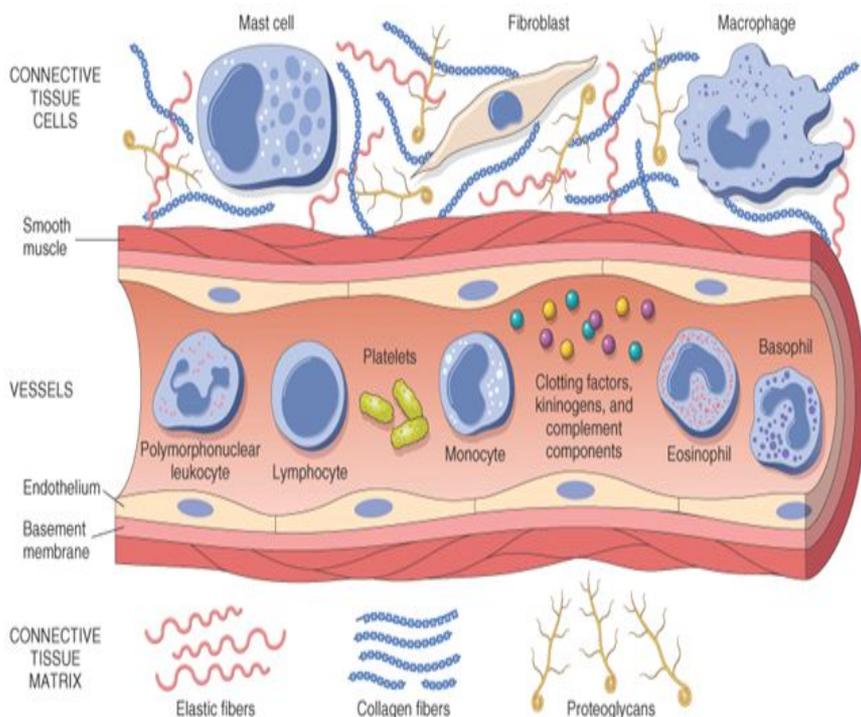
Воспаление



Рис. 1. Патогенез воспалительного процесса

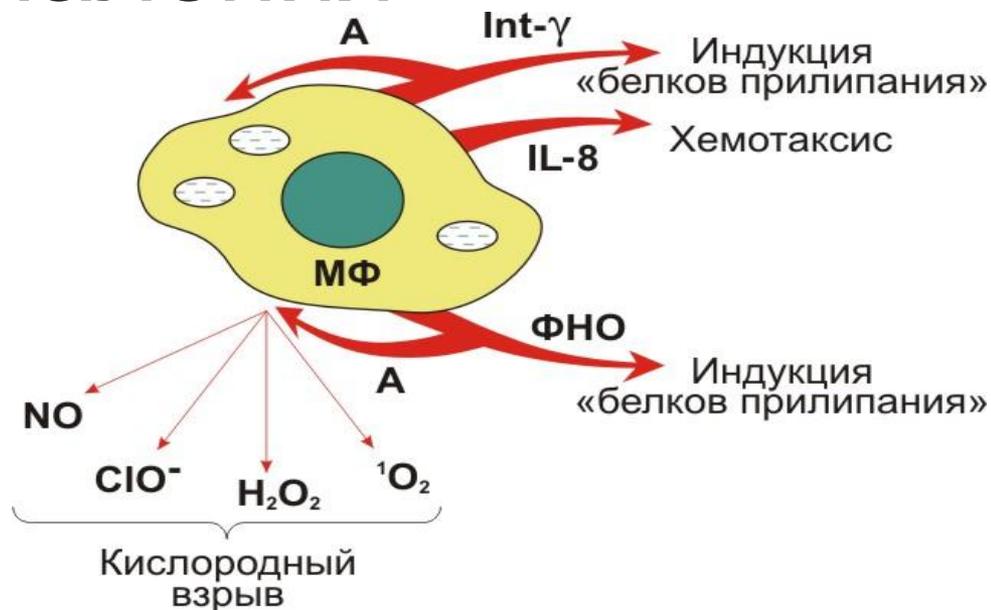
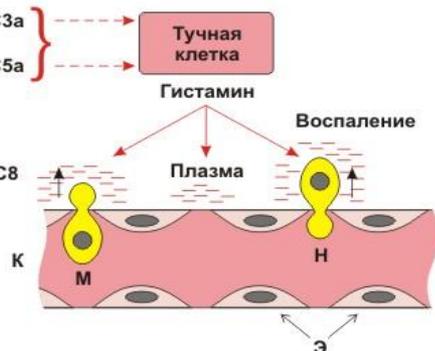
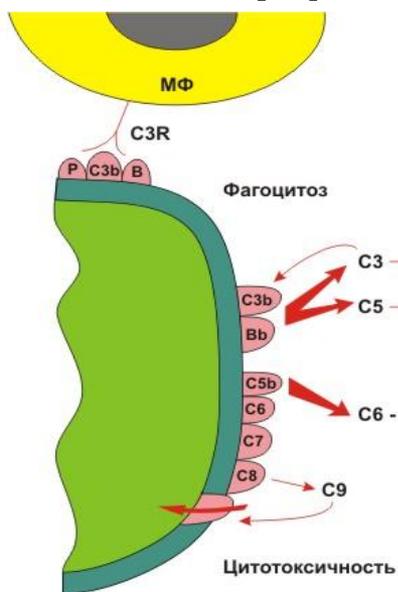
Воспаление

- Клеточные компоненты воспаления



- Медиаторы (посредники) воспаления - биологически активные вещества, реализующие возникновение и поддержку различных воспалительных явлений, например повышение сосудистой проницаемости, эмиграцию и т.д.
- При нормальной жизнедеятельности эти же вещества в физиологических концентрациях ответственны за регуляцию функций клеток или тканей.
- При воспалении, высвобождаясь в больших количествах, они приобретают новое качество - медиаторов воспаления.
- Практически все медиаторы являются и модуляторами воспаления, т.е. способны усиливать или ослаблять выраженность воспалительных явлений.
- Медиаторное звено является основным в патогенезе воспаления. Оно координирует взаимодействие множества клеток - эффекторов воспаления, смену клеточных фаз в

Медиаторы воспаления



Путь активации комплемента в воспалении

Активированный макрофаг – медиаторы воспаления

- ФНО-небольшой белок, синтезируемый и секретируемый макрофагами, обладает множественной активностью.
- Он активирует сами же макрофаги и нейтрофилы, а также индуцирует синтез и экспрессию на мембране клеток сосудистого эндотелия особых белков, специфически взаимодействующих с углеводами клеточной поверхности моноцитов и нейтрофилов.
- Поверхность эндотелия благодаря этому становится