

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии ОмГМУ
Телевная Любовь Григорьевна,
к.м.н., ст. преподаватель

ЛЕКЦИЯ

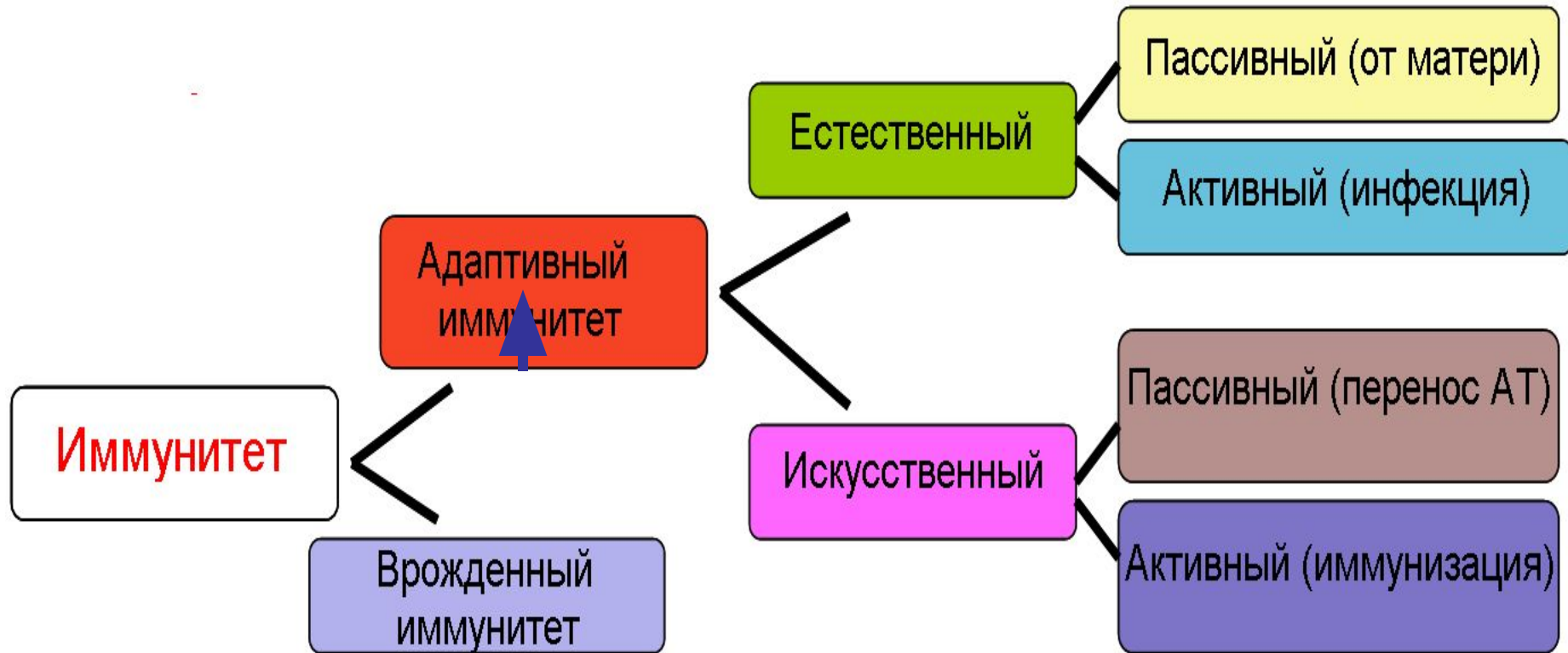
Видовой иммунитет.

Механизмы естественной неспецифической резистентности

Основные вопросы

- 1. Кожа, слизистые оболочки, нормальная микрофлора**
- 2. Клетки -фагоциты и фагоцитоз**
- 3. Рецепторы врожденного иммунитета,
распознающие патоген - ассоциированные структуры
микроорганизмов**
- 4. Киллерные клетки**
- 5. Система комплемента**
- 6. Антимикробные пептиды: лизоцим, интерферон и
др.**

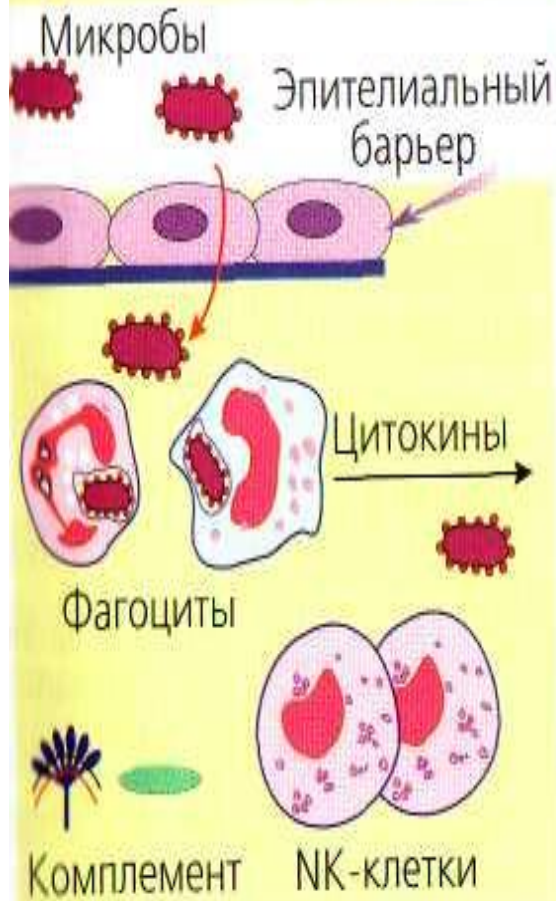
Виды иммунитета



Врожденный и адаптивный ИММУННЫЙ ОТВЕТ



Врожденный иммунитет



Часы

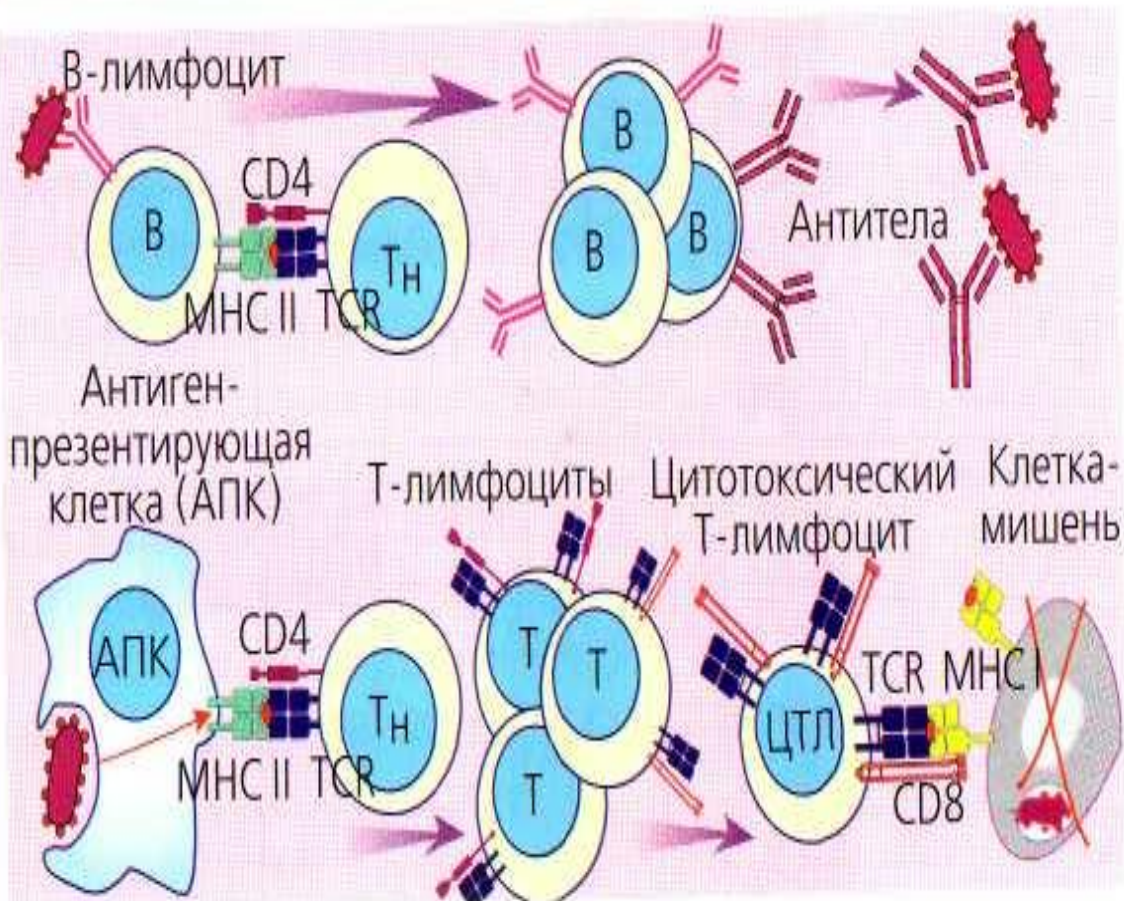
0

6

12

Время после начала инфицирования

Приобретенный иммунитет



Дни

1

3

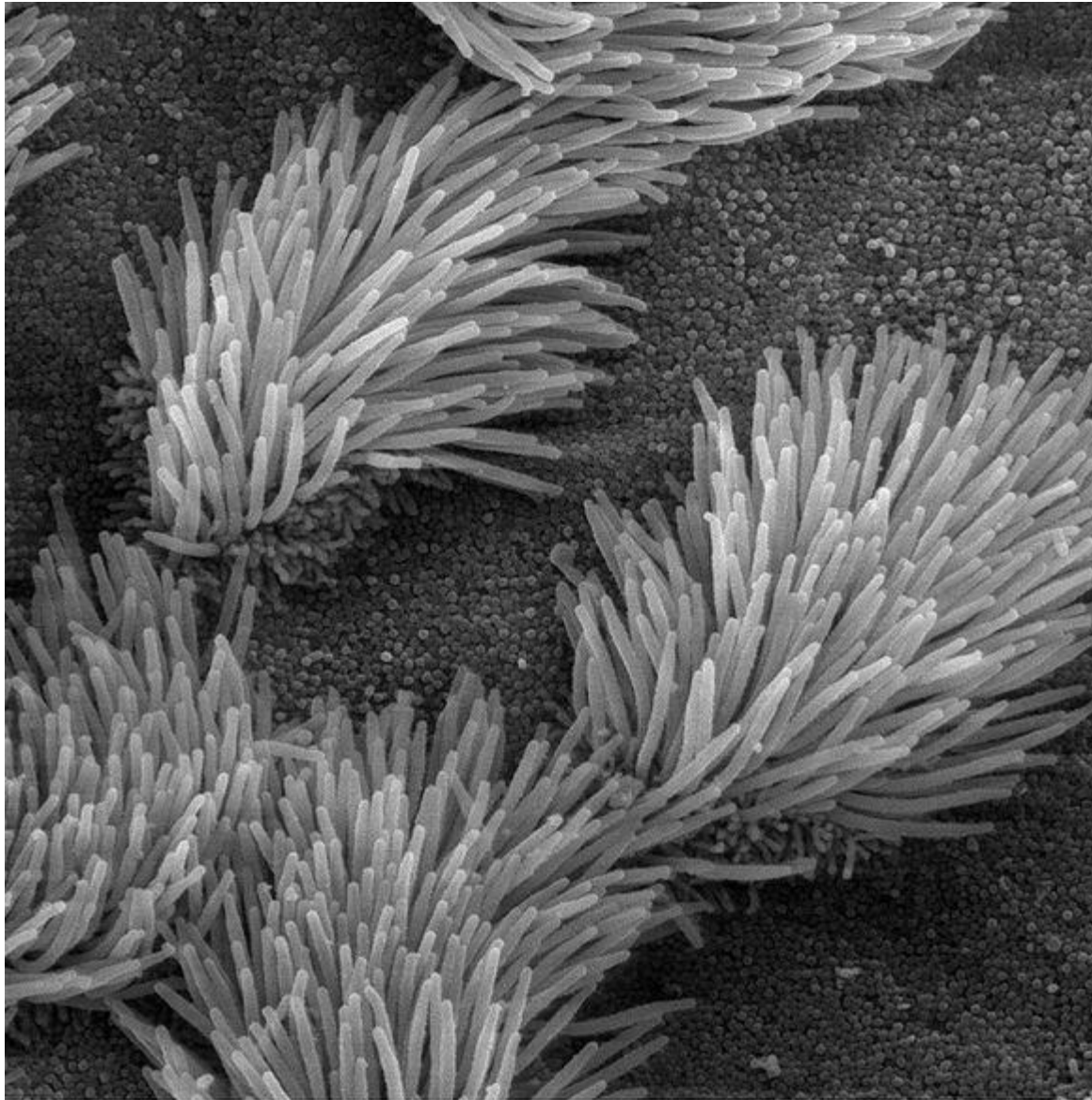
5



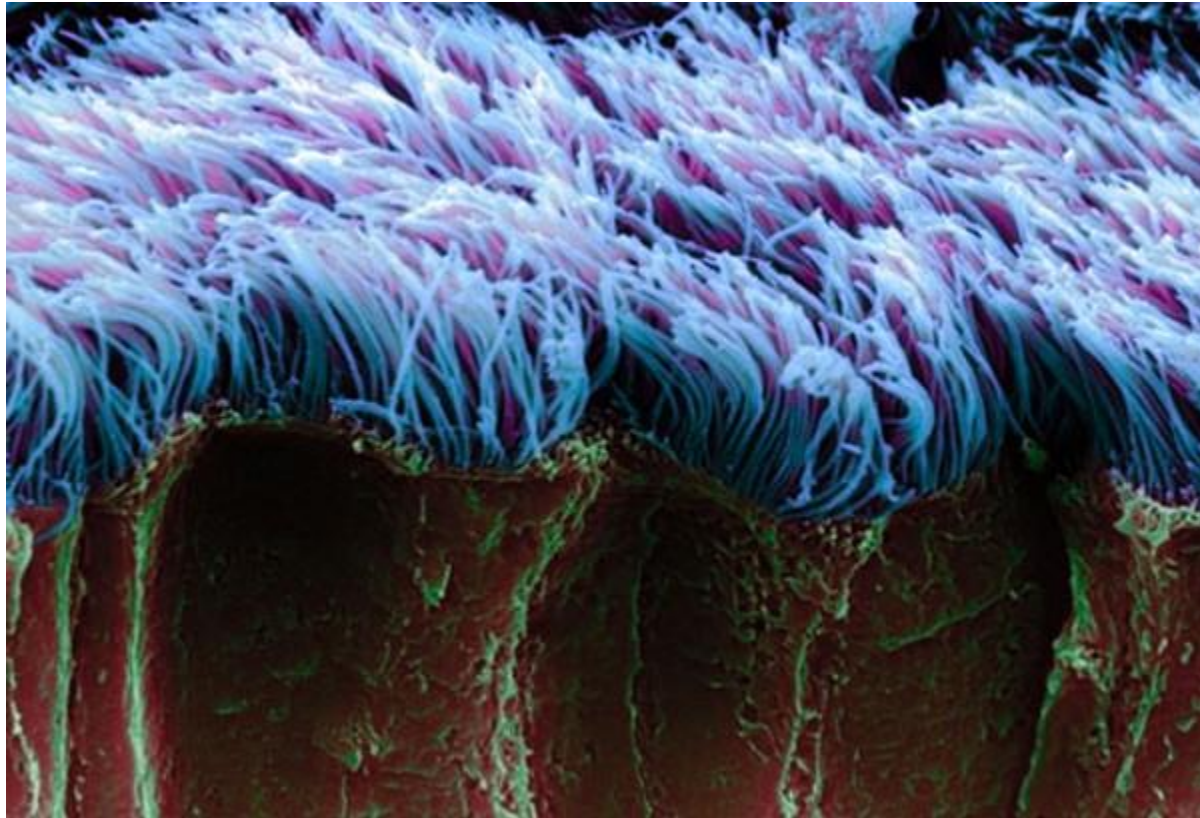
Неспецифическая защита от микробов и других антигенов:

- **Механический** барьер (кожа, слизистые)
- **Физико-химический** барьер (рН кожи, рН желудочного сока, нормальная микрофлора кишечника)
- **Биологический барьер** (фагоцитоз, комплемент, лизоцим, интерферон, защитные белки сыворотки крови)

Мерцательный эпителий трахеи



Реснитчатый эпителий

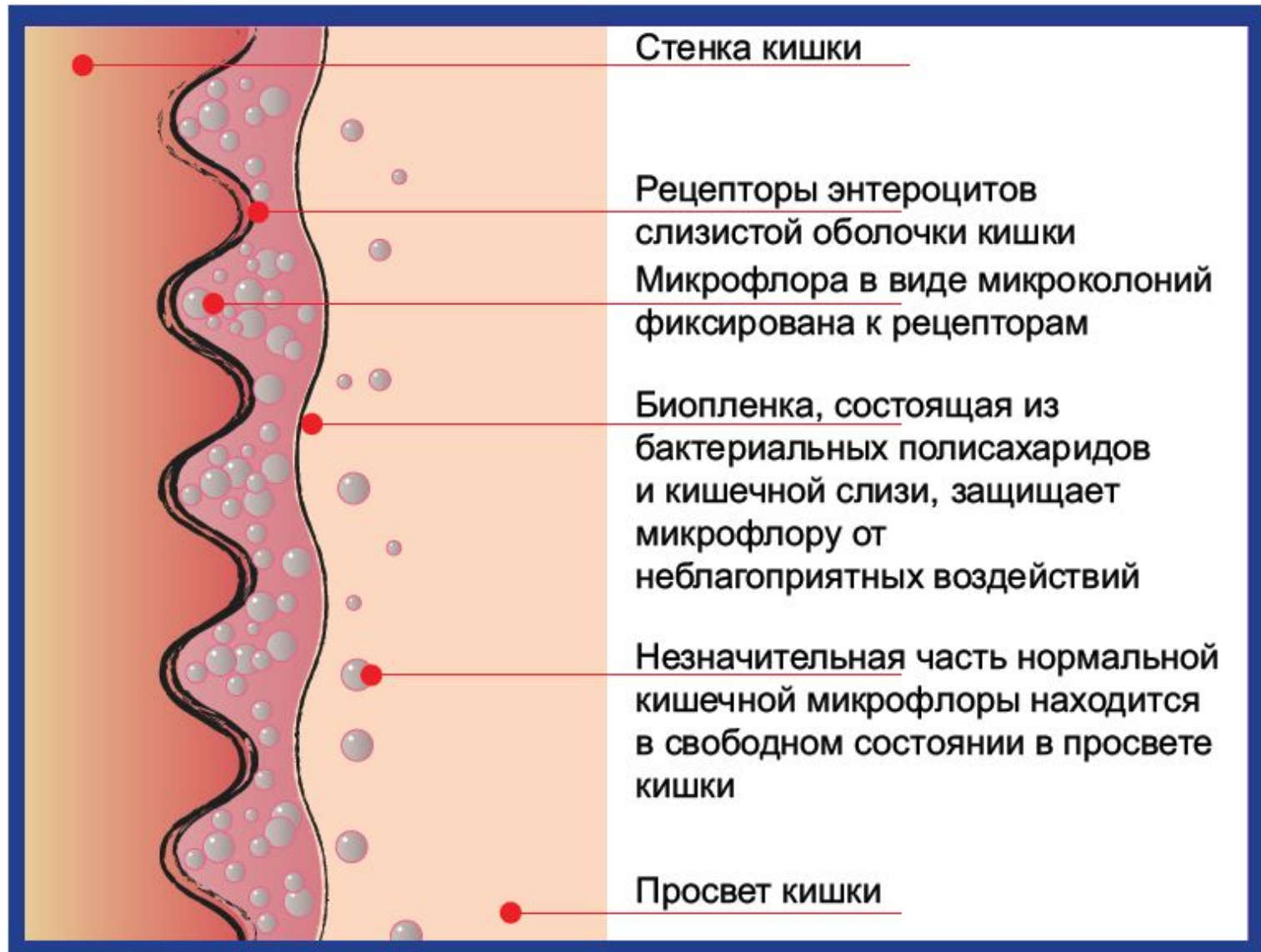


Колонизационная резистентность - устойчивость эпителия кожи и слизистых к заселению посторонними микроорганизмами.



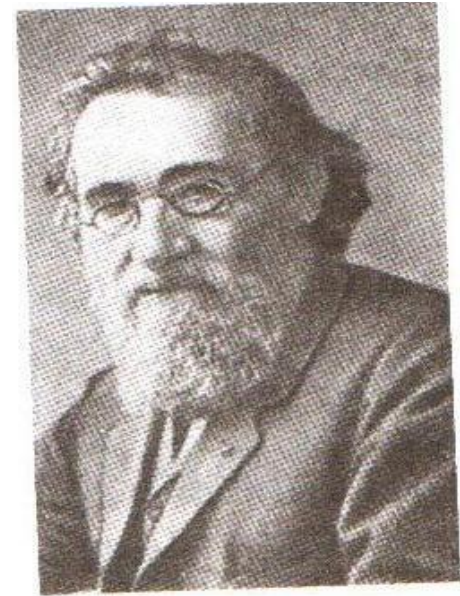
Бактерии на человеческом языке

Биопленка в кишечнике



Фагоцитоз

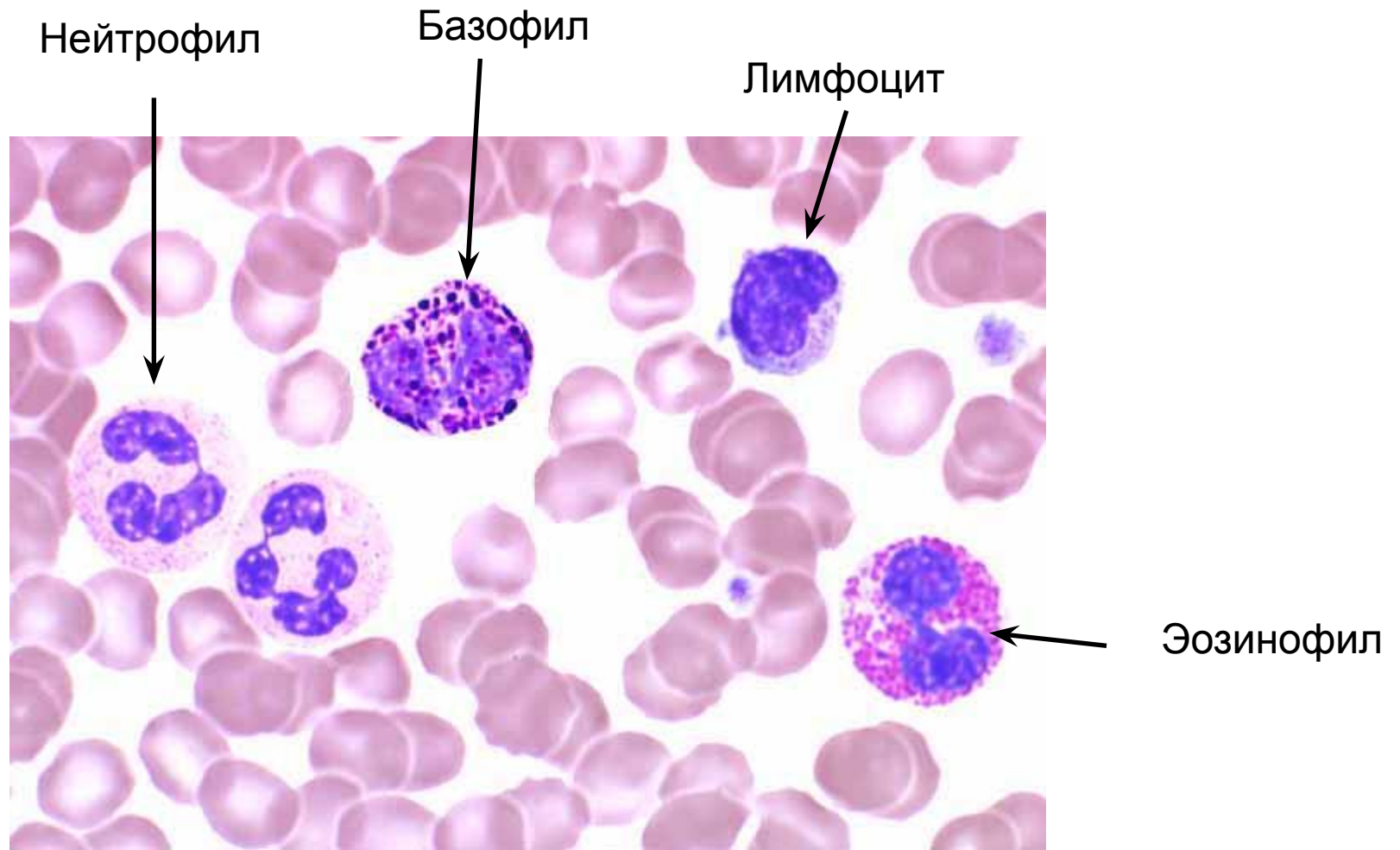
Особый процесс поглощения клеткой корпускулярных структур или макромолекулярных комплексов. Термин «фагоцитоз» принадлежит И. И. Мечникову.



Илья Ильич Мечников
(1845–1916)

Фагоциты :

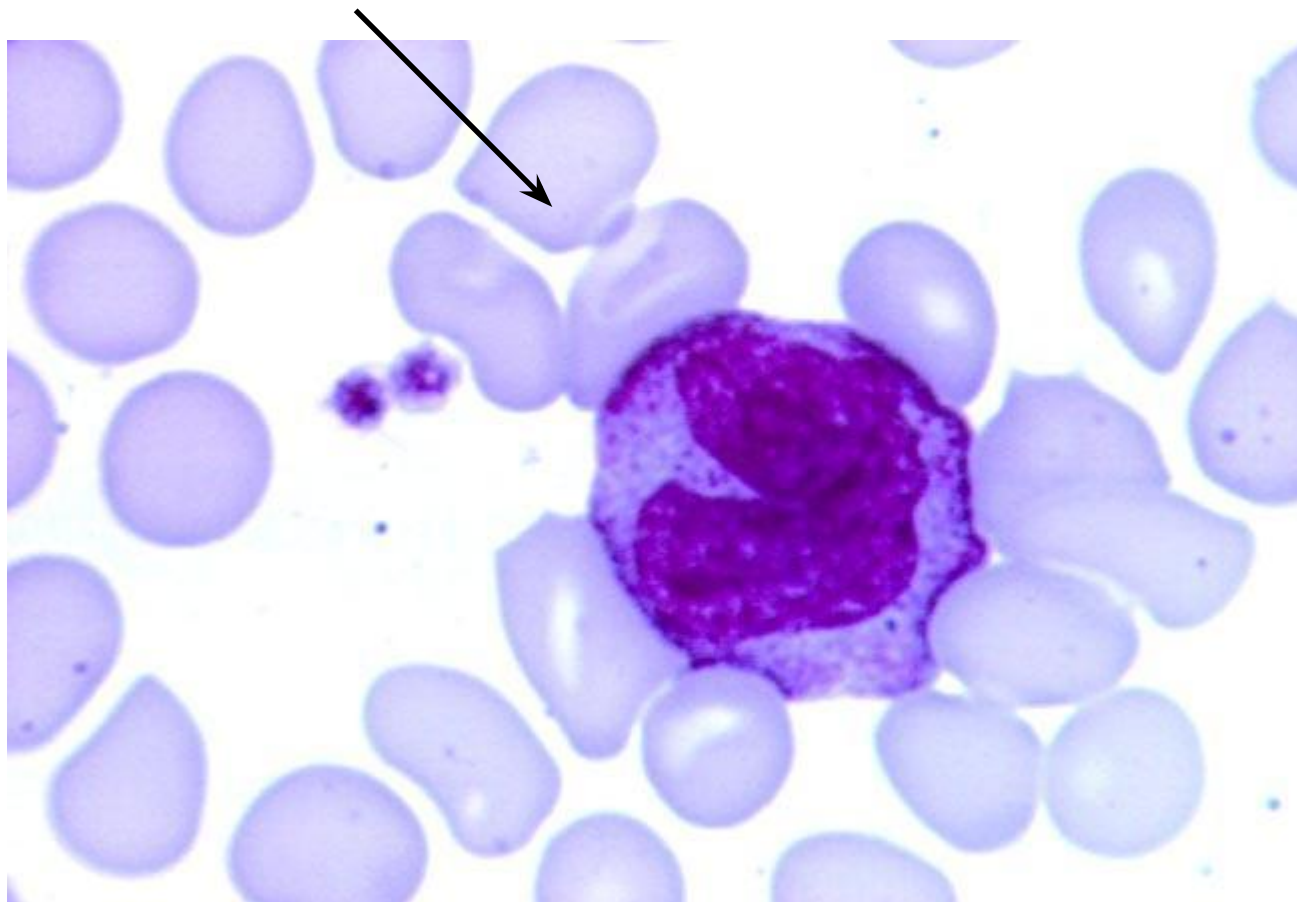
- нейтрофилы,
- моноциты - тканевые макрофаги,
- дендритные клетки



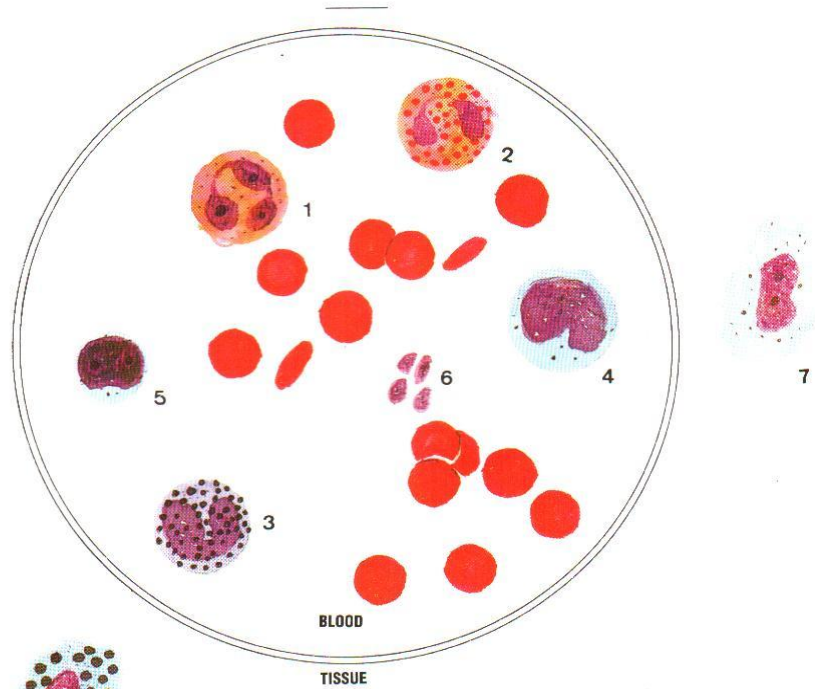
Мазок крови.

Окраска по Романовскому – Гимза.

Моноцит в мазке крови



IMMUNOLOGICALLY COMPETENT CELLS



1. Нейтрофил
2. Эозинофил
3. Базофил
4. Моноцит
5. Лимфоцит
6. Тромбоциты
7. Макрофаг
8. Тучная клетка
9. Купферовские клетки
10. Альвеолярные макрофаги
12. Плазмоцит

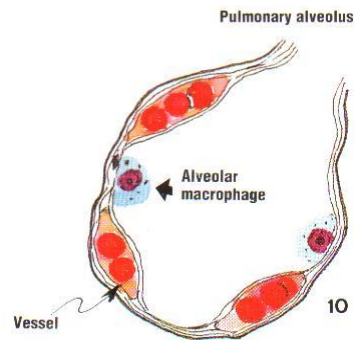
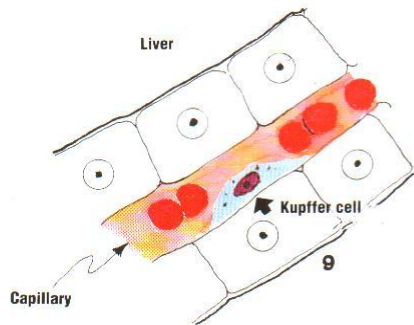
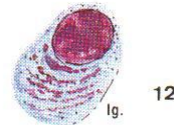
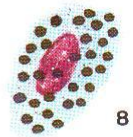


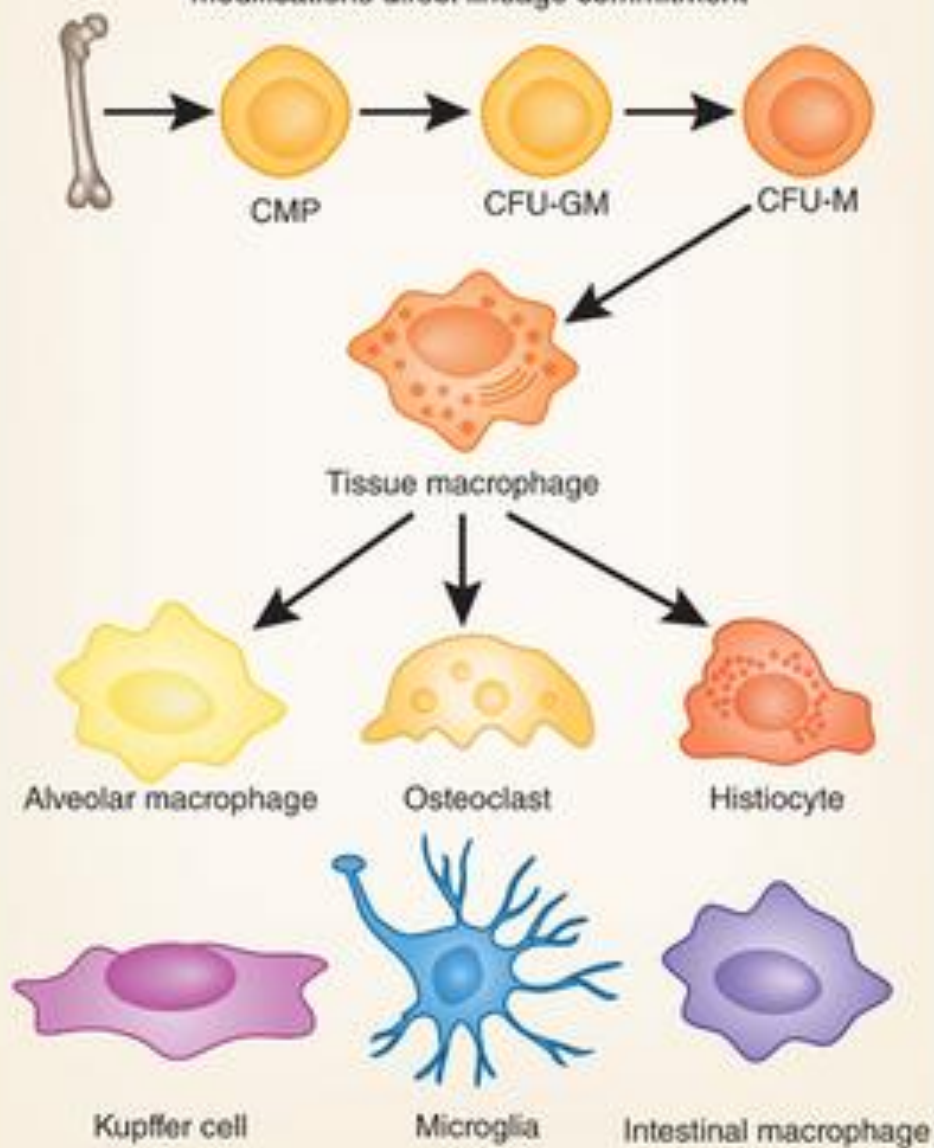


Рис. 6.1. Клетки системы мононуклеарных фагоцитов (макрофаги), локализирующиеся в разных тканях

Macrophage populations

Less-flexible programming—determined during ontogeny

Specific transcription factors and epigenetic modifications direct lineage commitment



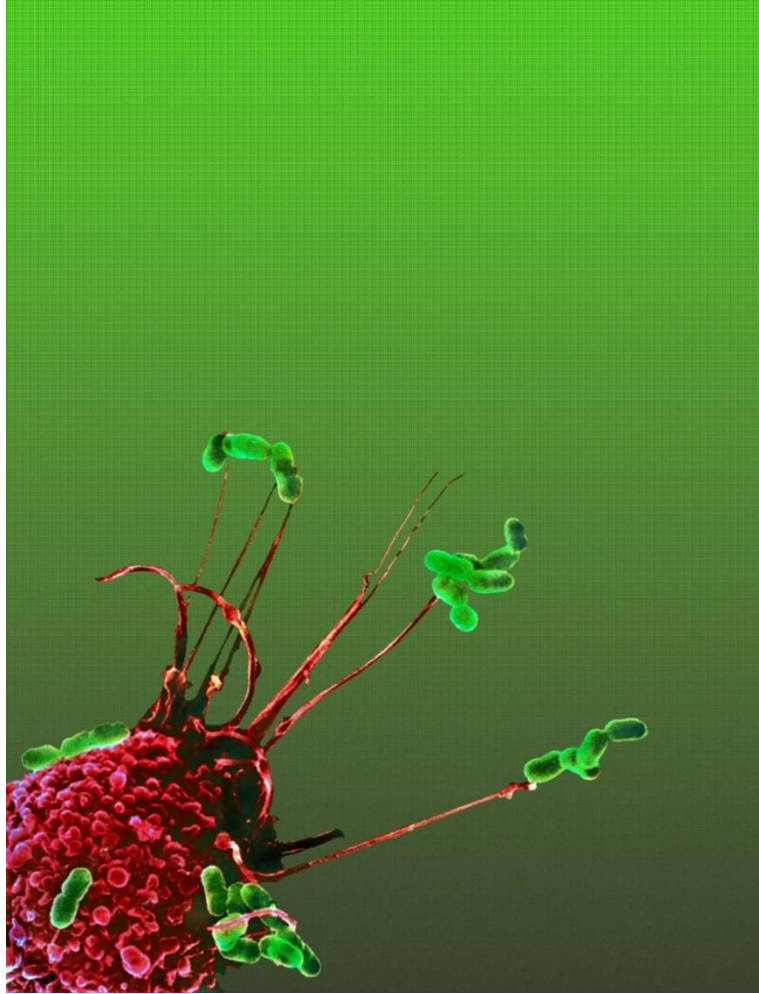
Функции фагоцитов.

- Удаляют из организма собственные измененные (в т. ч. раковые) клетки и их структуры.
- Удаляют неусваивающиеся частицы (пыль, частицы угля, проникающие в дыхательные пути).
- Поглощают и инактивируют микробы, их останки и продукты жизнедеятельности.
- Синтезируют разнообразные биологически активные вещества (**цитокины, компоненты комплемента, лизоцим, интерферон-α** и др.) т.е. участвуют в регуляции иммунной системы
- Осуществляют процессинг и презентацию антигенов Т-лимфоцитам, т.е. участвуют в кооперации иммунных клеток (**АПК** –антигенпрезентирующие клетки: моноциты, макрофаги, дендритные клетки и др.).

Этапы фагоцитоза:

- **хемотаксис** - приближение фагоцита к объекту поглощения
- **адсорбция** поглощаемого вещества на поверхности фагоцита
- **поглощение** объекта путем впячивания мембраны с образованием **фагосомы**
- **слияние фагосомы с лизосомой** с образованием **фаголизосомы**
- **переваривание**

Фагоцитоз бактерий



Макрофаг поедает боррелии

Этапы фагоцитоза

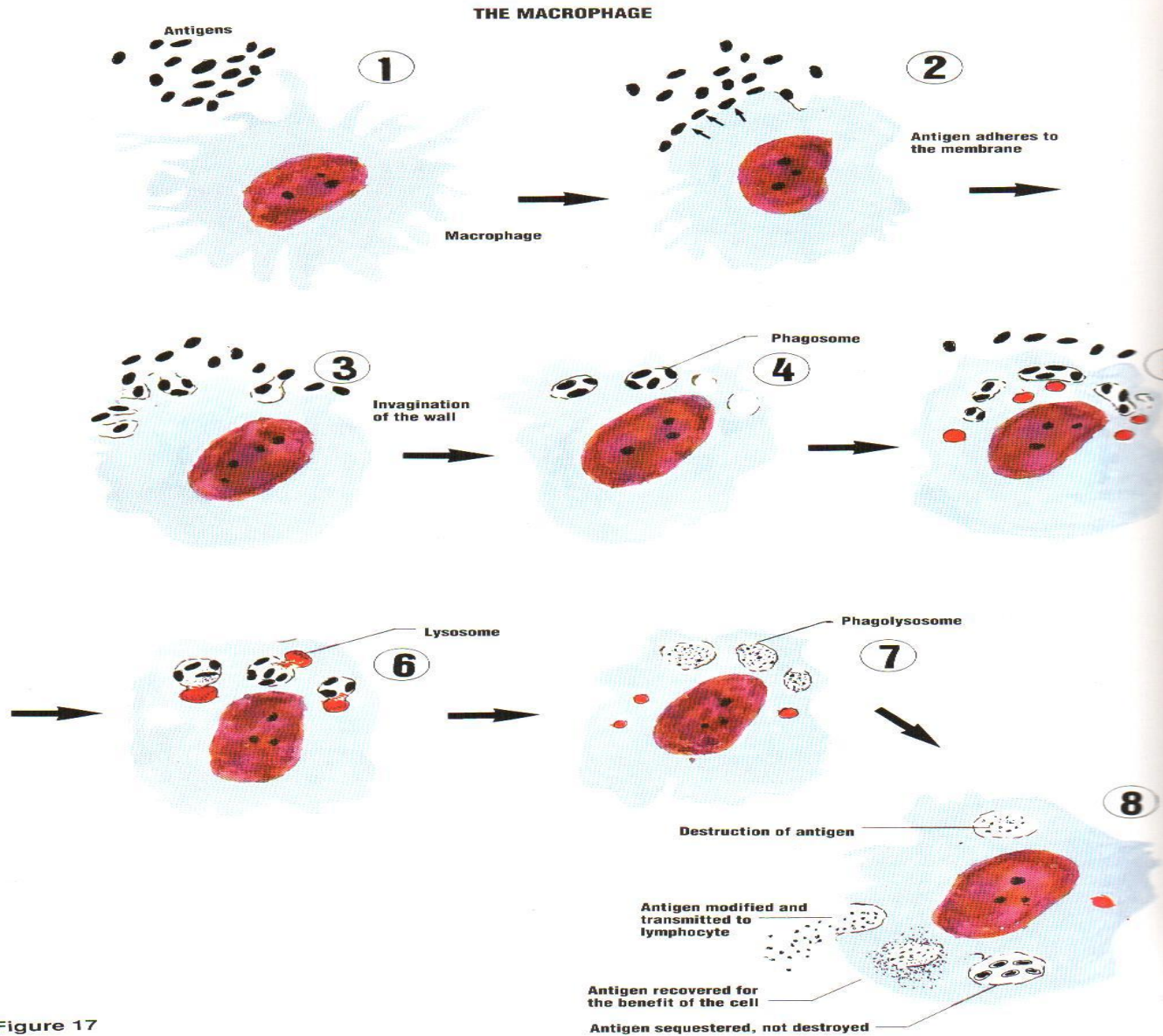


Figure 17

Role of an Antigen-Presenting Cell

① Phagocytosis of enemy cell (antigen)

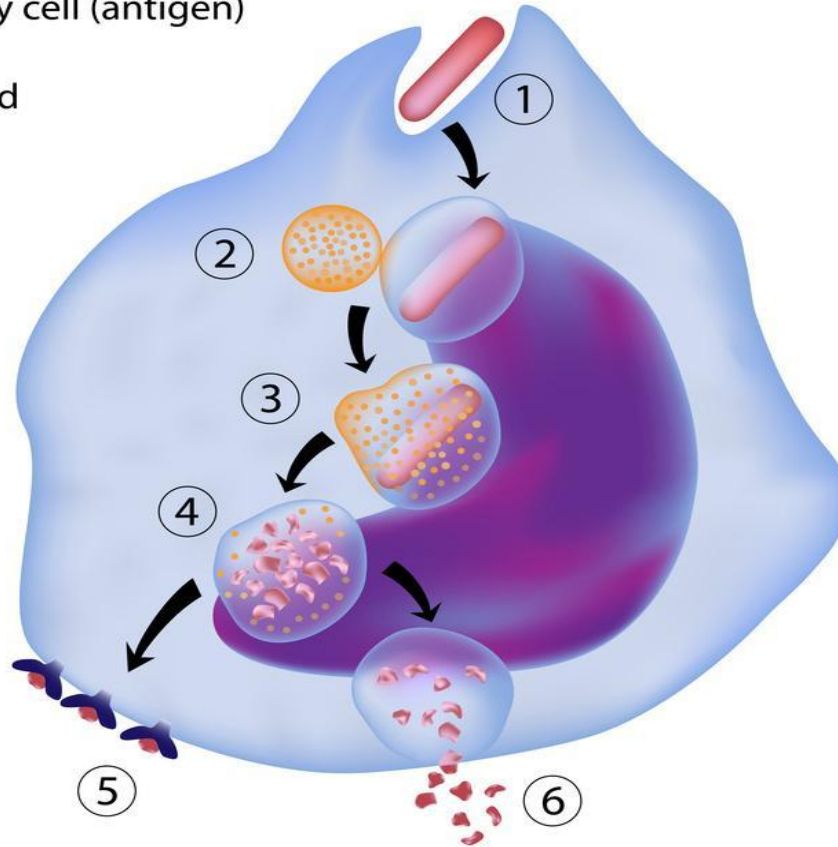
② Fusion of lysosome and phagosome

③ Enzymes start to degrade enemy cell

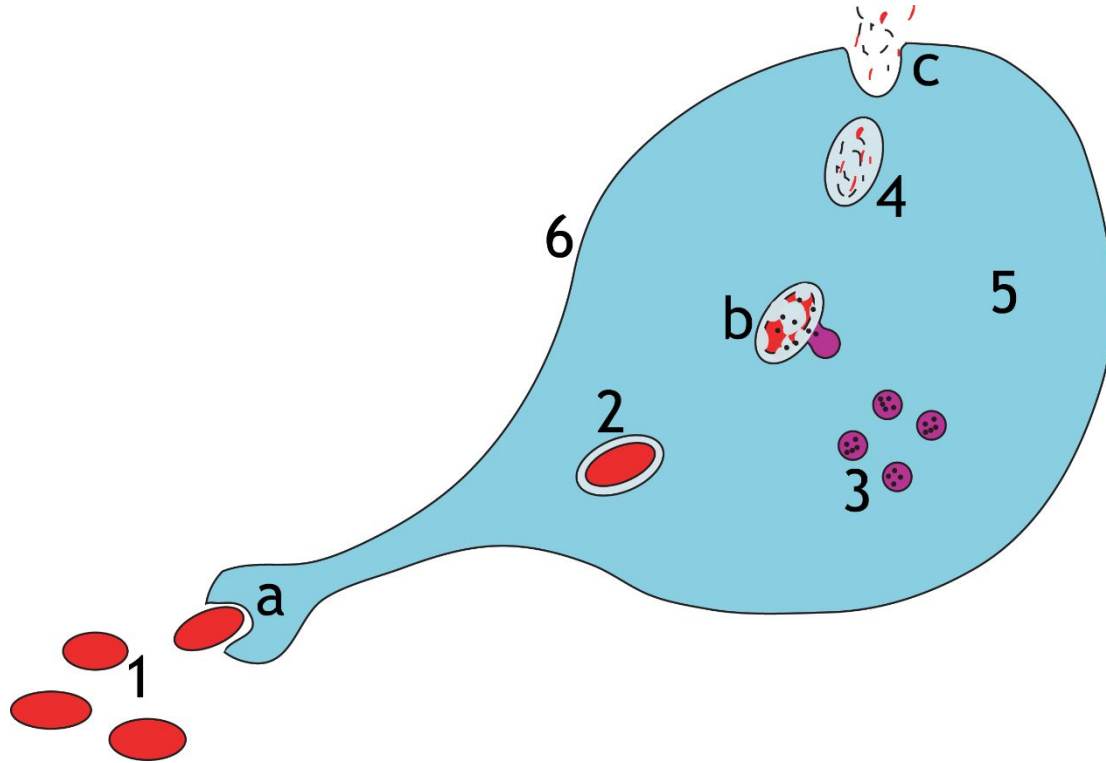
④ Enemy cell broken into small fragments

⑤ Fragments of antigen presented on APC surface

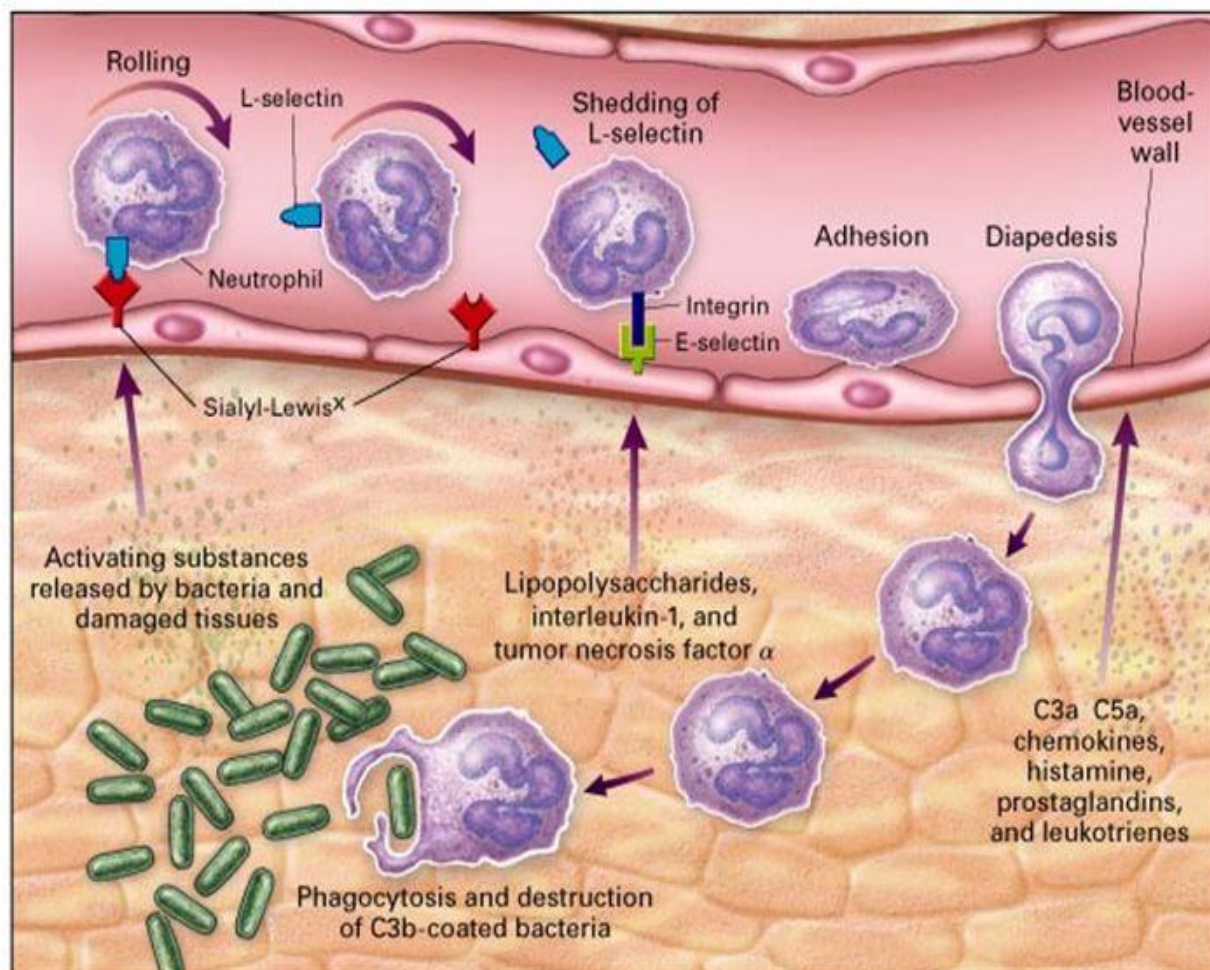
⑥ Leftover fragments released by exocytosis



A happy macrophage ingesting not so happy pathogens



Миграция нейтрофилов в очаг воспаления

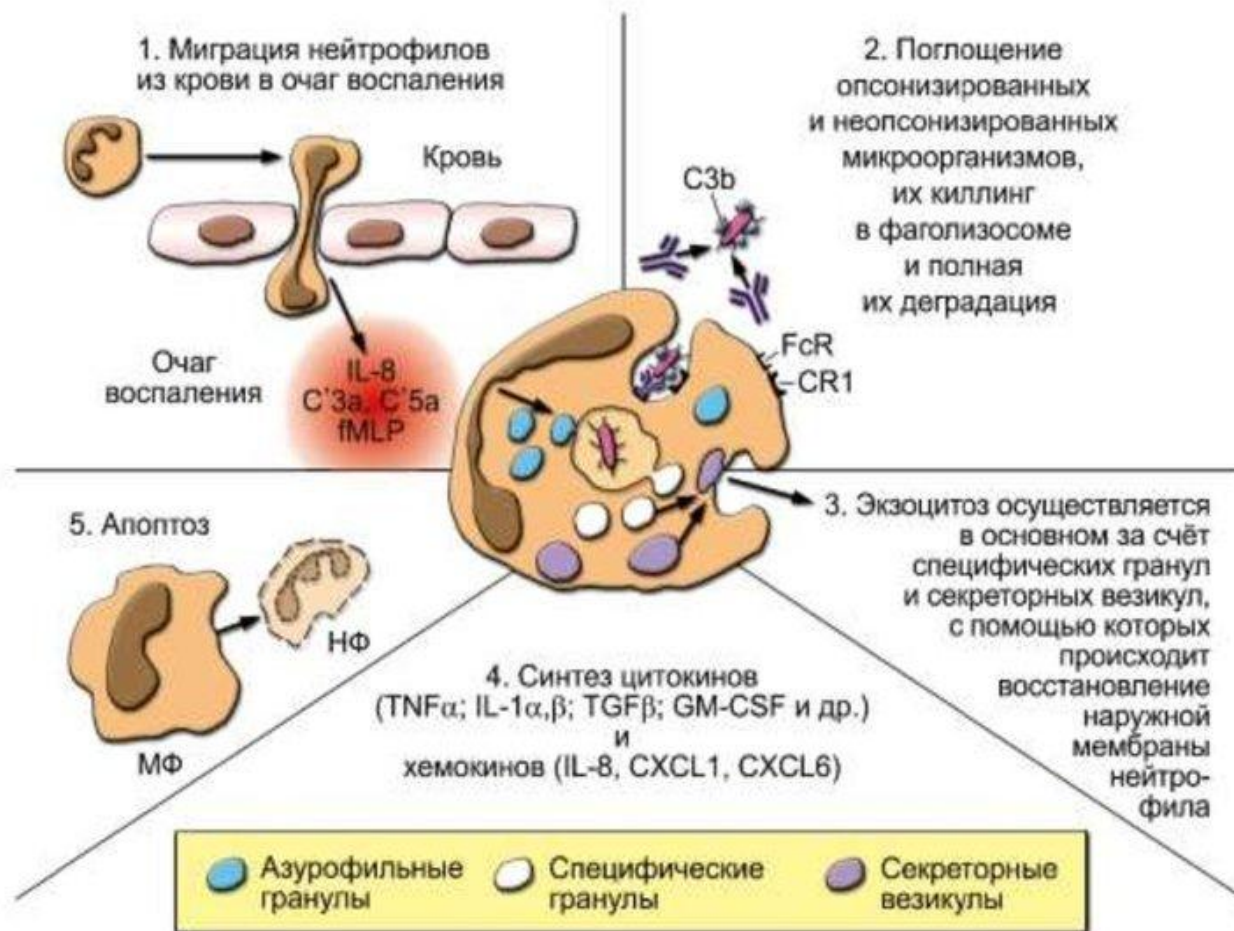


Нейтрофилы живут около 15 суток. Из крови они перемещаются в ткани, где погибают, либо выходят на поверхность слизистой.

Переваривание происходит за счёт 2-х механизмов:

- **Кислороднезависимый механизм**- это воздействие обширного набора **литических ферментов** (протеазы, нуклеазы, липазы и т.д., лизоцим, лактоферрин и др.)
В фаголизосоме происходит активация лизосомальных ферментов, которые разрушают поглощённое вещество до элементарных составляющих, пригодных для дальнейшей утилизации для нужд самого фагоцита.
Непереваренные остатки вещества хоронятся вместе с погибшим от старости фагоцитом.
- **Кислородзависимый механизм или «кислородный взрыв»**, при котором в клетке образуется большое количество **перекисных радикалов** (перекись водорода H_2O_2 , супероксиданион O_2^- , гидроксильный радикал $OH\cdot$, оксид азота $NO\cdot$), губительно действующих на микробы.

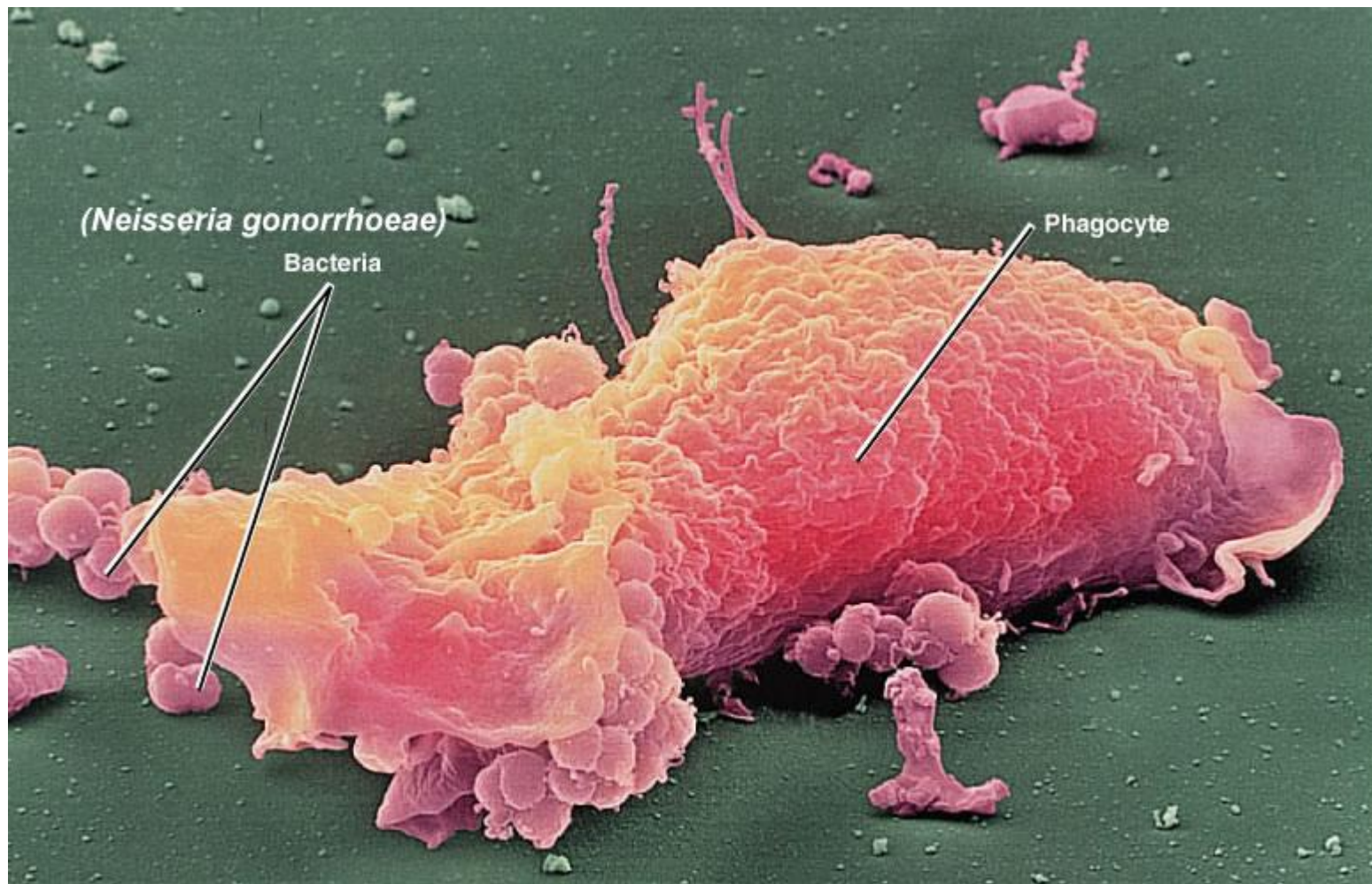
Основные процессы, происходящие в нейтрофилах (НФ) при их активации и фагоцитозе



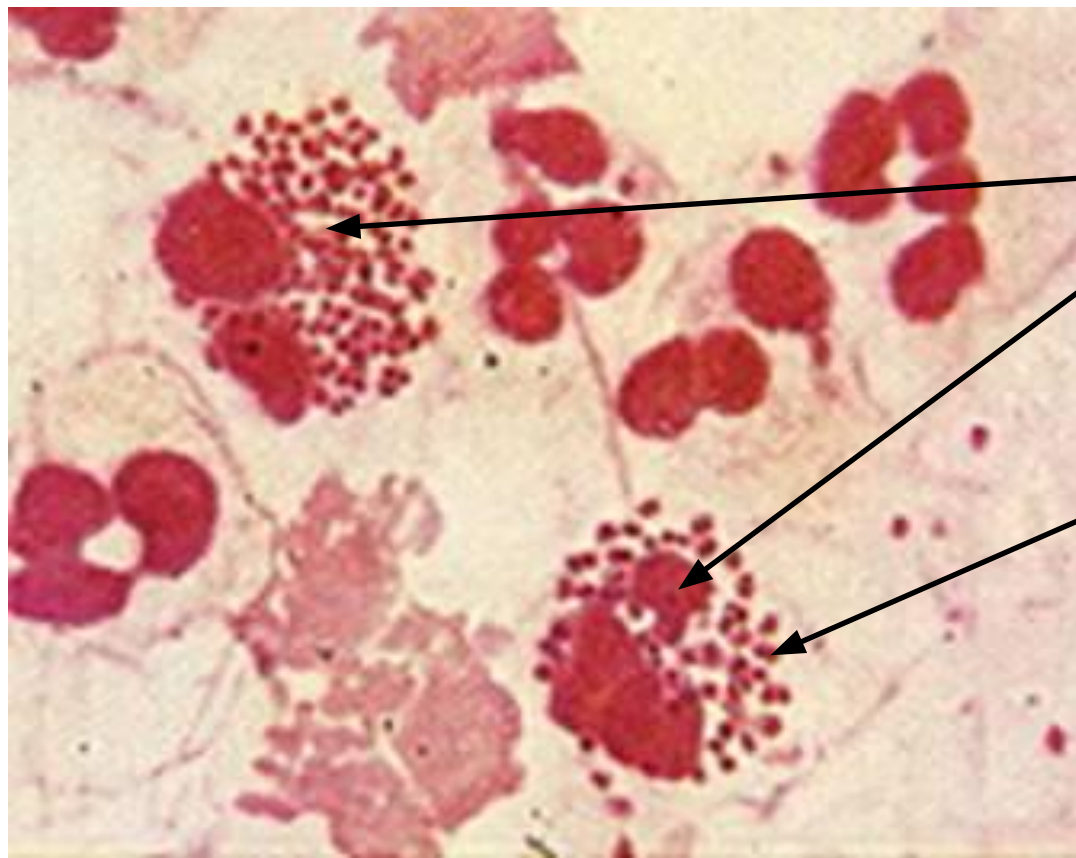
Если захваченные фагоцитом микроорганизмы перевариваются полностью, такой фагоцитоз называется **завершенным**.

Однако, в ряде случаев фагоцитоз может быть **незавершенным**, когда микроорганизмы не погибают и сохраняют способность к размножению.

Поглощение гонококков нейтрофилом



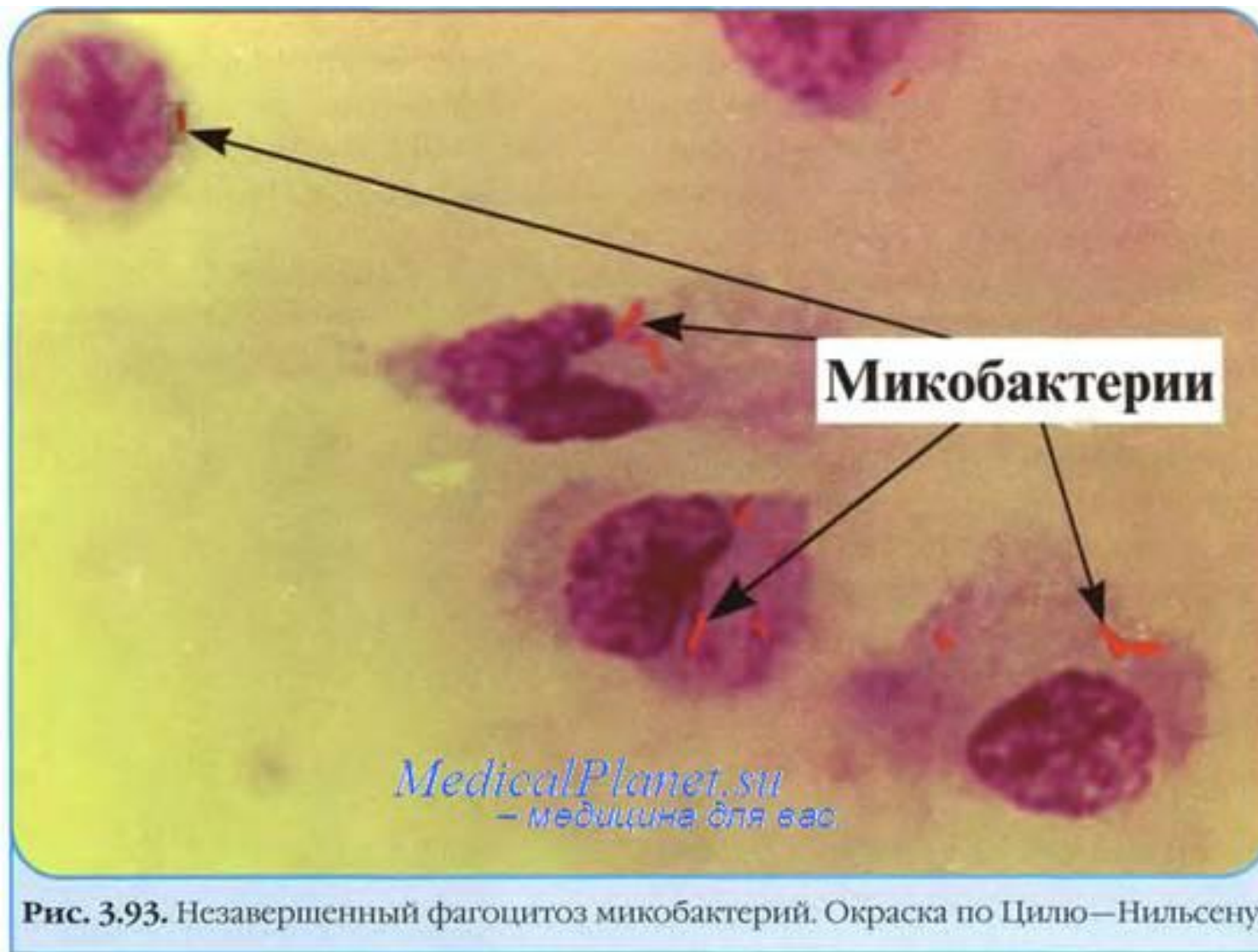
Гонококки в уретральном гное. Окраска по Граму.
Незавершенный фагоцитоз гонококков.



нейтрофилы

ГОНОКОККИ

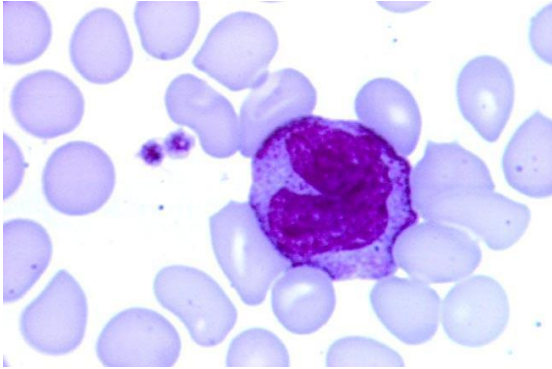
Незавершенный фагоцитоз возбудителей туберкулеза



Выживанию микробов в фагоците способствуют следующие факторы:

- подавление слияние фагосомы, содержащей микробов, с лизосомой (при туберкулёзе и токсоплазмозе), устойчивость к лизосомальным ферментам (у гонококков),
- выход микробов из фагосом и персистенция их в цитоплазме клеток (листерии, риккетсии).

Моноциты циркулируют в крови, где составляют 5-10% от общего количества лейкоцитов. Часть из них переходит в тканевые макрофаги.



Они осуществляют

- фагоцитоз
- процессинг и презентацию антигенов Т- лимфоцитам, т.е. участвуют в кооперации иммунных клеток (**АПК** – антигенпрезентирующие клетки).
- участвуют в регуляции иммунного ответа

Функции макрофагов

Воспаление и лихорадка

Синтез IL-1,6 ФНО α , ПГ, С',
факторы свертывания

Бактерицидная активность

H₂O₂, O₂⁻, NO, гипогалагенит
Лизоцим, кислые гидролазы,
катион-белки

Выбор пути ИО

IL-10 → Th-2
IL-12,18,21 → Th-1

Activated macrophage

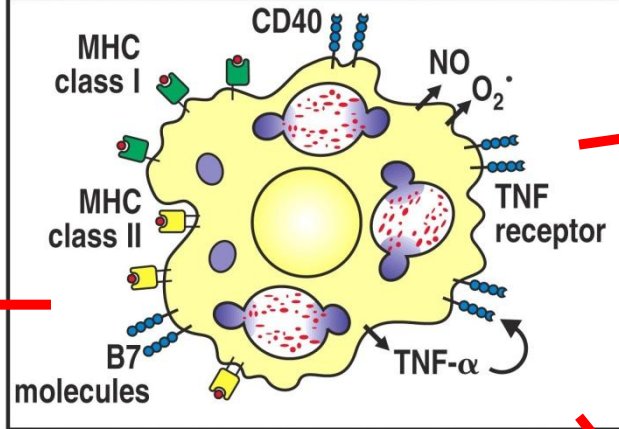


Figure 8-40 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Противоопухолевая активность

TNF α , TNF β , C3a, протеазы,
аргиназы, NO₂

Активация лимфоцитов

Процессинг и презентация АГ, роль
IL-1

Реорганизация ткани

Секретируемые факторы: эластаза,
коллагеназа, гиалуронидаза, ФРФ,
ф-ры ангиогенеза

Повреждение ткани

H₂O₂, кислые гидролазы, C3a, ФНО α
Процессинг и презентация АГ, роль
IL-1

Особой формой эволюционно древней системы врожденного иммунитета является распознавание фагоцитами и дендритными клетками химических соединений, характерных для патогенных микроорганизмов, так называемых «**образов**» или «**узоров**» микроорганизмов. Называются они

PAMPs - (pathogen-associated molecular patterns)

РАМРs включают компоненты клеточной стенки бактерий – **ЛПС, пептидогликан, липопротейн, гликолипид, флагеллин жгутиков, фрагменты ДНК и РНК бактерий и вирусов.**

Для этого у фагоцитов и дендритных клеток есть особые рецепторы, распознающие «образ» или «узор (**PRR- pattern recognition receptors**).

PRR можно разделить на 3 группы :

- Рецепторы для передачи сигнала

Toll-like receptors- TLR,

- Рецепторы эндоцитоза,

- Секретируемые рецепторы.

Прикрепление и поглощение



Секретируемые рецепторы

Рецепторы для передачи сигнала

Рецепторы эндоцитоза,

Гуморальные

Мембранные

Внутриклеточные

маннан-связующий белок

С-реактивный белок

(ЛПС)-связующий белок

сывороточный амилоид

Стимулируют опсонизацию, фагоцитоз, активацию комплемента и коагуляционный гемостаз.

CD11/CD18

молекулы CD14

маннозный рецептор – CD206

CD205

TLR-рецепторы

распознают различные бактериальные структуры

Nod1-2-рецепторы

Rig-рецепторы

нуклеотид-связующий олигомеризирующийся домен

значительная роль в активации АГ специфического иммунитета.

Лиганды Толл-подобных рецепторов

TLR - Toll-like receptor

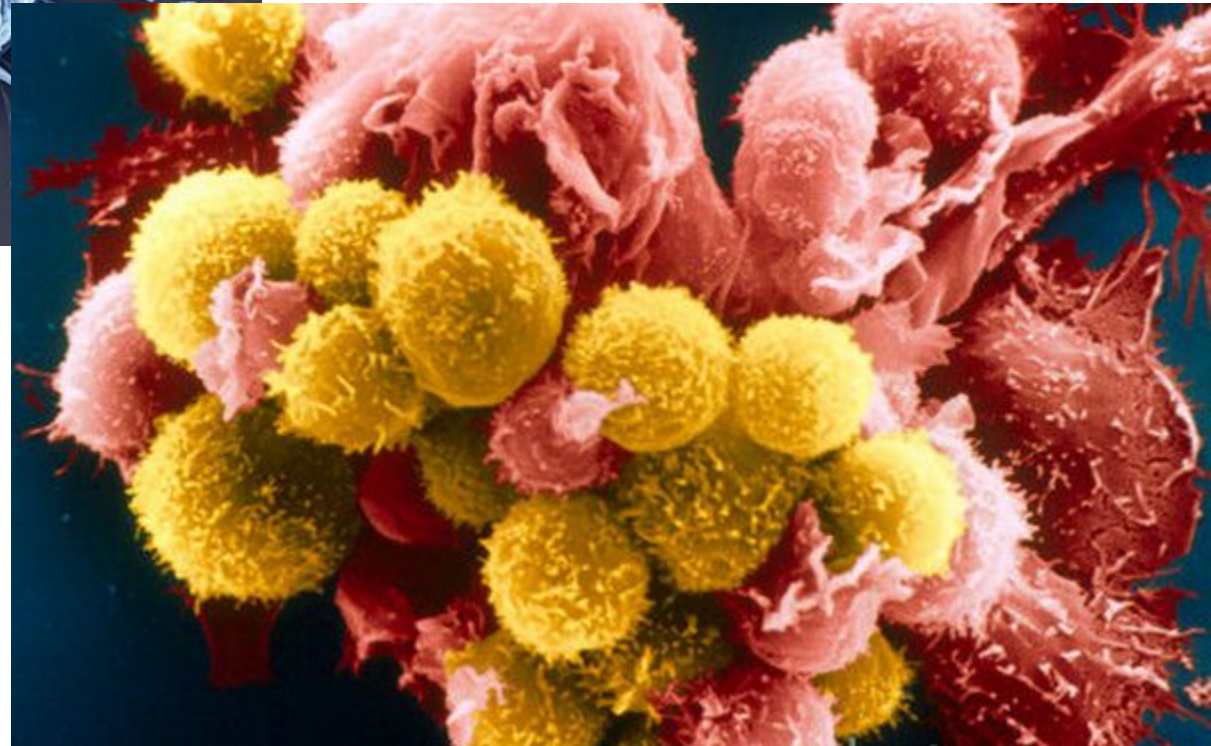
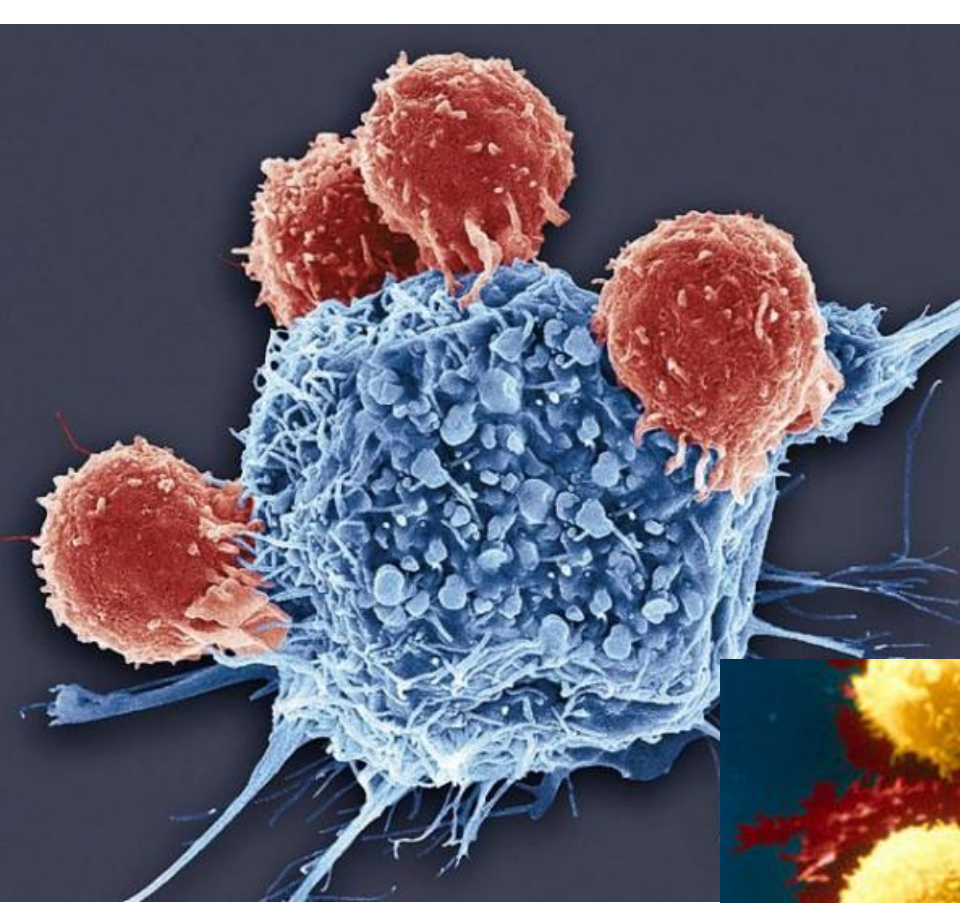
Толл-подобные рецепторы

рецептор	лиганд	патоген
TLR1	липопептиды	грамотрицательные бактерии микобактерии
TLR2	липотейхоевая кислота липоарабиноманнан зимозан	грамположительные бактерии микобактерии грибы
TLR3	двухнитевая РНК	вирусы
TLR4	липополисахарид	грамотрицательные бактерии
TLR5	флагеллин	бактерии
TLR6	диацил-липопептиды	микобактерии
TLR9	СрG-ДНК	бактерии

Натуральные киллеры =Естественные киллеры = НК-клетки

Это особые лимфоциты, задача которых – уничтожение клеток- мишеней (клетки, у которых изменены или отсутствуют маркеры здоровых клеток). Такие изменения происходят, прежде всего у опухолевых или пораженных вирусом клеток. НК-клетки находятся в крови, печени, селезенке. Цитотоксическое действие НК-клеток обусловлено действием **перфоринов и гранулизинов**, которые образуют на поверхности клетки- мишени поры, что приводит клетки к гибели. Кроме того, через поры проникают **гранзимы**, запускающие процесс **апоптоза** клетки – мишени.

Уничтожение опухолевой клетки цитотоксическими лимфоцитами



Комплемент или система комплемента

- Это сложный комплекс белков сыворотки крови, находящихся обычно в неактивном состоянии и активизирующихся **каскадно** при образовании комплекса АГ-АТ. В состав комплемента входят 20 взаимодействующих между собой белков, 9 из которых являются основным и их обозначают буквой С с цифрой (С1, С2....С9).

Функции комплемента разнообразны:

- участвуют в лизисе микробных и других клеток (образование МАК – мембраноатакующего комплекса),
- усиливают фагоцитоз,
- участвуют в развитии аллергических реакций.

Активация комплемента происходит

- классическим (комплексом Аг+ Ат),
- альтернативным (Аг) и
- лектин-зависимым путями.

Пути активации комплемента

соединяются C1q, C1r, C1s, в результате чего образуется ак

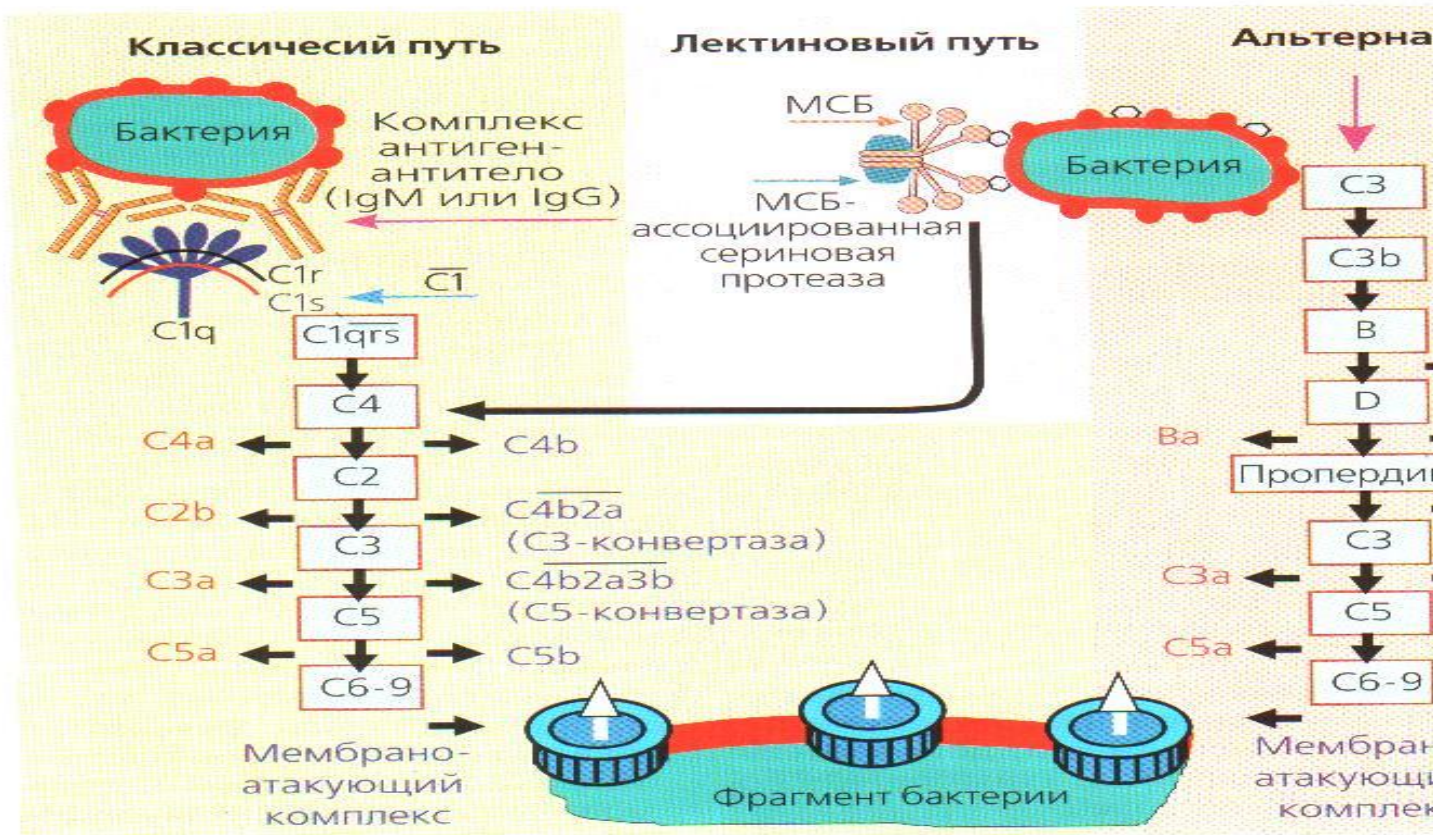


Рис. 1.15. Схема классического, лектинового и альтернативного путей активации комплемента. МСБ — маннозосвязывающий белок крови (черта над комплексом белков обозначает его активную конформацию).

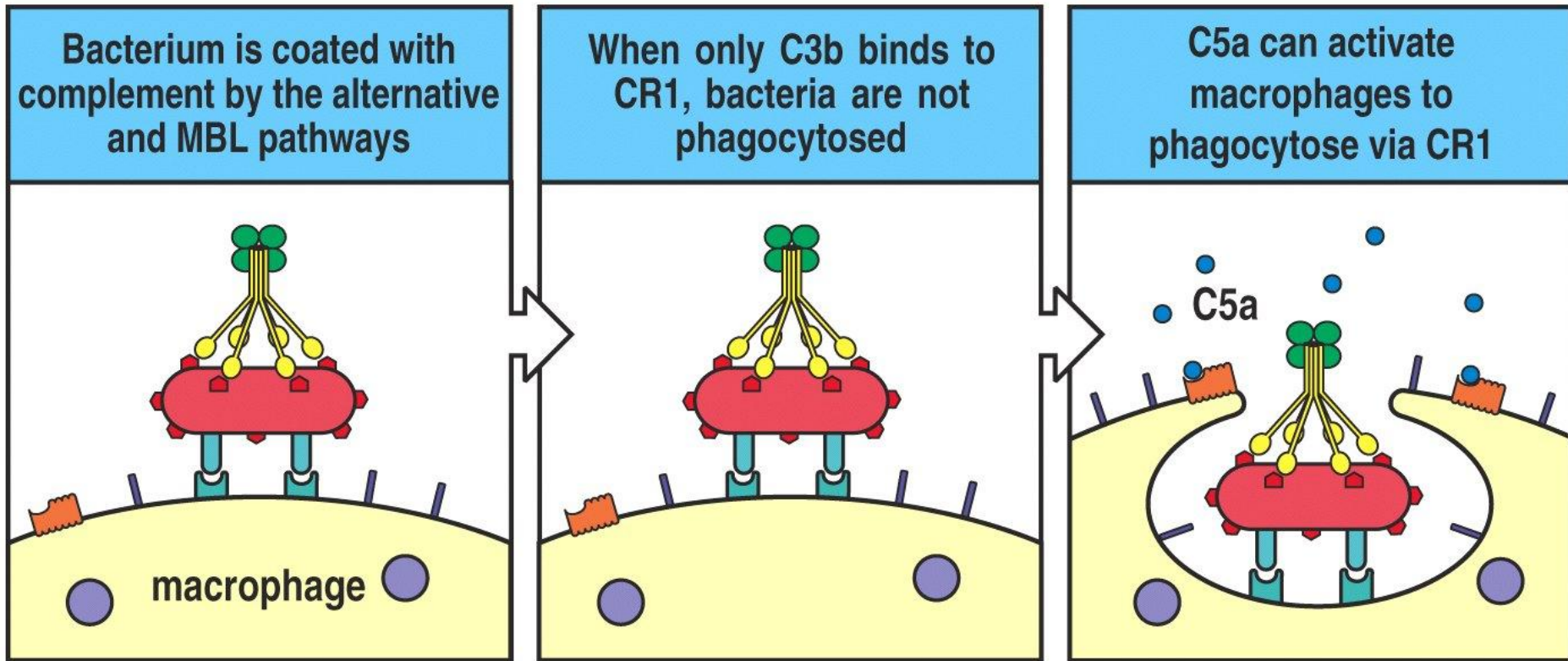
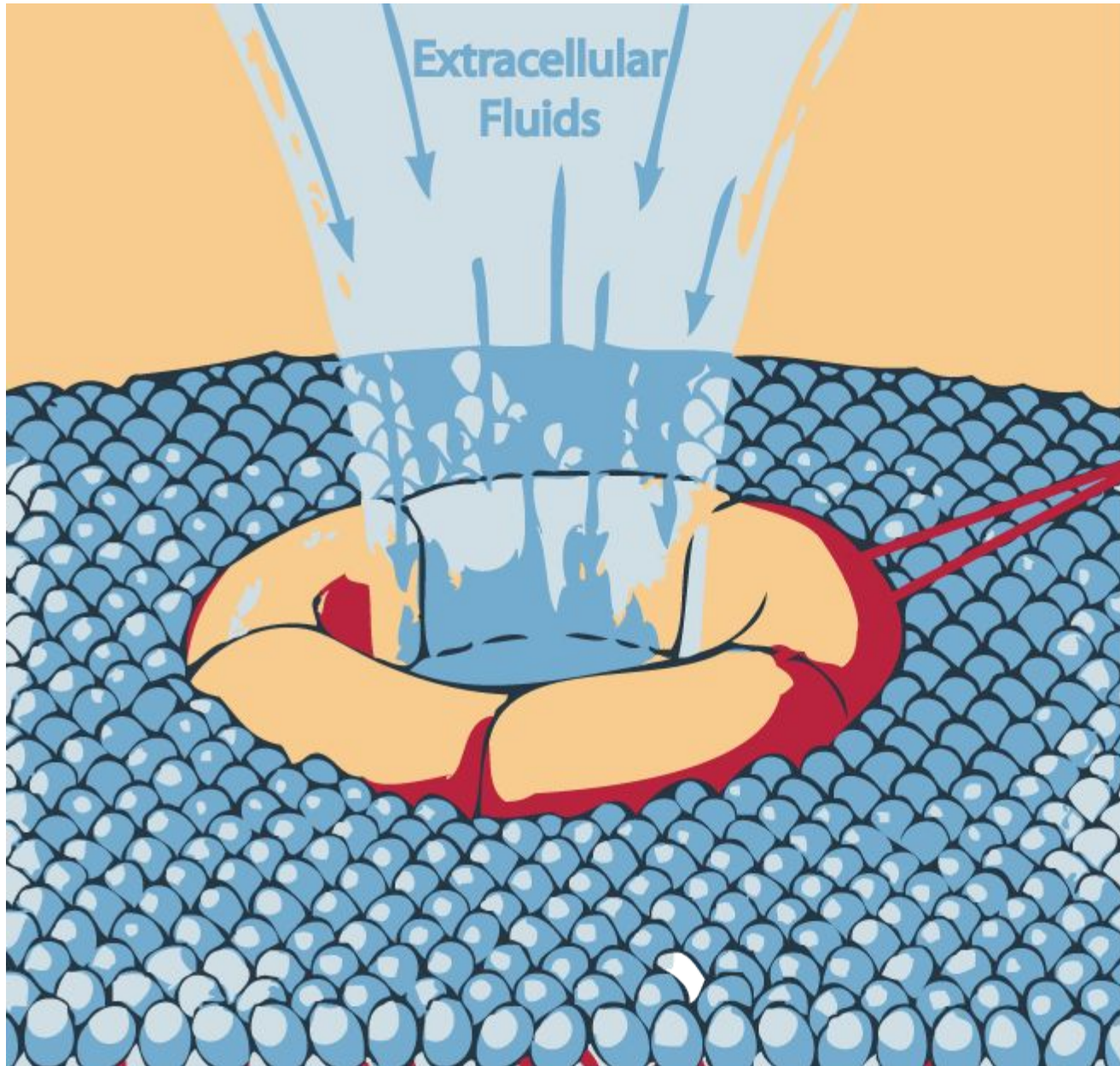


Figure 2-32 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

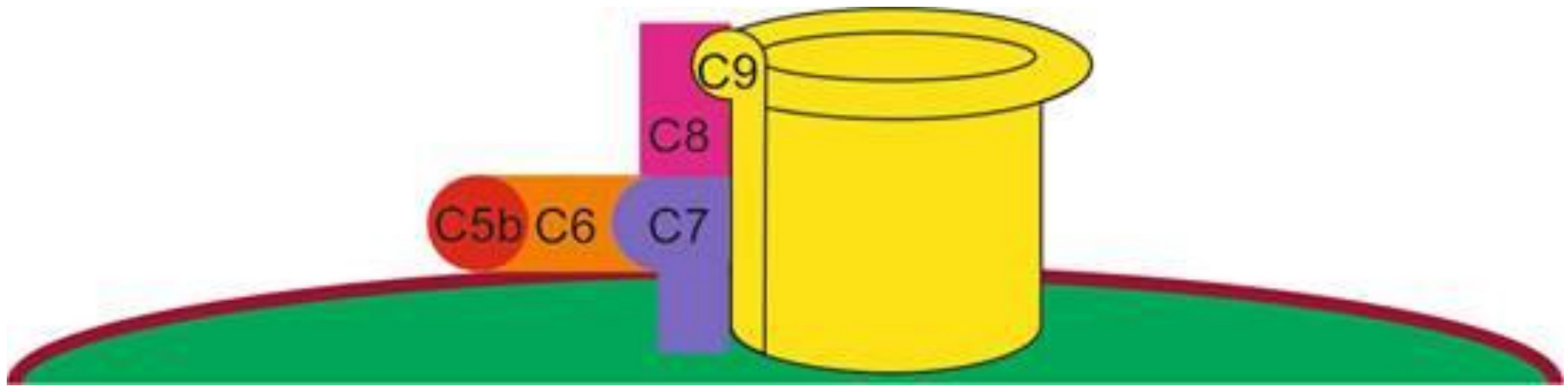




Extracellular
Fluids

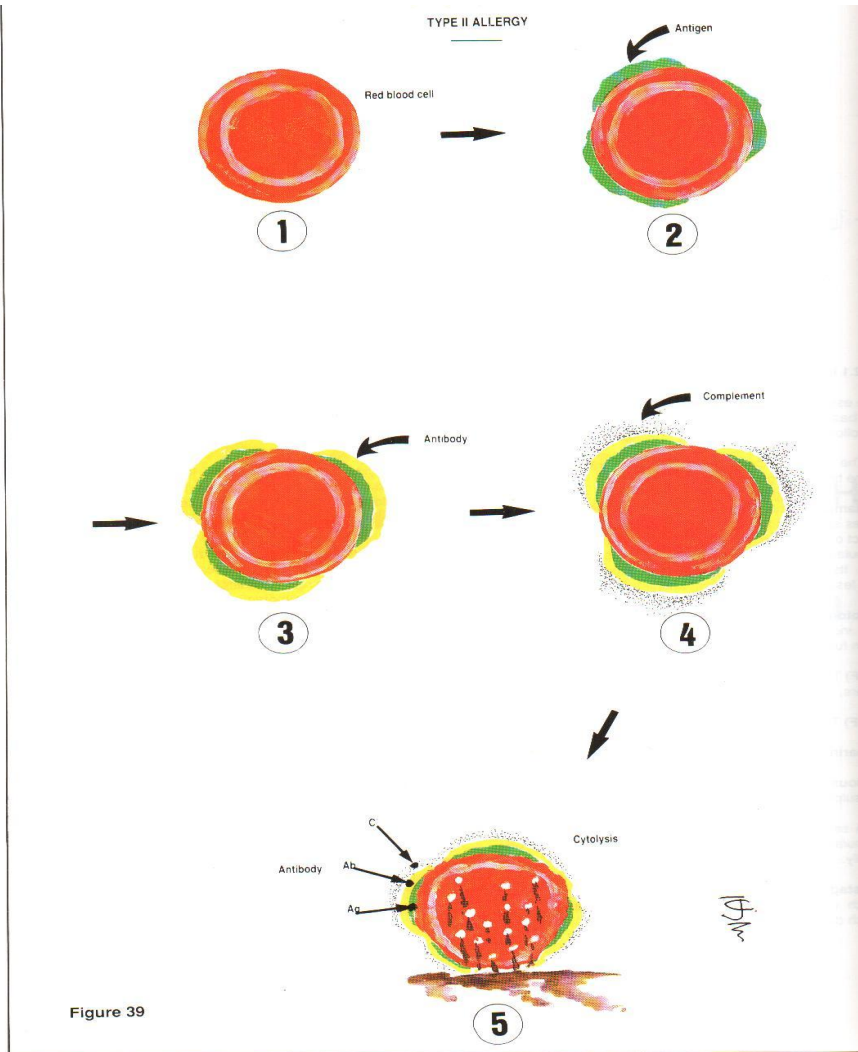
Complement
Protein

Cell Membrane



Сборка мембраноатакующего комплекса

Схема иммунного гемолиза



Гемолитическая болезнь новорожденных

Гемолитическая болезнь новорожденных

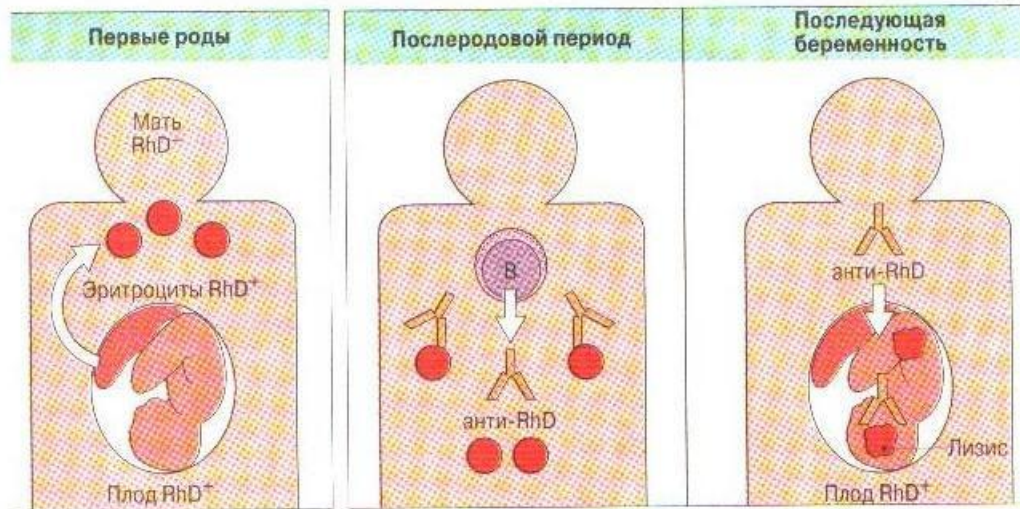


Рис. 24.9

Эритроциты резус⁺ (RhD⁺) плода попадают в кровь матери обычно во время родов. Это стимулирует образование антител анти-Rh класса IgG в послеродовой период. При последующих беременностях IgG-антитела проходят через плаценту в кровь плода (антитела IgM через плаценту не проникают). Если плод опять оказывается RhD⁺, IgG-антитела матери вызывают разрушение его эритроцитов.

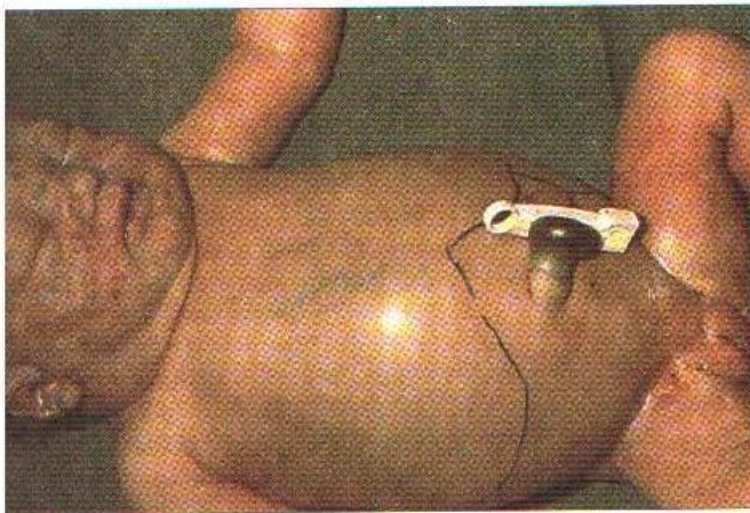


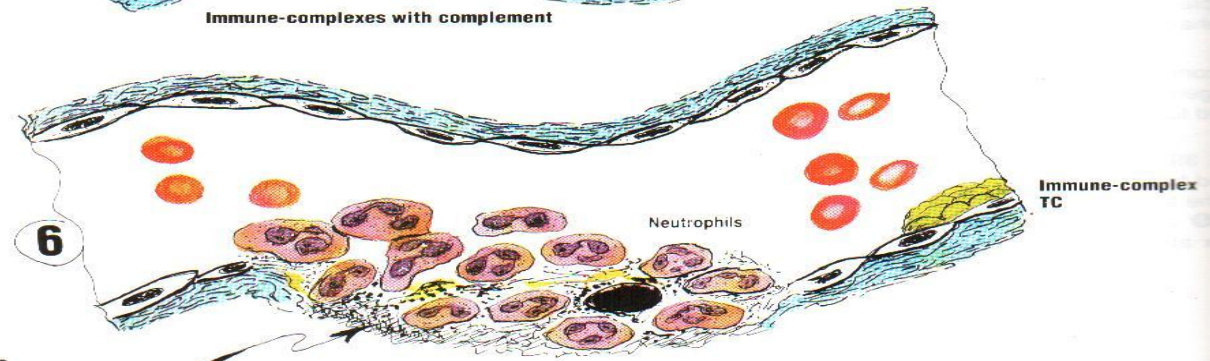
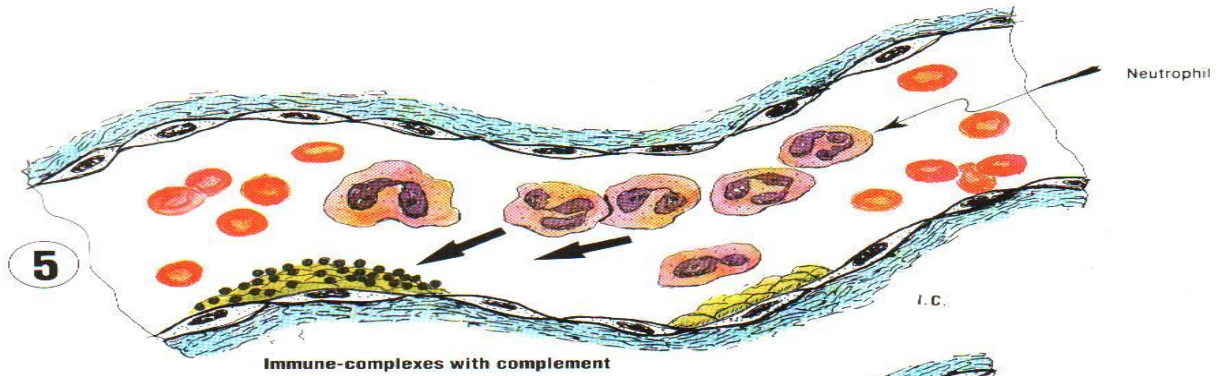
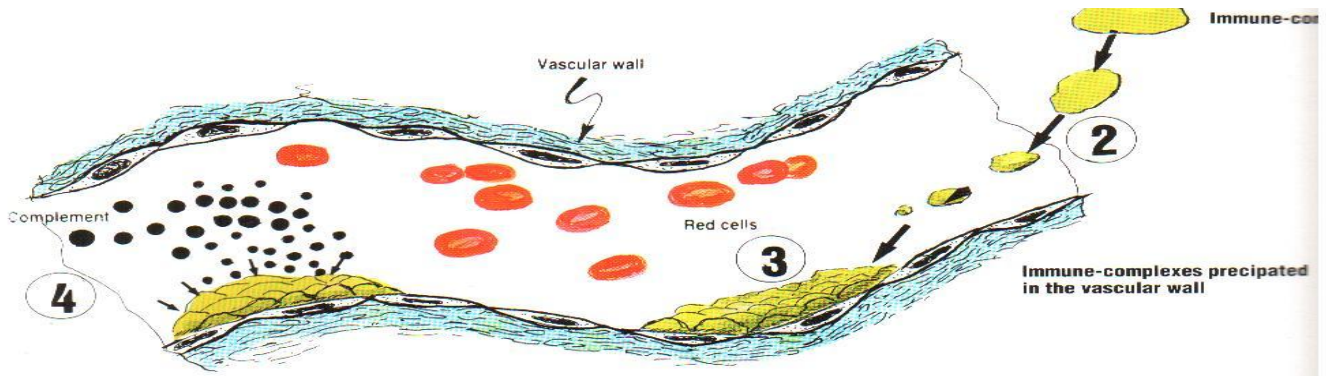
Рис. 24.10

Ребенок, страдающий ГБН. Для этой болезни характерно значительное увеличение размеров печени и селезенки из-за разрушения эритроцитов, вызванного материнскими антиэритроцитарными антителами, попавшими в кровь плода. В крови ребенка повышена концентрация билирубина (продукта распада гемоглобина). Геморрагические петехии на лице обусловлены нарушением функции тромбоцитов. Чаще всего такие реакции направлены против антигена RhD. (Фото любезно предоставлено д-ром К. Sloper.)

Васкулиты



Рис. 4.14. Клинические проявления некоторых васкулитов (фото В.В. Солнцева)



Лизоцим.

Лизоцим был открыт в 1909г. П.Л.Лащенко, а изучен в 1922г. А.Флемингом. Лизоцим – это протеолитический фермент мурамидаза (от лат. murus – стенка). Растворяет клеточную стенку грамположительных микробов.

Синтезируется макрофагами, нейтрофилами и постоянно поступает в жидкости и ткани организма. Фермент содержится в крови, лимфе, слезах, молоке, сперме, на слизистых.

Препараты лизоцима



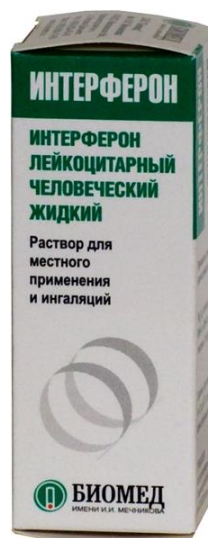
Интерферон.

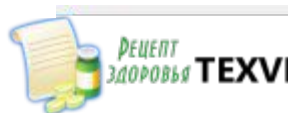
- Открыт был в 1957г. А. Айзексом и Ж. Линдеманом при изучении вирусов. Оказалось, что культуры клеток, зараженные одним вирусом, становились **нечувствительными к заражению другим вирусом**. Оказалось, что это явление обусловлено особым белком – интерфероном. По составу это гликопротеин.
- Механизм действия интерферона сложен. Он не действует непосредственно на вирус, а связывается со специфическими рецепторами клеток и нарушает репродукцию вируса внутри клетки на стадии синтеза белков. Кроме того, интерферон обладает противоопухолевой активностью при некоторых видах опухолей.

Различают **α -**, **β -** и **γ -интерфероны**.

- α –интерферон вырабатывается лейкоцитами, называется лейкоцитарным
- β - интерфероны синтезируются фибробластами
- γ -интерфероны –вырабатывается Т- лимфоцитами, макрофагами, натуральными киллерами, т.е. иммунными клетками.

Препараты интерферона







Спасибо за внимание!



Эффекторные функции комплемента

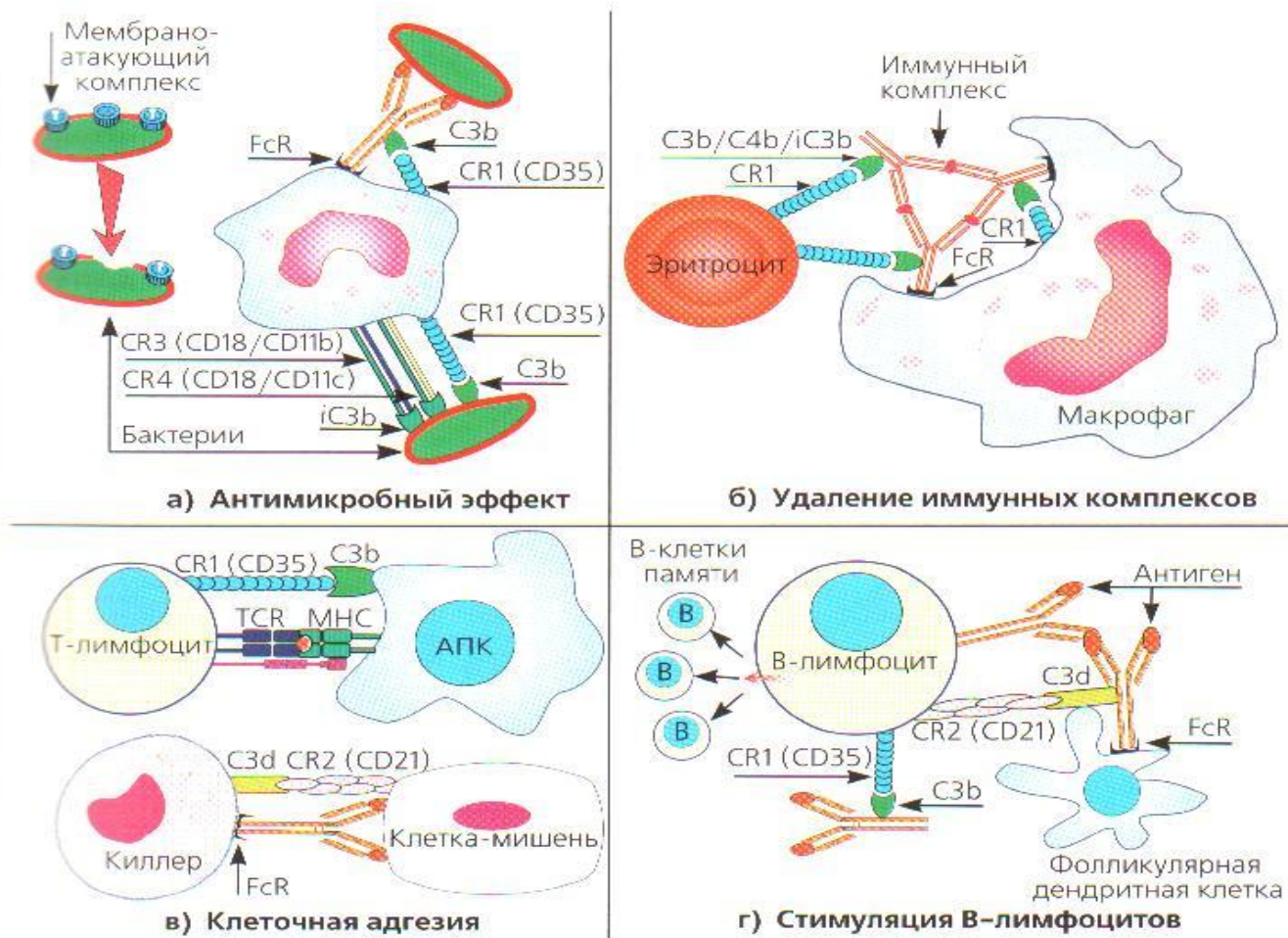


Рис. 1.19. Эффекторные функции комплемента:

а – антимикробный эффект; б – удаление иммунных комплексов; в – клеточная адгезия; г – стимуляция В-лимфоцитов

Оценка функционального состояния фагоцитов

Причины **снижения**
фагоцитарной активности
лейкоцитов:



- иммунодефициты врожденные;
- хронические инфекции;
- аутоиммунные заболевания;
- аллергические заболевания;
- вирусные инфекции;
- СПИД

Причины **повышения**
фагоцитарной активности
лейкоцитов:



- острые бактериальные инфекции;
- постоперационный период.

Системная красная волчанка

... фосфолипидов обуславливают раз-
... синдрома* и тром-
... нарушений.

... иммунное воспаление связано с
... отложение в тканях иммунных
... (ИЛ-1, TNF- α)
... эндотелия, активация комплемента



... синдром характеризуется появлением аутоантител (к фосфолипидам и фосфолипидсвяза-
... и развитием венозных и артериальных тромбозов. Он сопровождается различными формами акушер-
... (тривычное невынашивание беременности и др.), а также неврологические, кожные, сердечно-
... гатологические нарушения (см. рис. 4.45).

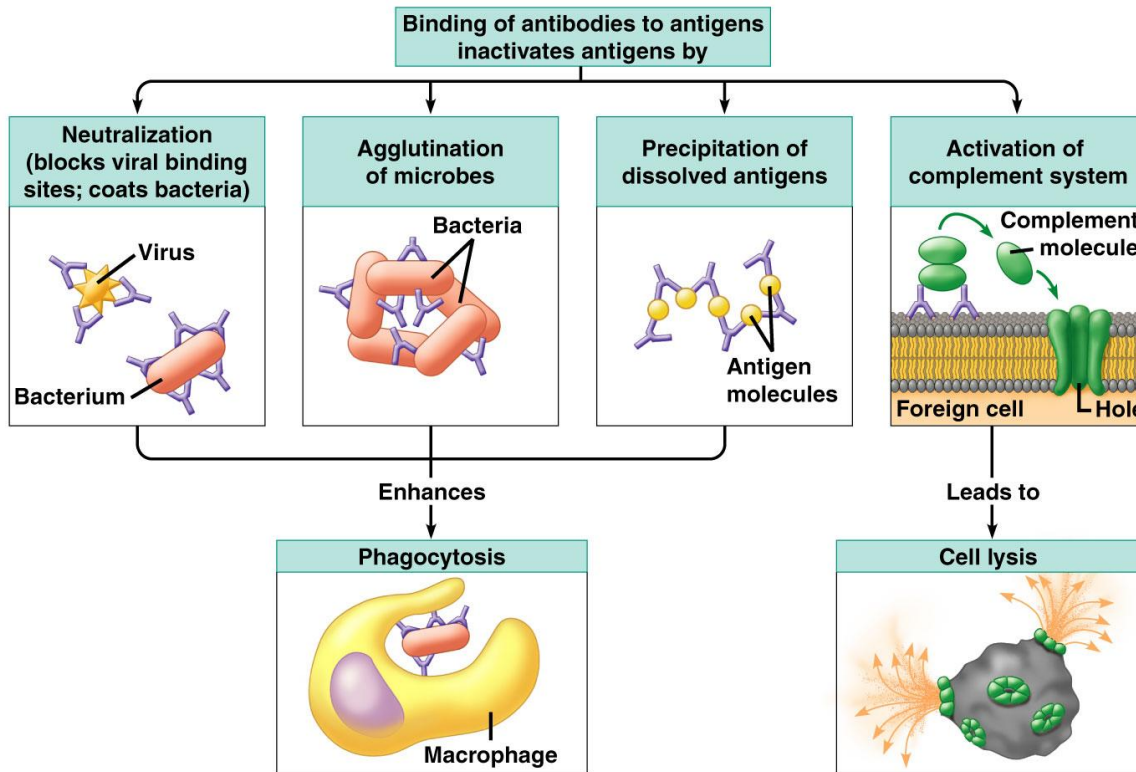


Рис. 4.9 Клинические проявления системной красной волчанки: феномен «бабочки»

Рис. 4.10. Клинические проявления системной красной волчанки на кистях рук

Растворимые компоненты иммунной системы грудного молока

Иммуноглобулины	sIgA, IgA, IgM, IgG, IgE, IgD
Цитокины	IL-1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 16, 18, IFN гамма, TNF альфа
Хемокины и рецепторы	IL-8, RANTES, CD14, sFas, sFasL
Факторы роста	G-CSF, эритропоэтин, TGF, NGF
Факторы неспецифического иммунитета	Комплемент, лактоферрин, лизоцим, пропердин, манноз-связывающий белок, альфафетопротейн, муцины, дефенсины
Гормоны	Пролактин, кортизол, инсулин, тироксин, протагландины



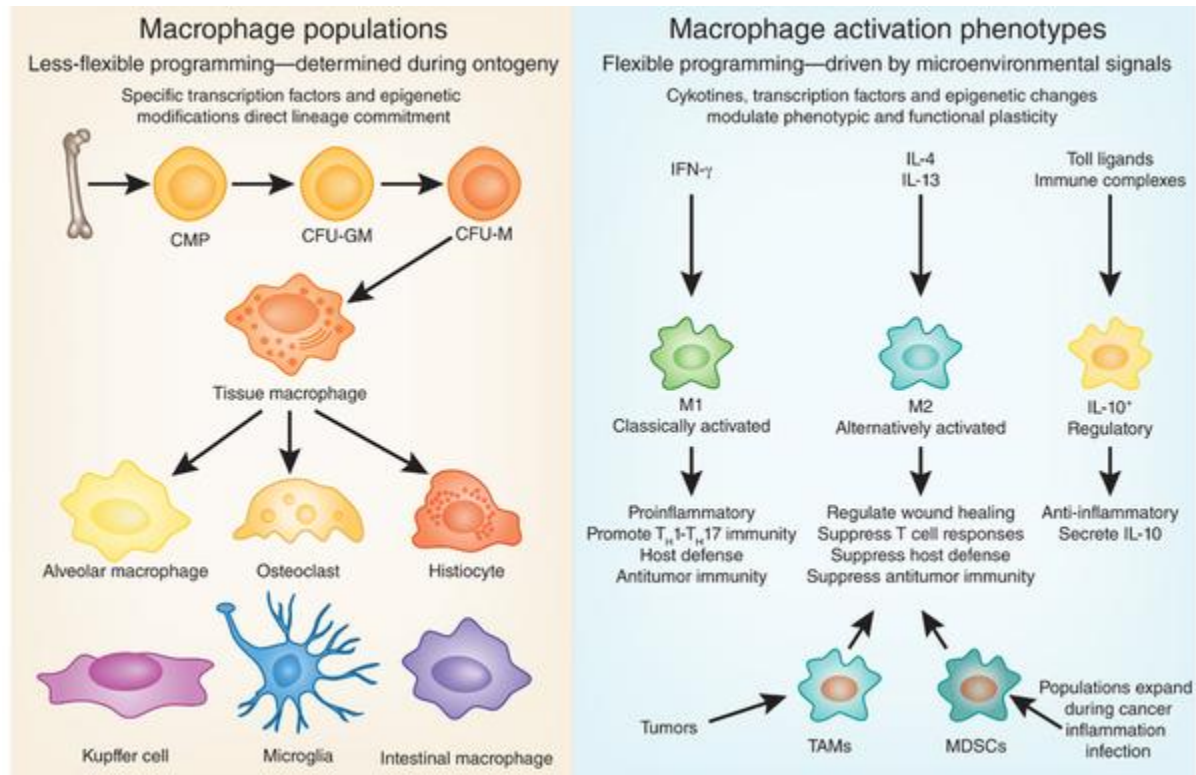


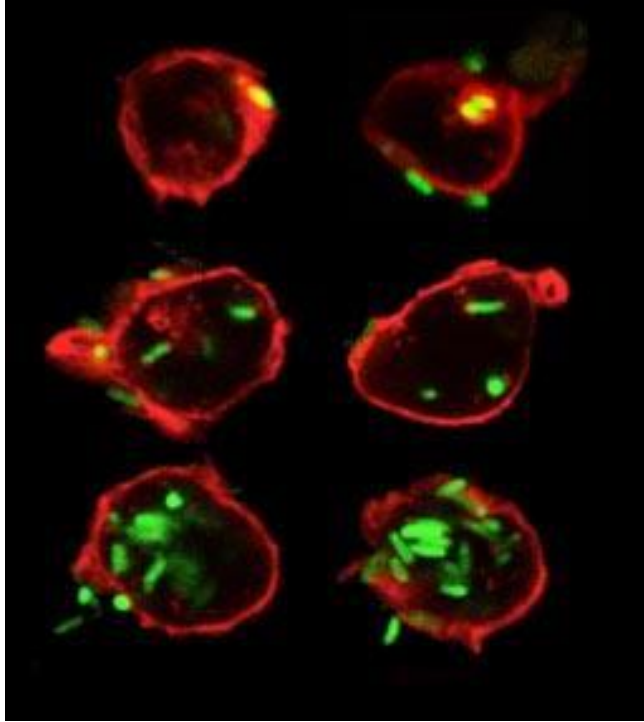
ПРЕПАРАТЫ СТИМУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

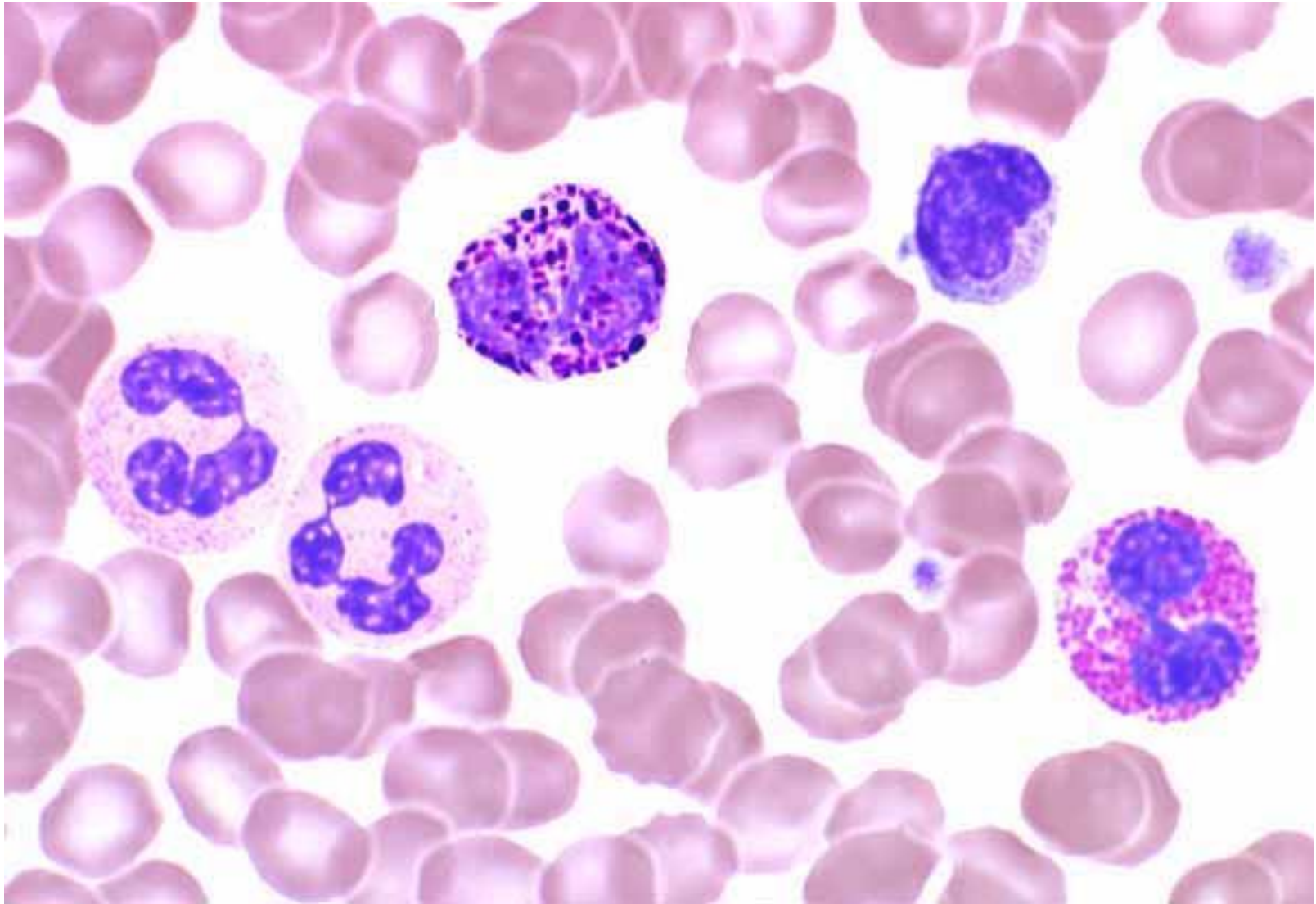
ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЙ
ПРЕПАРАТ МЕСТНОГО
ДЕЙСТВИЯ –
ПОЛИВАЛЕНТНЫЙ КОМПЛЕКС
ЛИЗАТА БАКТЕРИЙ.

АКТИВИРУЕТ ФАГОЦИТОЗ,
УВЕЛИЧИВАЕТ КОЛИЧЕСТВО
ИММНОКОМПЕТЕНТНЫХ
КЛЕТОК И СОДЕРЖАНИЕ Ig A
И ЛИЗОЦИМА В СЛЮНЕ









Первоначальная защитная реакция

Презентация антигена

Эффекторные функции

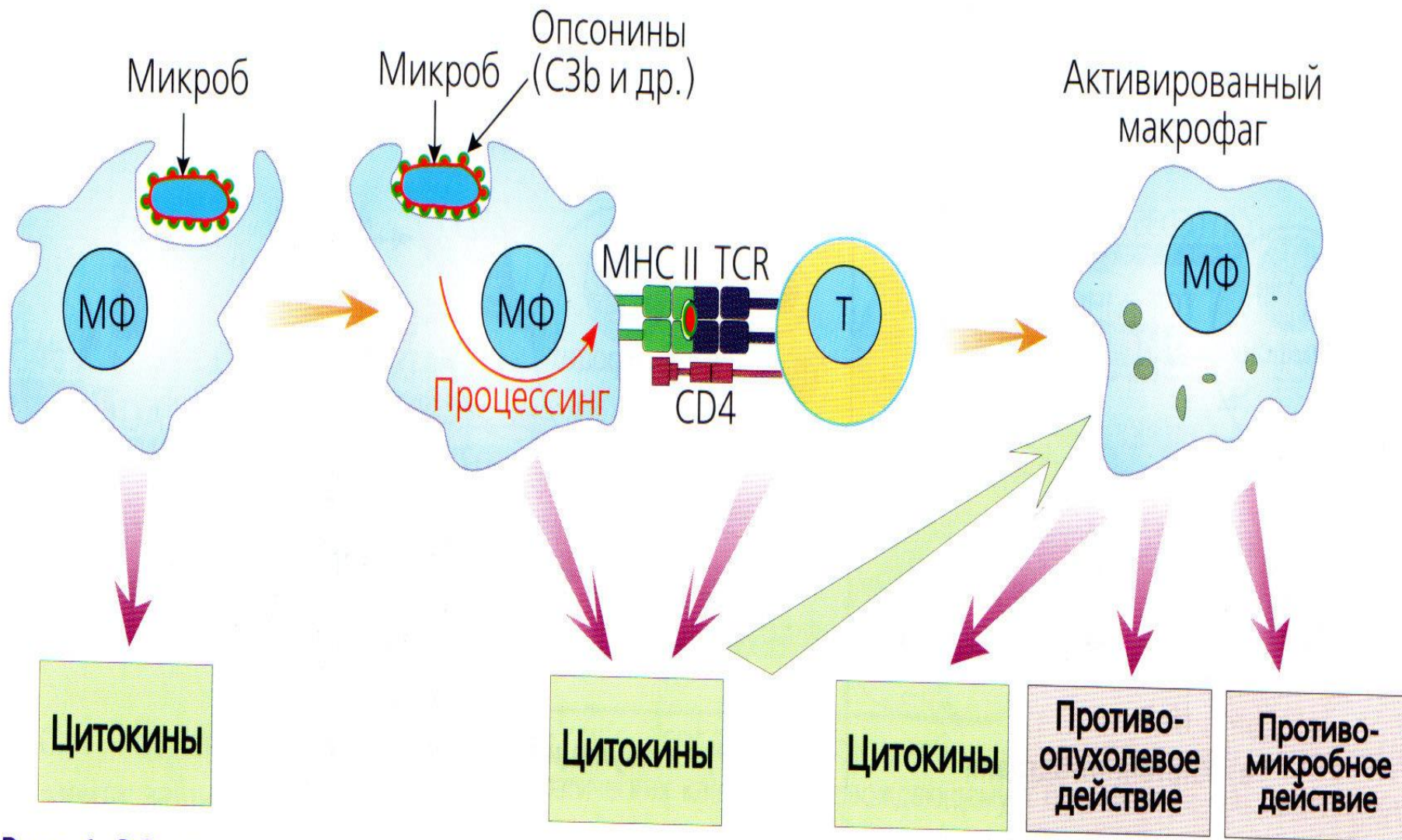


Рис. 1.20. Центральная роль макрофага в иммунитете