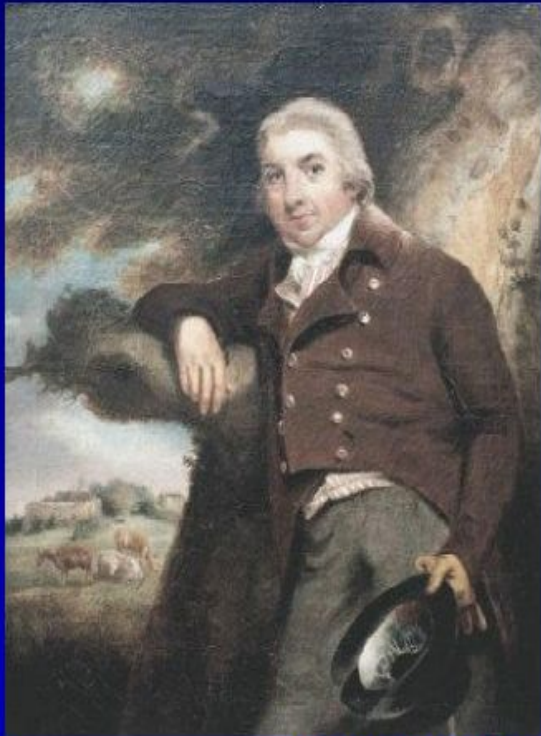


Тема :

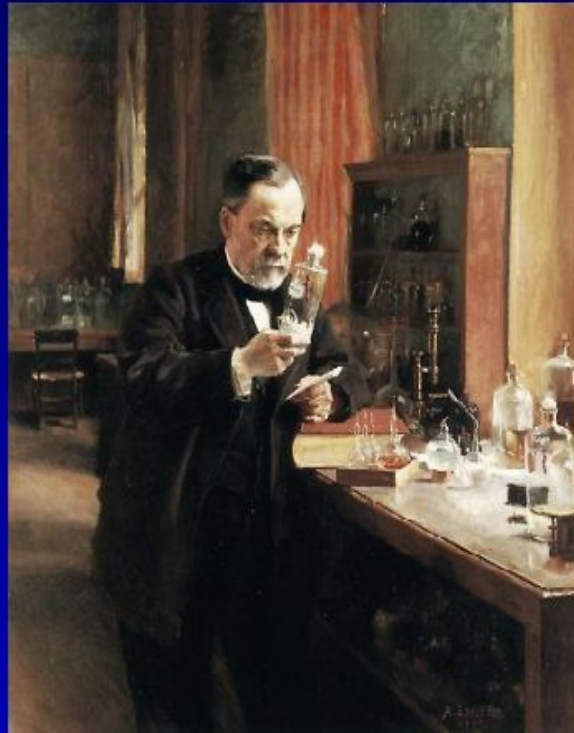
«Механизмы защиты организма
человека. Особенности
врожденного и адаптивного
иммунитета»

История



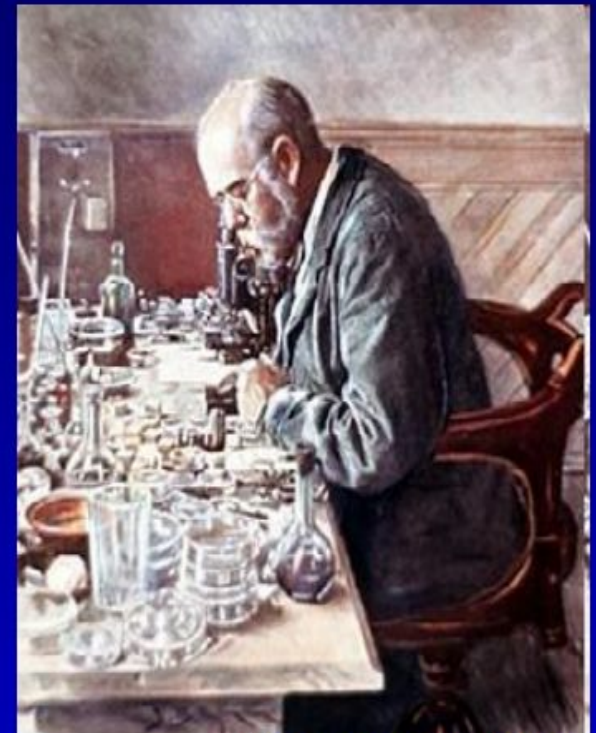
by William Pearce

Эдвард Дженнер
(1749-1823)



by Albert Edelfelt

Луи Пастер
(1822-1895)



Неизвестный художник

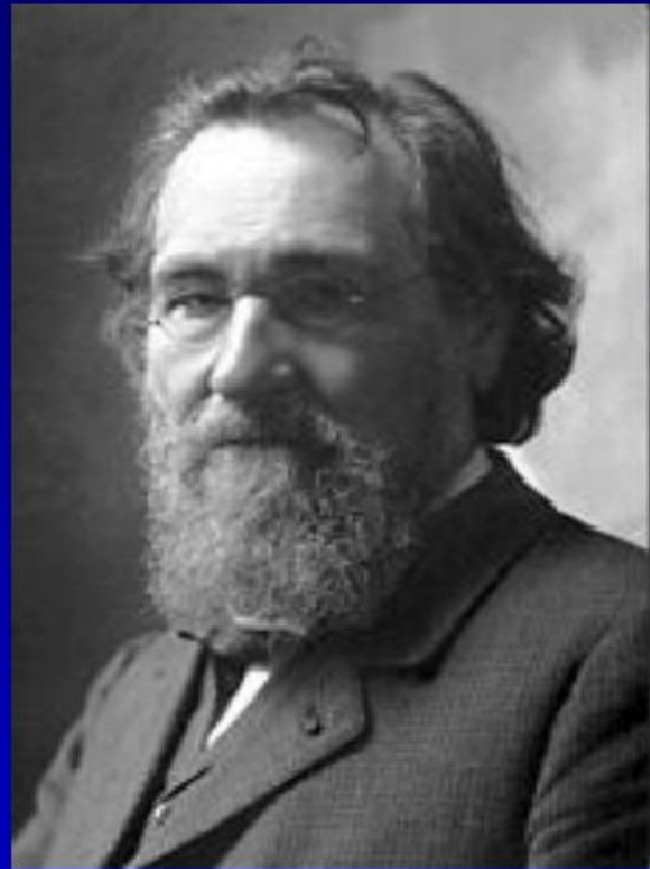
Роберт Кох
(1843-1910)

Нобелевская премия 1908 г.



**Пауль Эрлих
(1854-1915)**

За гуморальную теорию



**Илья Ильич Мечников
(1845-1916)**

За клеточную теорию

Иммунитет —

это способ защиты организма от действия различных **веществ и организмов, вызывающих деструкцию его клеток и тканей**, характеризующийся изменением функциональной активности преимущественно иммуноцитов с целью поддержания гомеостаза внутренней среды (Черешнев В.А., К.В. Шмагель, 2013)

Функции иммунитета

• Защитная

Противоинфекционный
иммунитет

Акцептивная

- сожительство с
нормальной микробиотой;
- плод в матке

Виды иммунитета:

1. Врожденный.
2. Адаптивный или специфический.

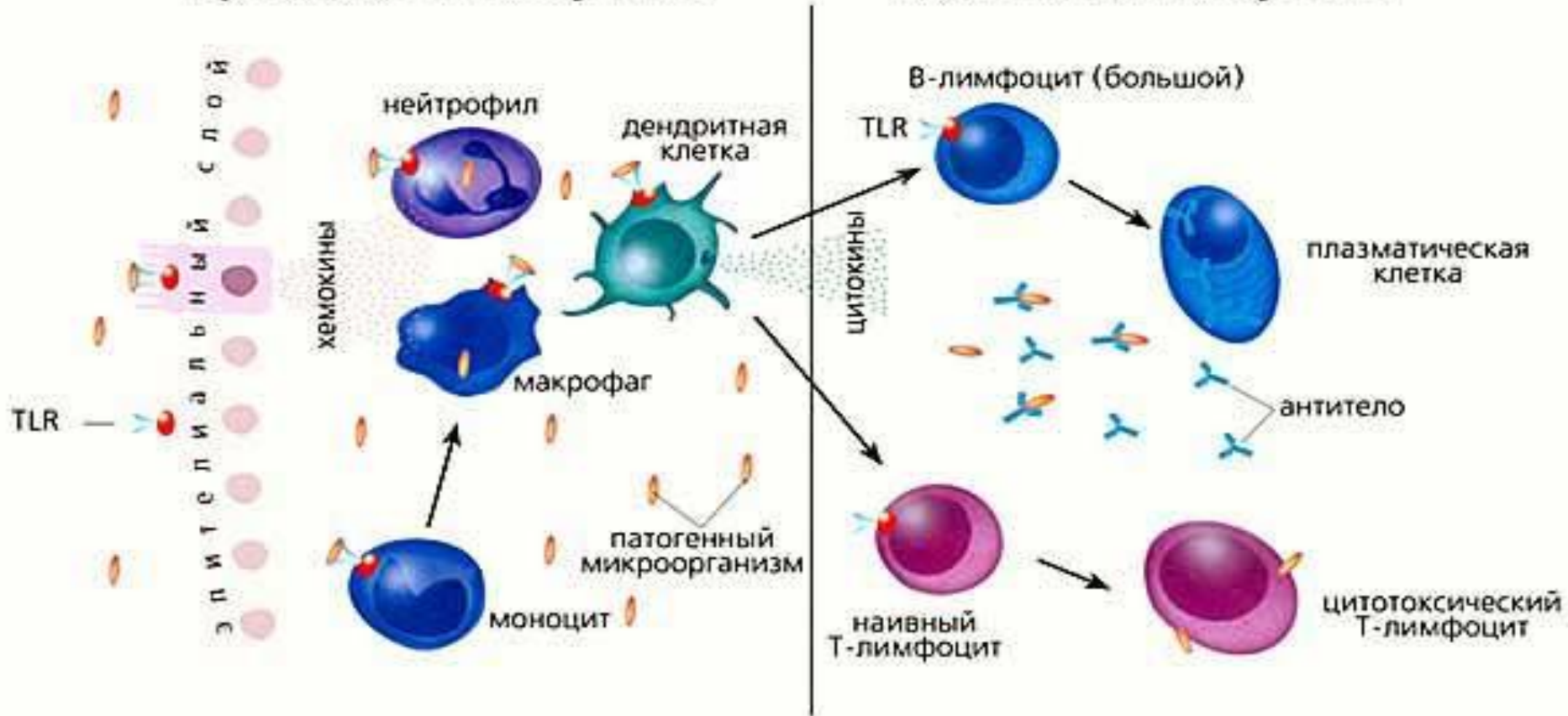
Основные свойства врожденного и адаптивного иммунитета

Характеристика	Врожденный	Адаптивный
Условия формирования	В онтогенезе вне зависимости от запроса	Формируется в ответ на «запрос» (поступление чужеродного)
Объект распознавания	Группы чужеродных молекул, связанных с патогенностью (образы патогенности, молекулы опасности)	Индивидуальные молекулы (антигены)
Эффекторные клетки	Миелоидные, НК-КЛЕТКИ	Лимфоидные
Чем распознает	Патогенраспознающие рецепторы	Антигенраспознающие рецепторы
Угроза аутоагрессии	Минимальная	Реальная
Наличие памяти	Отсутствует	Формируется

Уровни иммунного реагирования на внедрение патогена:

врожденный иммунитет

адаптивный иммунитет



Система врожденного иммунитета распознает консервативные структуры инфекционных агентов с помощью ограниченного спектра ПРР, в то время как адаптивный иммунитет оперирует высокоспецифичными для каждого конкретного патогена цитотоксическими Т-лимфоцитами и антителообразующими плазмоцитами.

Механизмы врожденного иммунитета

1. Анатомо-физиологические механизмы (барьерная и выделительная функции, воспаление и т. д.)
2. Нормальная микробиота
3. Гуморальные факторы неспецифической резистентности (лизоцим, секреты кожи и слизистых оболочек, комплимент, интерфероны, фибронектин, белки острой фазы, естественные анти-тела)
4. Клеточные факторы (фагоцитоз)

Анатомо-физиологические механизмы:

1. Защитная функция кожи.
2. Барьерно-секреторная функция органов и тканей.
3. Выделительная функция.
4. Температурная реакция.

Защитная функция слизистых оболочек

(эндотелий – не только барьер, но и фактор секреции).

- **Механическая:**

- барьерная, преграда для проникновения микроорганизмов;

- сжатие клеток, на которых адсорбировались микроорганизмы (наиболее значимо в ротовой полости), возможно через связывание на своей поверхности секреторного IgA, который в свою очередь взаимодействует с бактериями, расположенными в ротовой полости, а затем способствует их элиминации со слущенным эпителием.

- **2. Разделительная** - предотвращает прямой контакт фагоцитов и нормальной микрофлоры.

- **3. Иммунорегуляторная:**

- секреторная, участвует в создании микроокружения богатого необходимыми цитокинами.

- секреторно-сигнальная: оповещает о нарушении метаболизма (DAMPs), привлекает, через синтез хемокинов клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы, моноциты/макрофаги и др.).



Нормальная микробиота и иммунная система

- У человека 10^{13} своих клеток и 10^{14} клеток различных микроорганизмов
= 100 триллионов
(на одну клетку приходится 10 микробов)
более 1000 видов
- Суммарный геном нормальной микробиоты содержит в 100 раз больше генов, чем геном человека (Backhed et al., 2004)
- Масса нормальной микробиоты составляет от 2 до 8 кг
- 99,9% составляет микробиота толстого кишечника,

Тонкие и толстые (J.Gordon, Nature 2009)



Firmicutes



Bacteroides

Нормальная микробиота

Функции нормальной микробиоты кишечника:

1. Колонизационная резистентность,
2. Иммуномодулирующая функция,
3. Детоксикационная деятельность,
4. Витаминообразующая функция,
5. Переваривание и всасывание пищи,
6. Регуляция моторной деятельности кишечника.

Клеточный Врожденный Иммунитет

Лектор:

доцент Радаева Ольга Александровна

radaevamed@mail.ru

Клетки крови

Эритроциты

Тромбоциты

Лейкоциты

Нейтрофилы

Моноциты/
макрофаги

Эозинофилы

Базофилы

Дендритные
клетки

Тучные
клетки

Лимфоциты

В-лимфоциты

Т-лимфоциты

Нейтрофилы

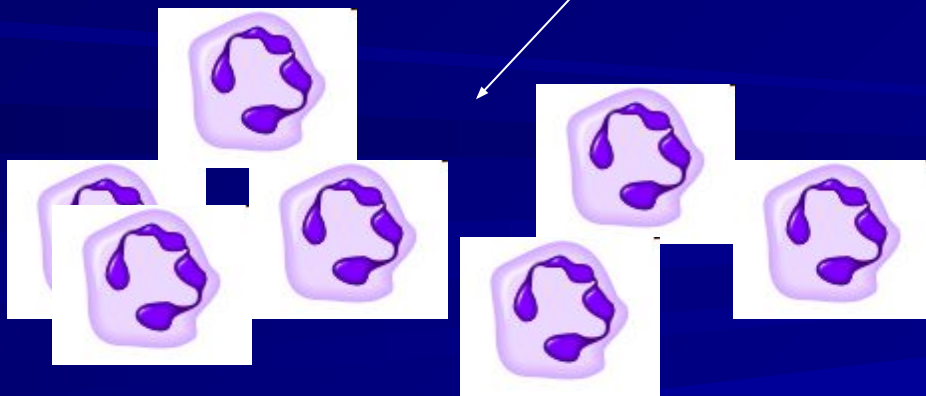


ВОСПАЛЕНИЕ

IL-23

IL-17

G-CSF



Жизненный цикл:

1. Митотическая фаза – 7,5 дн.
(образование гранул)
2. Постмитотическая – 6,5 дн.
(изменение ядра –
конденсация хроматина,
сегментация ядра)

НОРМА в крови
 $2 - 7,5 \cdot 10^9 / л$

В КРОВЬ

Популяция нейтрофильных гранулоцитов

Костномозговой пул

Циркулирующие

Пристеночные

Тканевой пул

Экссудативный
(в т. ч. сливарный)

Пролиферирующие
нейтрофилы

Неделящиеся
нейтрофилы

Инфильтрирующий

Нейтрофилы

```
graph TD; A[Нейтрофилы] --> B[Пристеночные (маргинальный)]; A --> C[Свободные]; B --> D[скорость кровотока выше скорости движения нейтрофилов];
```

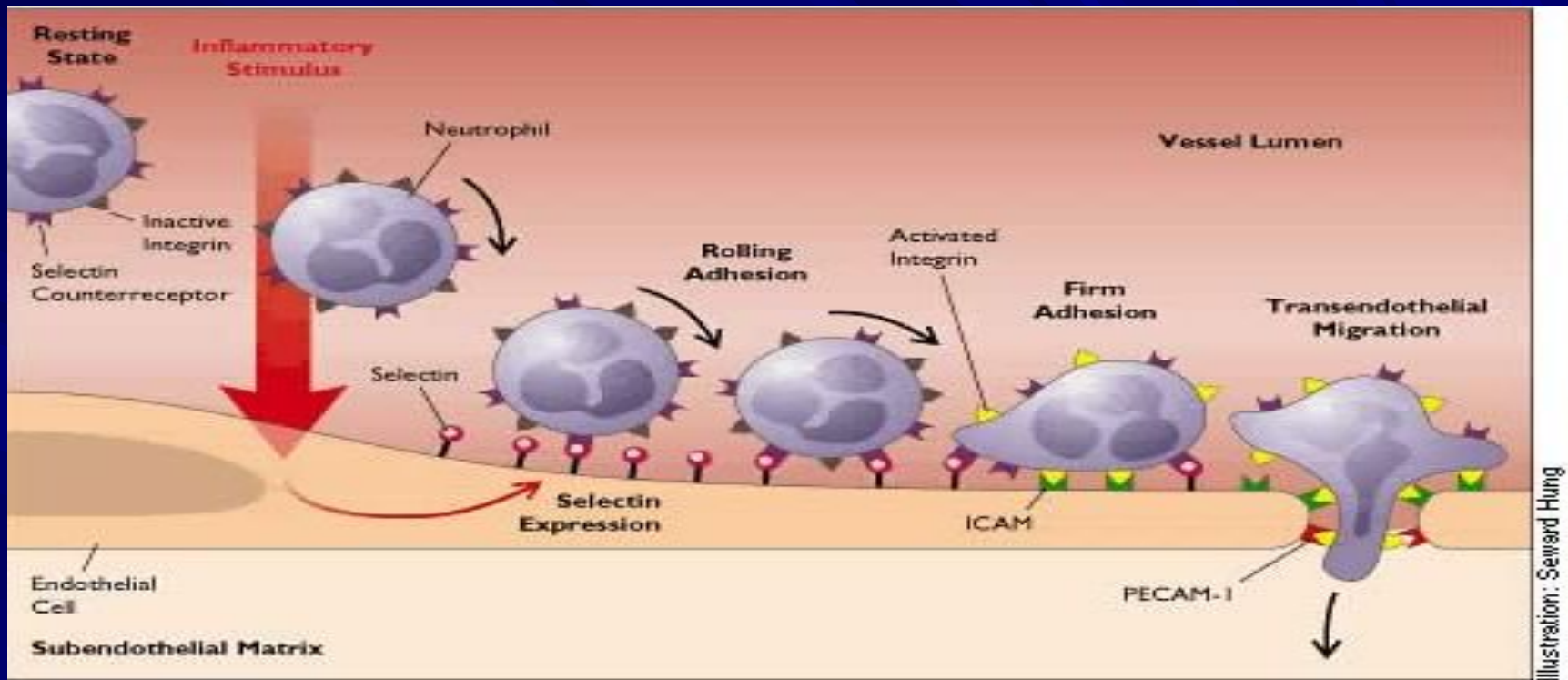
**Пристеночные
(маргинальный)**

Свободные

скорость кровотока выше
скорости движения
нейтрофилов

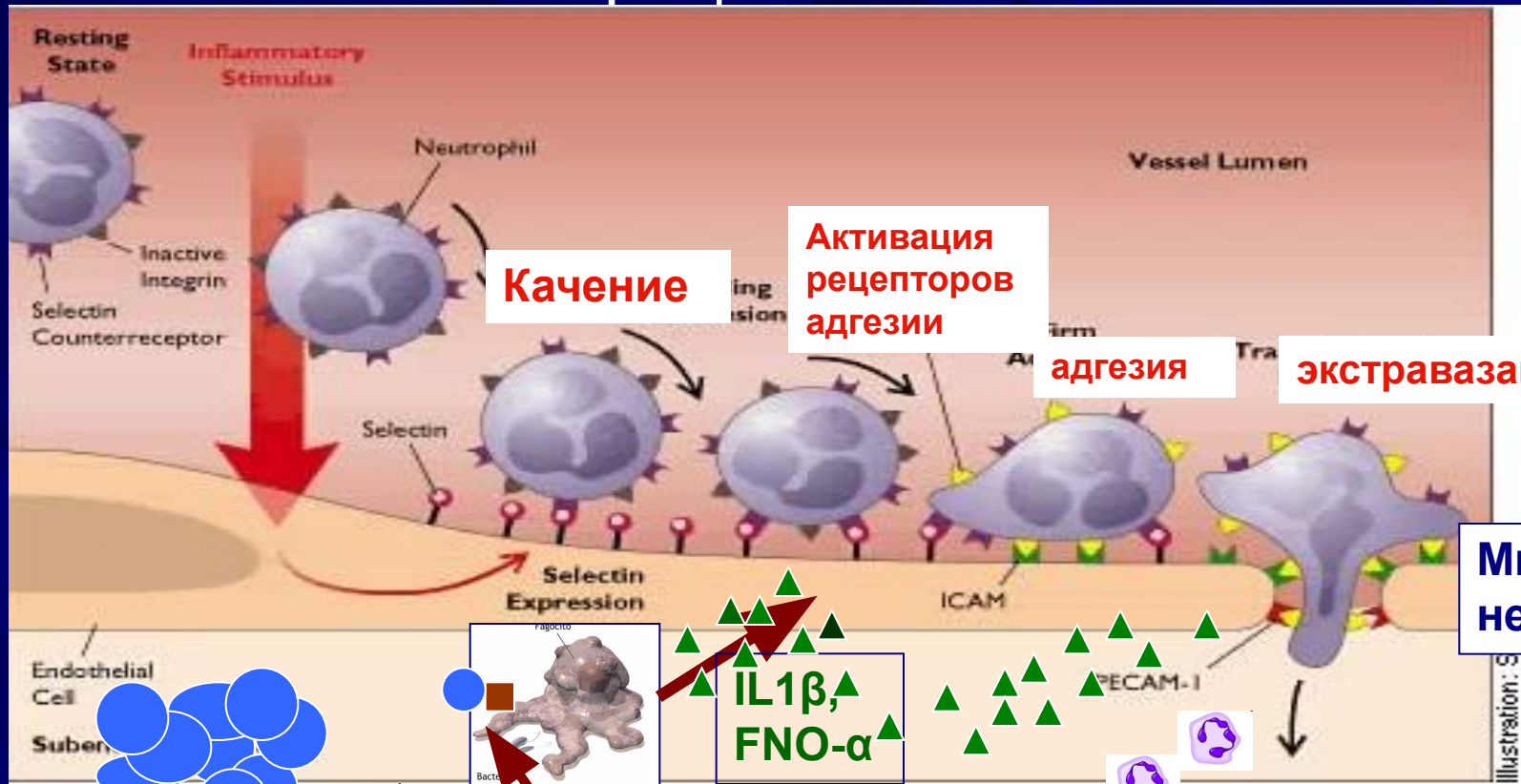
Основная функция нейтрофилов - защита организма от локальных бактериальных инфекций.

Миграция



- **роллинг** (качение за счет наличия селектинов на мембране нейтрофилов),
- **адгезия** (прикрепление с остановкой на фоне повышения в тканях IL-8, который стимулирует образование на эндотелии сосудов и нейтрофилов интегринов)
- **диapedез** (прохождение между эндотелиальными клетками сосуда – нейтрофил образует псевдоподию и она проникает между эндотелиоцитами).

Эмиграция и хемотаксис



Качение

Активация рецепторов адгезии

адгезия

экстравазация

Миграция нейтрофила

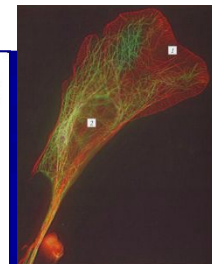
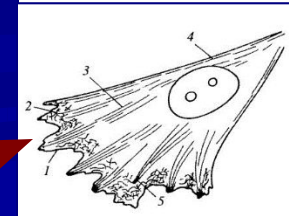
IL1 β , FNO- α

Проникновение м/о через барьер

Активация резидентного макрофага

Хемотаксис нейтрофила к бактерии

Ламеллоподия



Уничтожение чужого

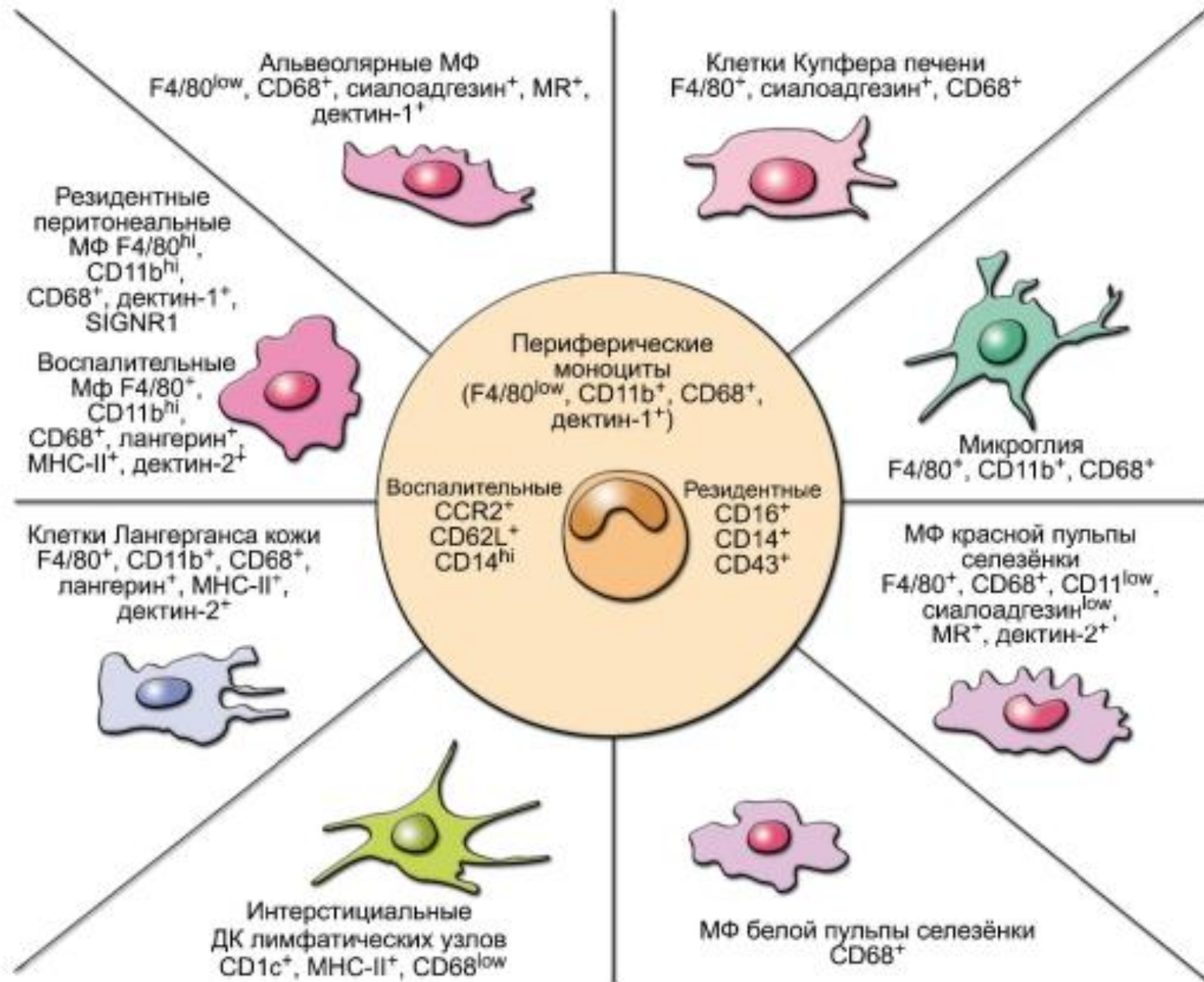
- При поглощении (наиболее эффективно)
- Секреция гранул за пределы нейтрофила;
- Цитолиз с излитием в окружающую среду внутреннего содержимого (такое происходит в условиях недостаточности опсонинов, грибковых поражениях.)

**Нейтрофилы после разрушения
бактериальной клетки
подвергаются апоптозу. На их
мембранах появляются рецепторы
для распознавания и
последующего поглощения
макрофагами.**

Моноциты/ макрофаги

Система мононуклеарных фагоцитов представлена в организме главным образом **макрофагами и дендритными клетками**, присутствующими в различных органах и тканях, имеющих общего предшественника и способных выполнять ряд **функций**:

- Фагоцитоз чужеродного и эндогенного материала
- Пиноцитоз макромолекул
- Участие в процессах регенерации
- Презентация антигенов Т- и В-лимфоцитам
- Секреция биологически активных веществ.



Орган	Вид макрофага
Печень	Купферовские клетки
Легкие	Альвеолярные макрофаги
Перитонеальная полость	Перитонеальные макрофаги
Кожа	Эпидермальные и дермальные макрофаги
Почки	Мезангиальные клетки
Костная ткань	Остеокласты
Соединительная ткань	Гистиоциты
Нервная система	Микроглиальные клетки
Плацента	Клетки Хофбауза

Функции фиксированных макрофагов:

- Контроль процессов клеточного роста
- Детоксикация
- **Удаление отмирающих тканевых клеток – основная функция!!!!** Общий объем ежедневного перерабатываемого макрофагами трупного материала огромен.
- Очищение кровотока от деградирующего материала, сгустков фибрина, обмен липидов, железа.

Функциональные различия нейтрофилов и моноцитов

Свойство	Н	М
Сроки жизни	Короткий (3-5)	Длинный
Темп мобилизации и активации	Быстрый (минуты)	Более медленный (часы)
Длительность активации	Короткая (минуты)	Длительная (часы)
Способность к фагоцитозу	Очень высокая	Высокая
Регенерация мембран	-	+
Нелизосомальная секреция	-	+

Клеточные факторы неспецифической резистентности

Фагоцитоз – это процесс активного поглощения клетками организма различных чужеродных структур с последующим их разрушением с помощью внутриклеточных литических систем.

«Профессиональные» фагоциты:

I гр. – микрофаги: полиморфноядерные лейкоциты – нейтрофилы, эозинофилы, базофилы;

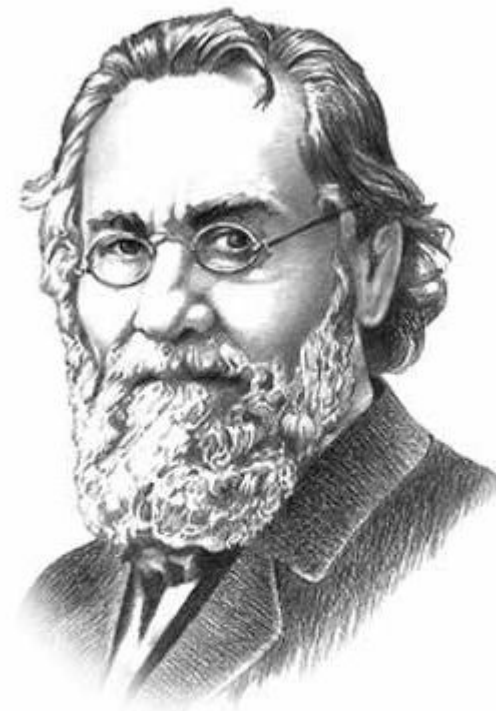
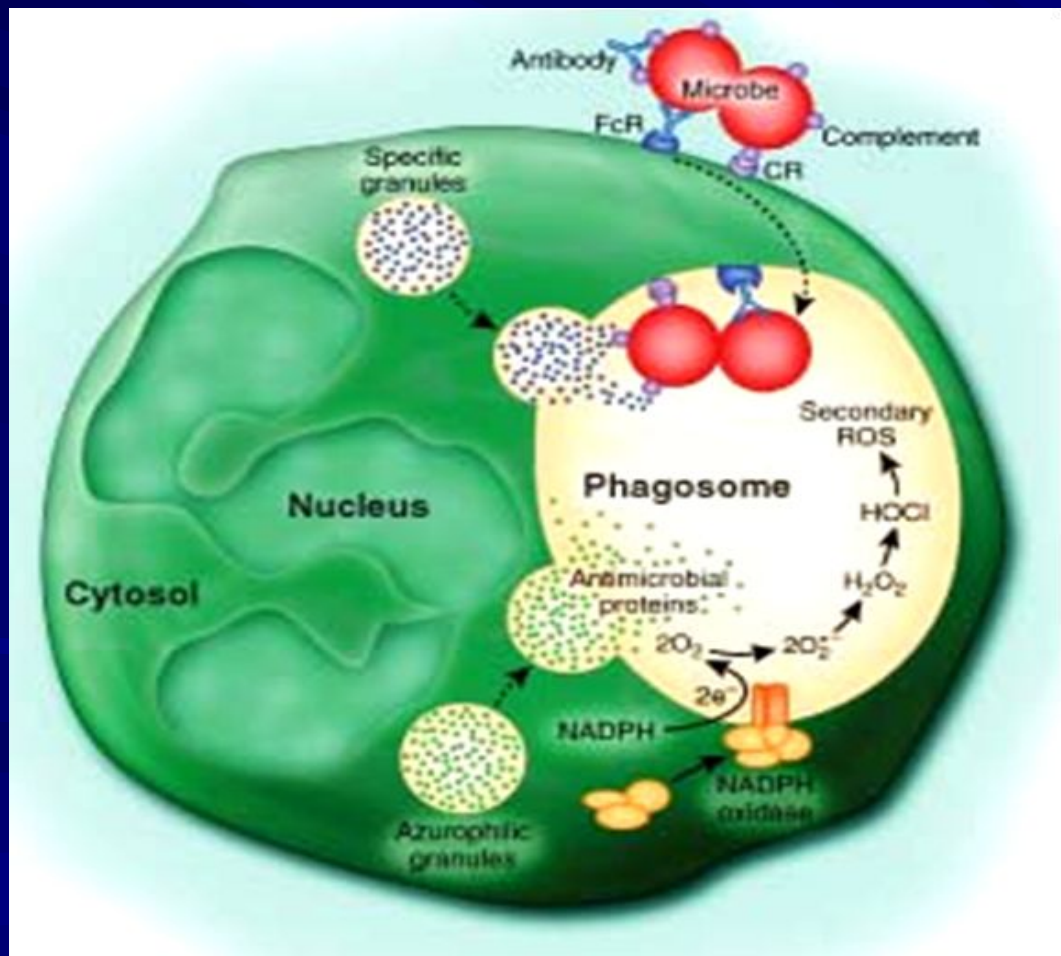
II гр. – макрофаги: моноциты крови, тканевые макрофаги.

По подвижности выделяют:

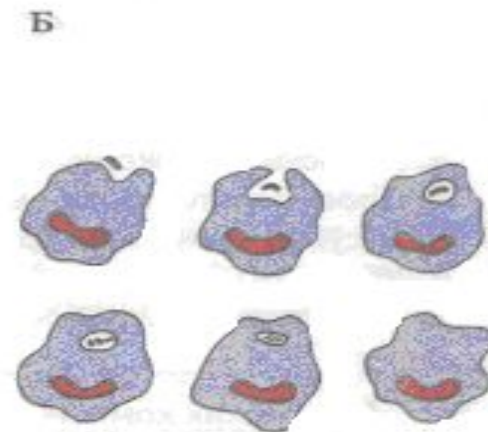
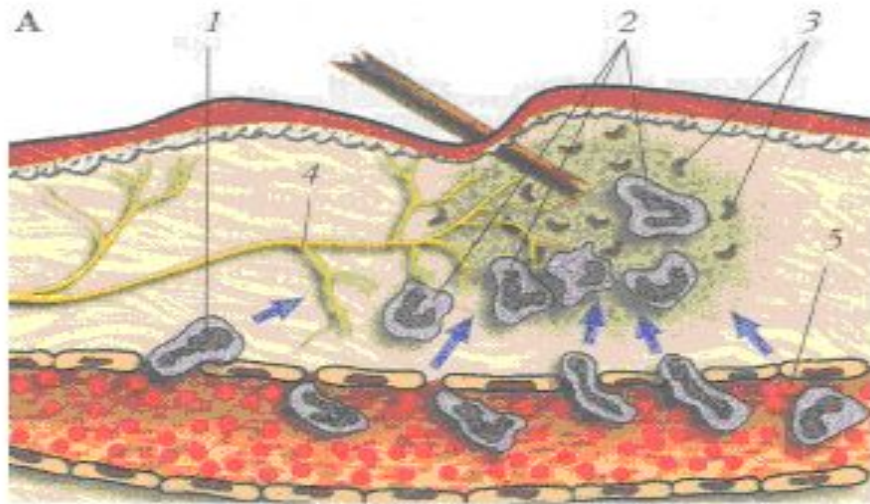
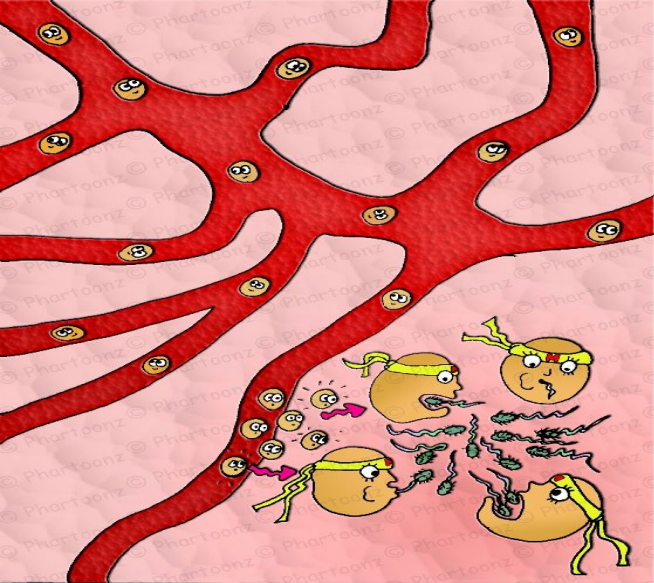
1-свободные, подвижные фагоциты

2-фиксированные (тканевые макрофаги).

Фагоцитоз



МЕЧНИКОВ
Илья Ильич
1845-1916



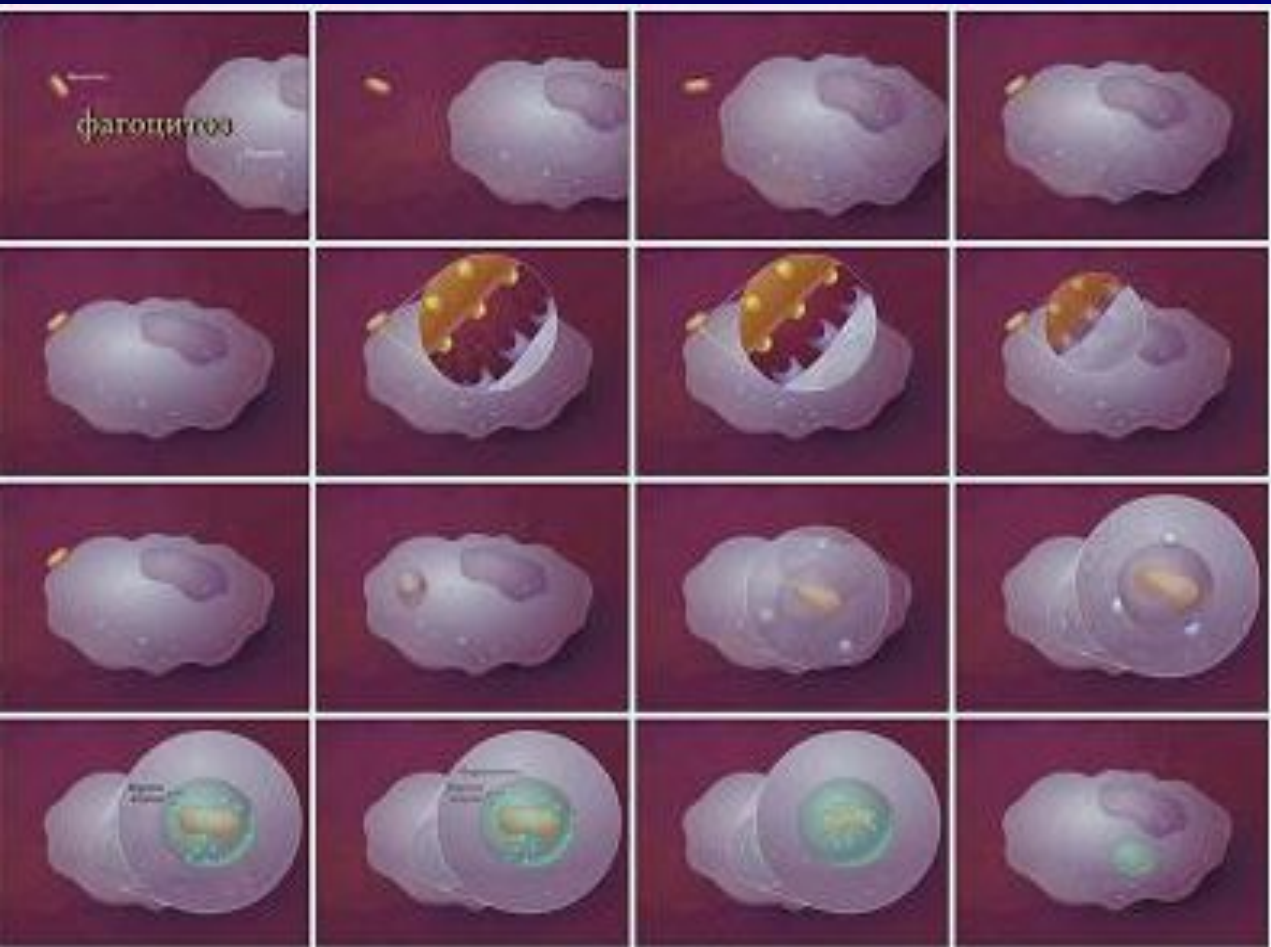
Фагоцитоз

А - воспаление, вызванное занозой:

1 - фагоциты, выходящие из сосуда; 2 - защитный вал; 3 - микробы, занесенный занозой (сероватым цветом показан гной); 4 - нервы; 5 - эритроциты.

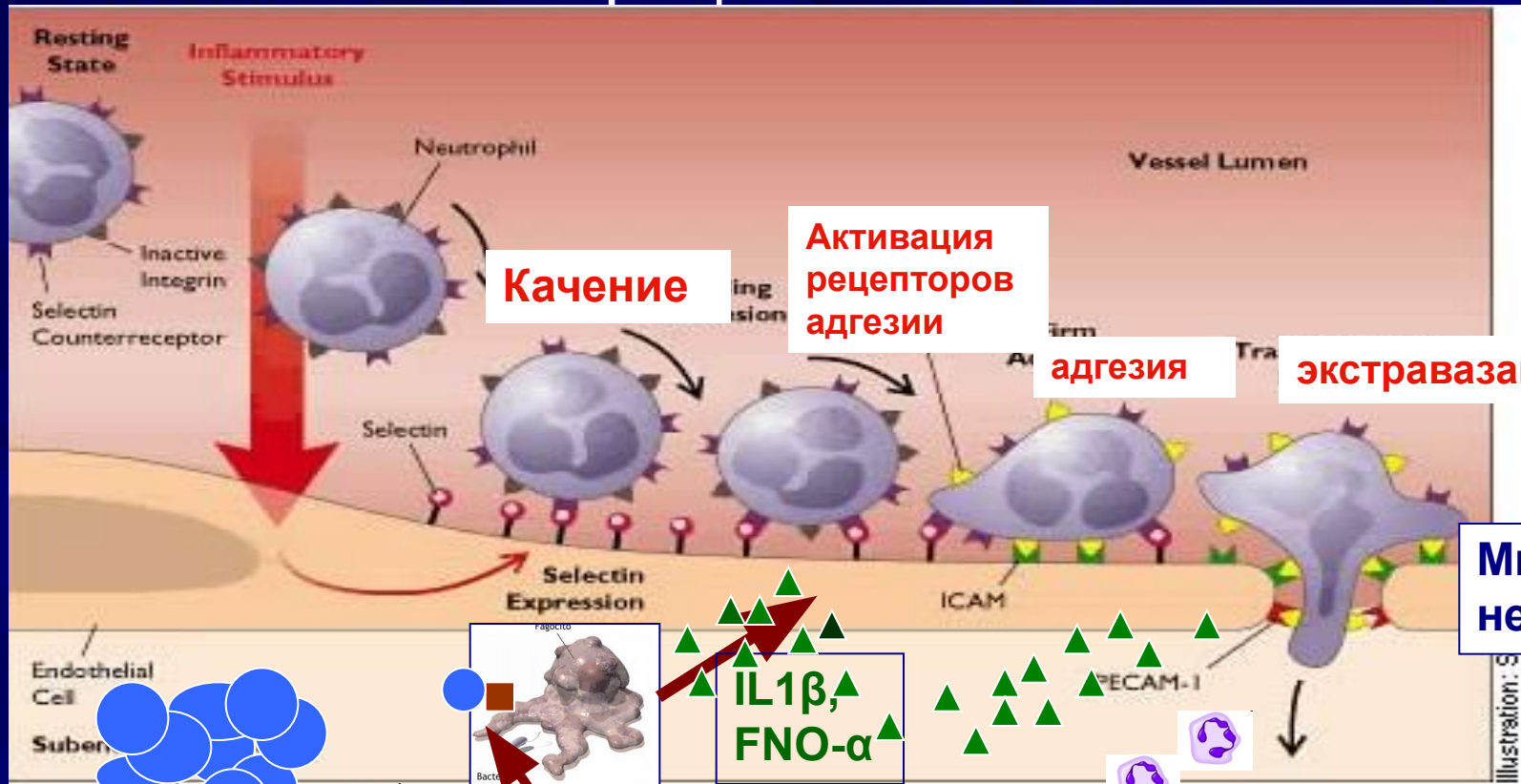
Б - уничтожение микроба фагоцитом.

Стадии фагоцитоза



1. Хемотаксис
2. Адгезия
3. Активация Мембраны
4. Погружение
5. Образование фагосомы
6. Образование фаголизосомы
7. Киллинг и переваривание
8. Выброс продуктов деградации

Эмиграция и хемотаксис



Качение

Активация рецепторов адгезии

адгезия

экстравазация

Миграция нейтрофила

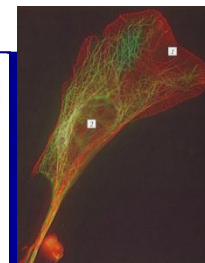
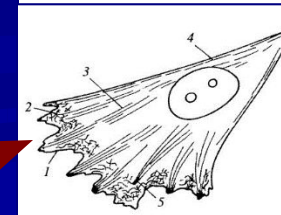
**IL1 β ,
FNO- α**

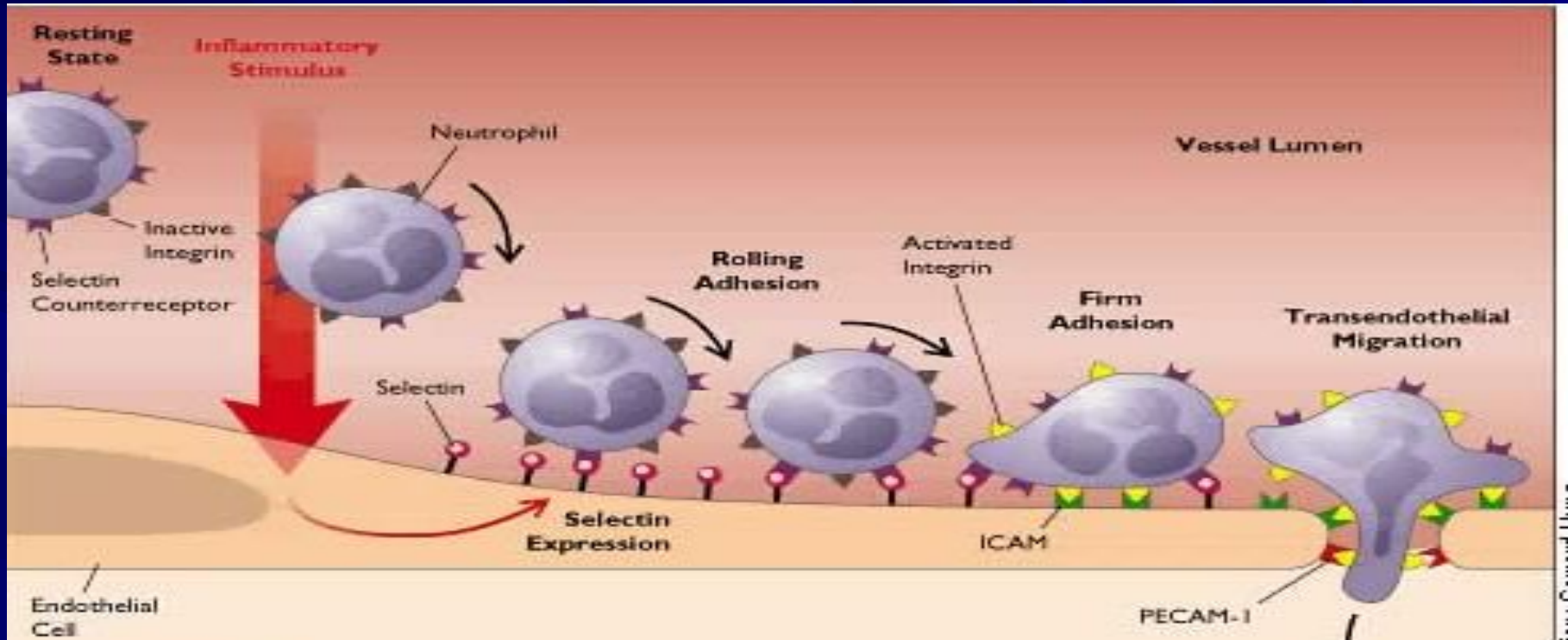
Проникновение м/о через барьер

Активация резидентного макрофага

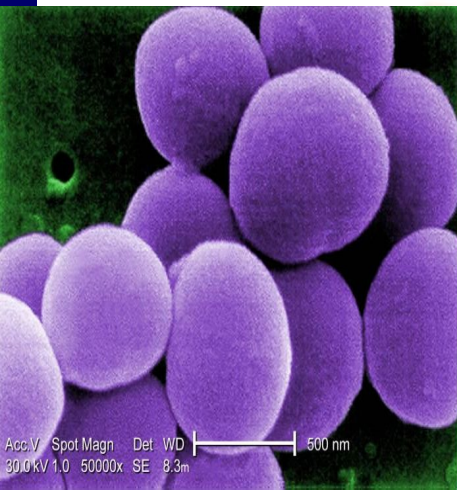
Хемотаксис нейтрофила к бактерии

Ламеллоподия



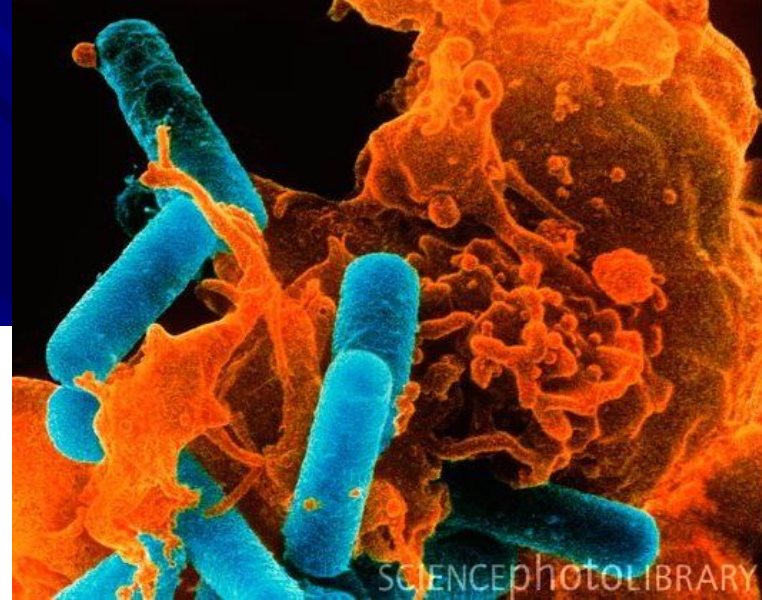


ion: Seward Hung



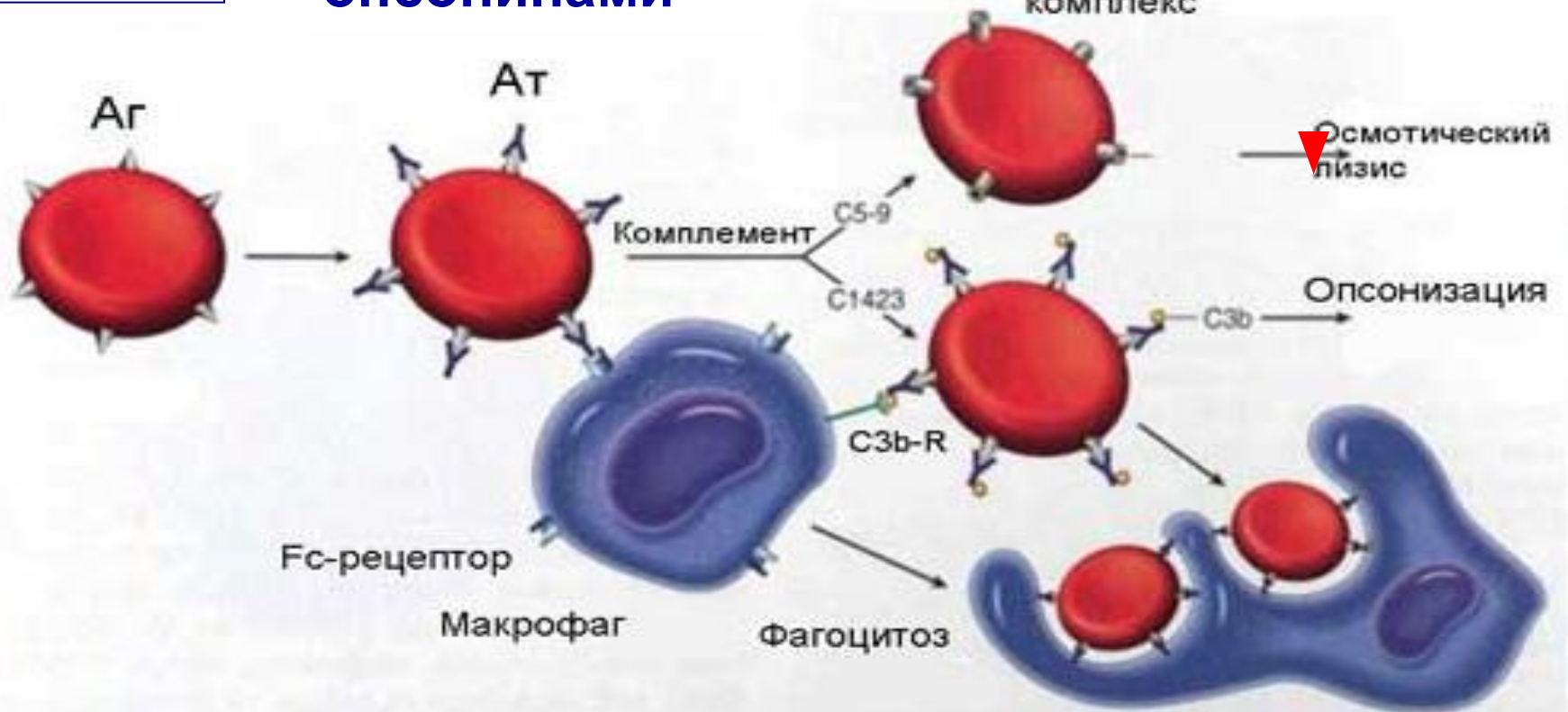
Acc.V Spot Magn Det. WD | 500 nm
30.0KV 1.0 50000x SE 8.3m

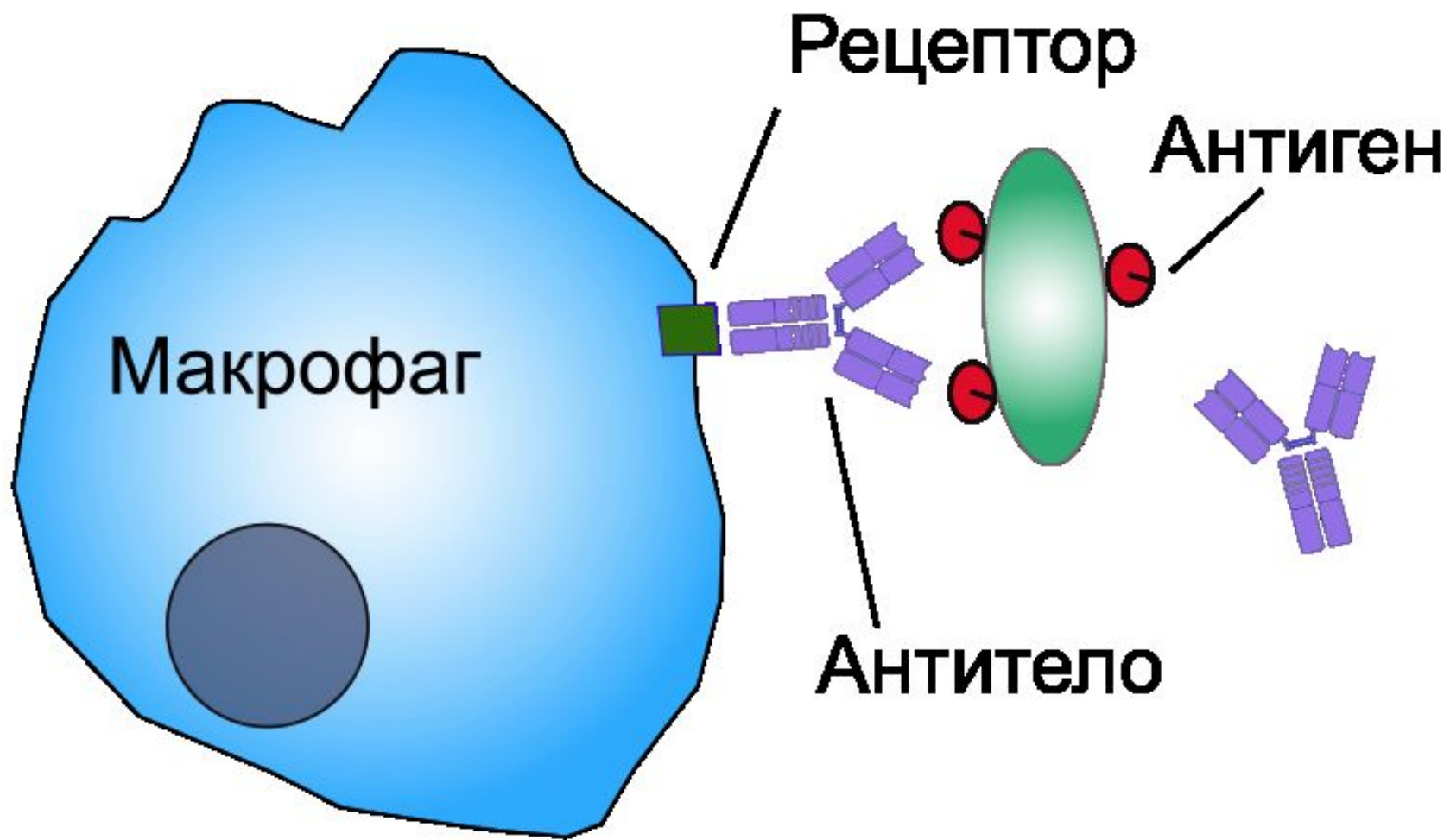
Адгезия



Бактерия

Бактерия с опсонинами



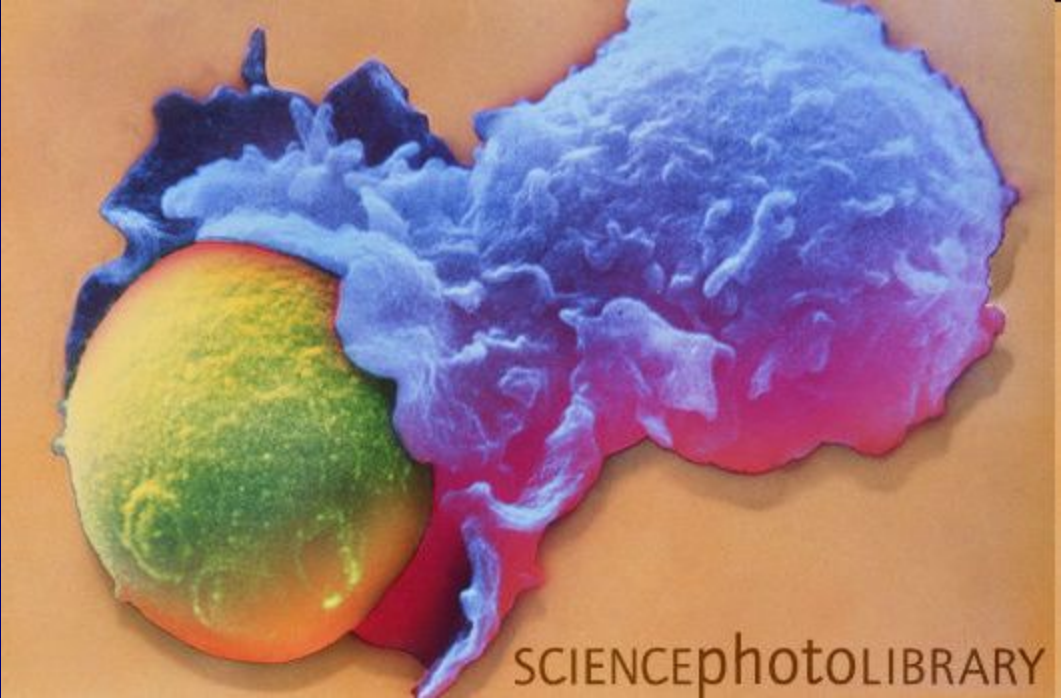


Рецепторы на поверхности фагоцитов:

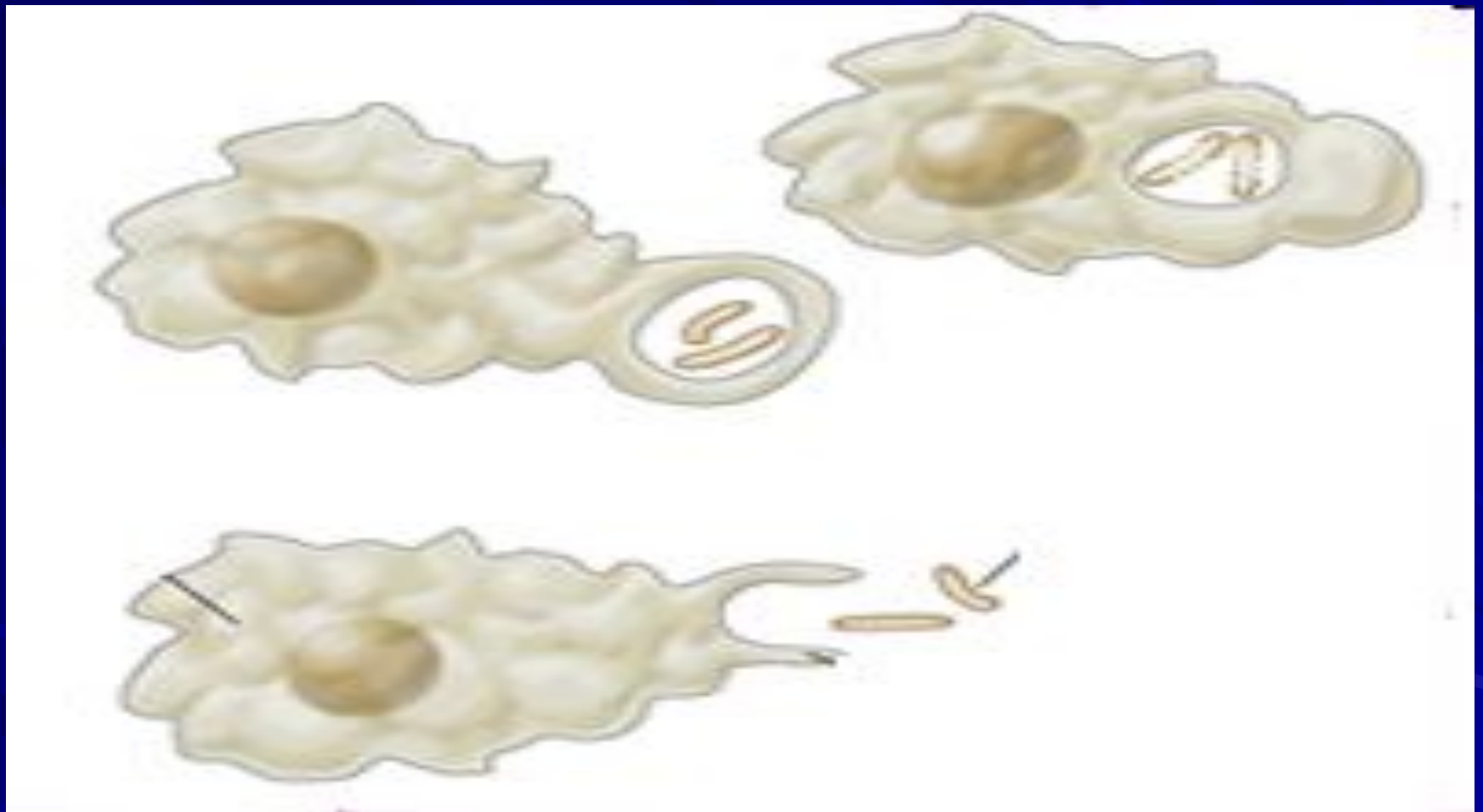
- 1- рецепторы к C3b-компоненту комплемента – CR3b: за счет химического сродства связывают через C3b (опсонин) липополисахариды грамотрицательных микробов, липопротеиды простейших, поверхностные структуры грибов;
- 2- рецепторы для связывания маннозы (лектина) на поверхности сальмонелл, микобактерий и др. клеток;
- 3- рецепторы для Fc-фрагментов IgG – через IgG (опсонин) адсорбция различных чужеродных клеток;
- 4- скавенджер – рецепторы для производных лигандов сиаловых кислот, находящихся на клетках (деградирующие и погибающие собственные клетки) – это рецепторы для «уборки мусора» (“scavenger receptor”).

Активация мембраны.

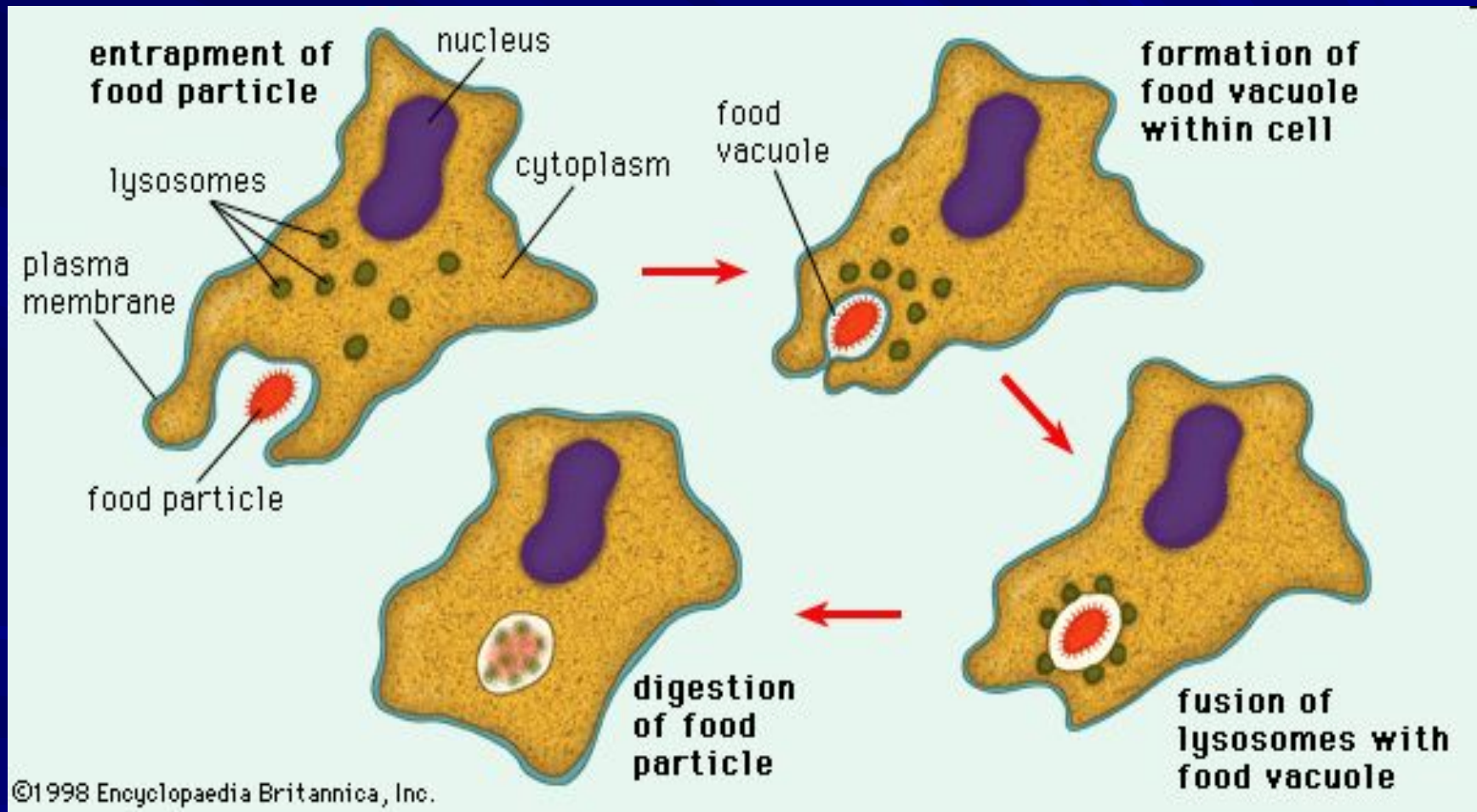




Формирование фагосомы



Фаголизосома



Киллинг и переваривание

Кислородзависимые факторы

- активные формы кислорода
- Галоидсодержащие соединения

Азотистые метаболиты

Кислород- и оксидазота-независимые факторы

- Локальное закисление
- Бактерицидные пептиды (дефензимы, кателицидины)
- Катионные белки
- Ферменты (лизоцим)
- Конкурентные ингибиторы метаболизма (лактоферрин)

IV стадия – внутриклеточное разрушение
поглощенных чужеродных клеток
(цитотоксичность фагоцитов)

Выделяют 2 системы цитотоксичности
фагоцитов:

1-кислородзависимая

2-кислороднезависимая

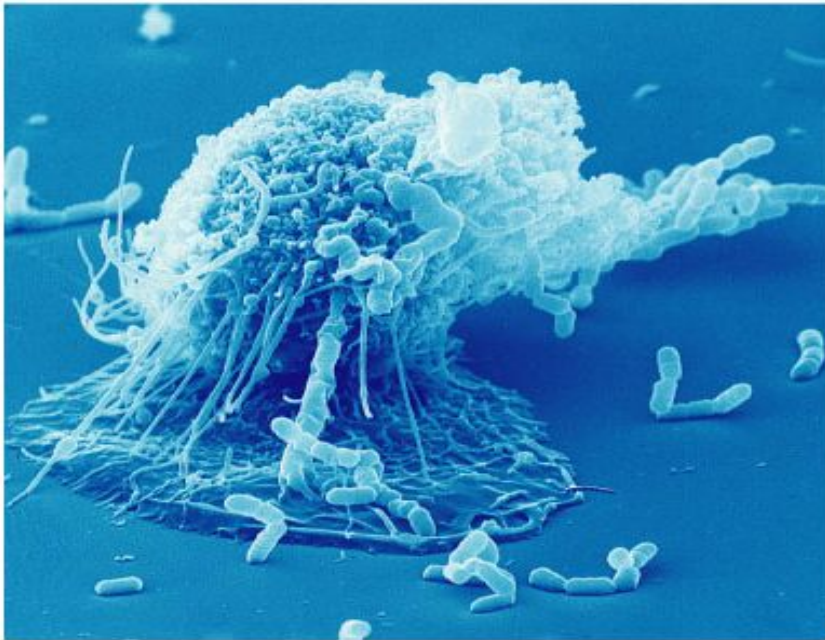
Дегрануляция



Различают:

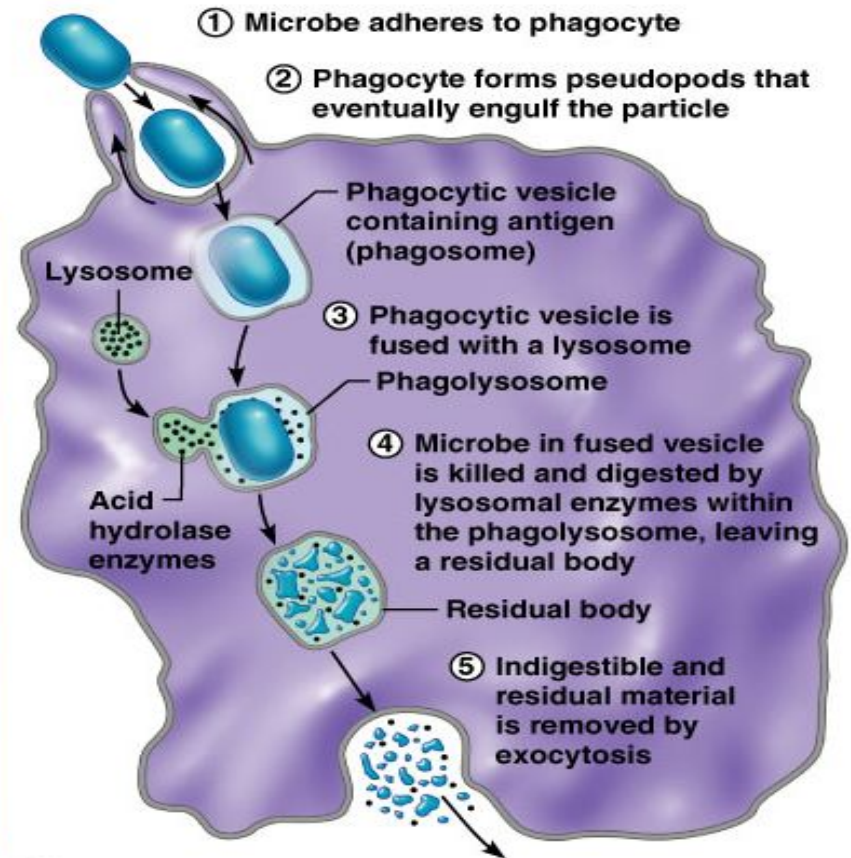
1. Завершенный фагоцитоз, когда поглощение заканчивается полным разрушением чужеродных частиц;

2. Незавершенный фагоцитоз, когда поглощенные частицы сохраняются в фагосомах.

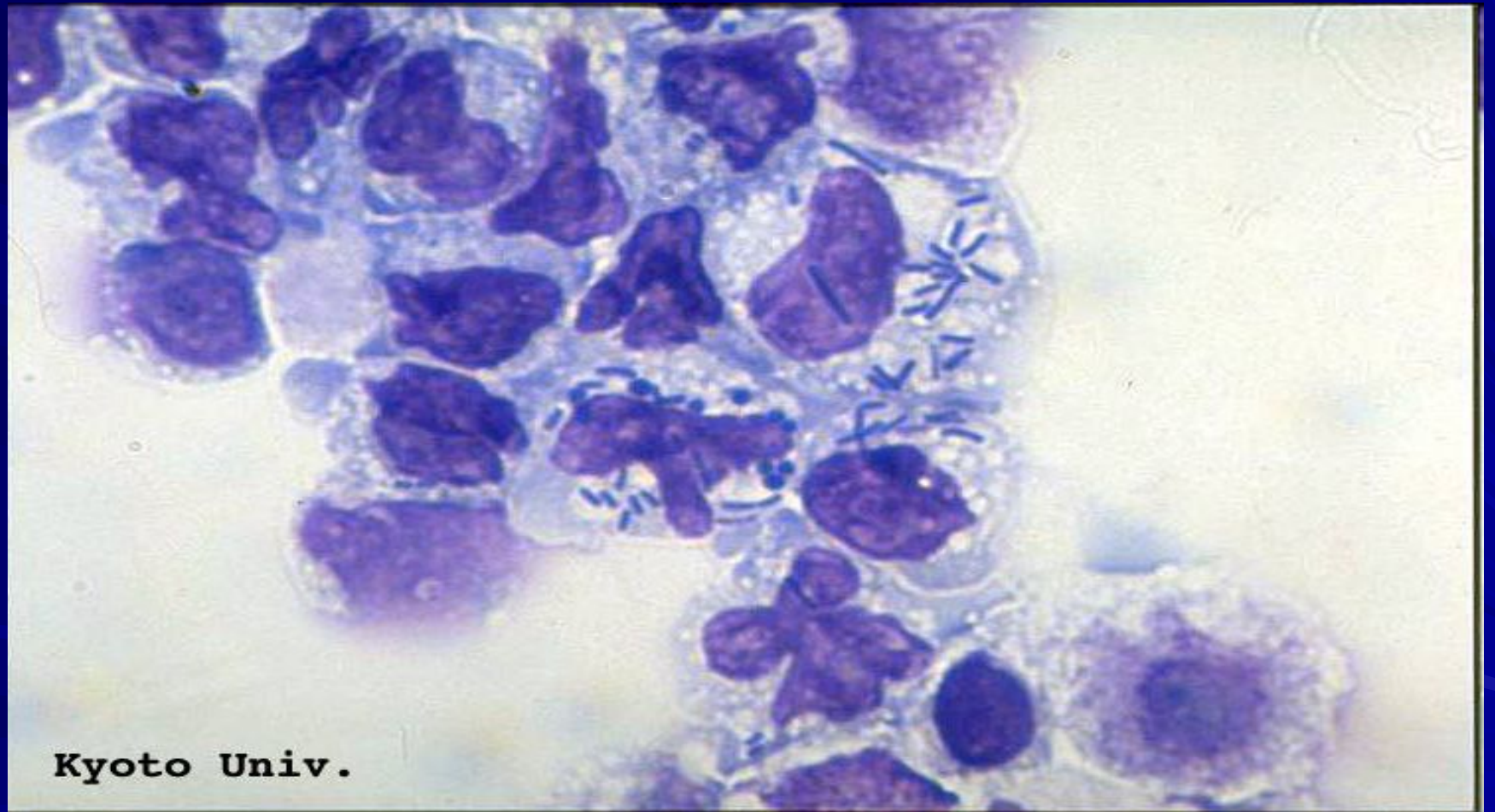


(a)

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



(b)

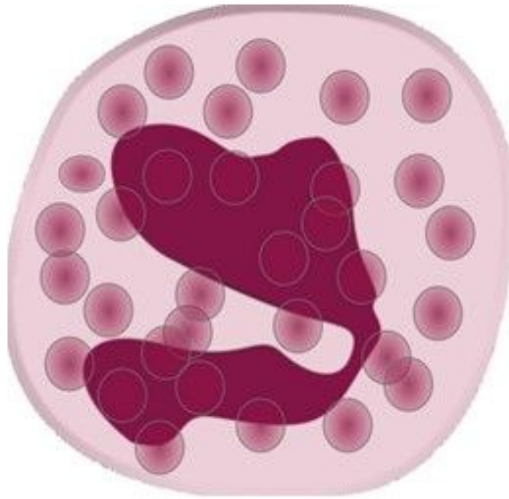


Kyoto Univ.

Basophils, mast cells and eosinophils

- are critical to our **response to parasites**, particularly helminths (worms). These cells also play an important role in **the development of allergies**.
- Basophils, mast cells and eosinophils **have receptors for Ig (immunoglobulin) E**.
- **Ig E** is essential for combating large parasitic worms.
- **sIgE (antibodies)** are responsible for the symptoms experienced in allergic reactions

Эозинофилы



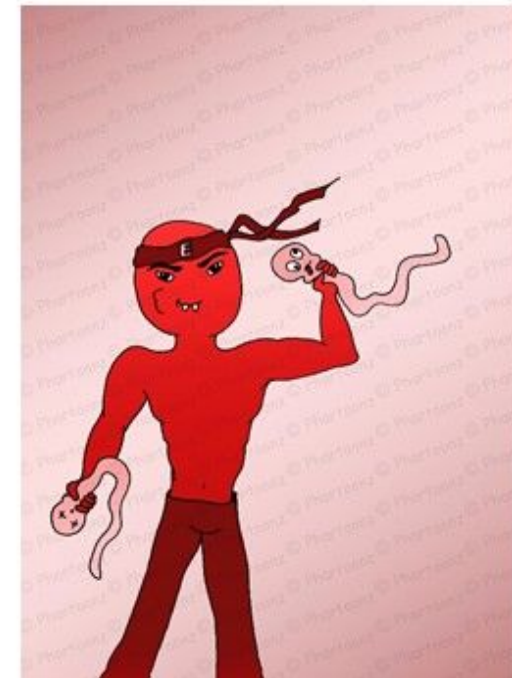
Защита от многоклеточных паразитов

Внеклеточный цитолиз

Связывание IgE

Продуцирование PAF

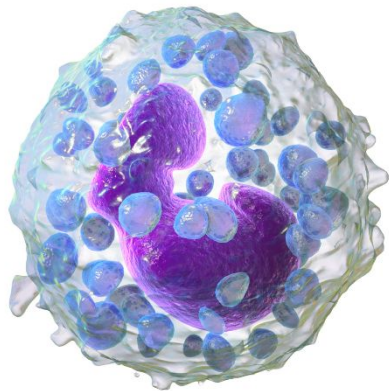
- Выброс гранул может происходить в виде:
- - мерокриновой секреции – слияние отдельных гранул с плазматической мембраной.
- - частичная дегрануляция – отпочкование от вторичных гранул небольших везикул.
- - цитолиз – разрыв мембран клетки с образование свободных гранул в тканях.



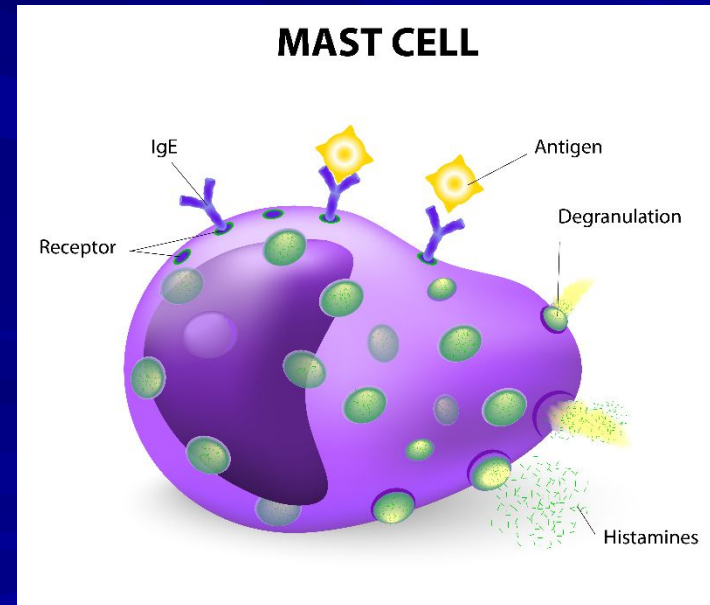
Basophils and mast cells

Basophil granulocytes, mostly referred to as basophils, are the least common of the granulocytes, representing about 0.01% to 0.3% of circulating white blood cells. Basophils contain large cytoplasmic granules that obscure the cell nucleus under the microscope when stained. However, when unstained, the nucleus is visible and it usually has two lobes.

The mast cell, another granulocyte, is similar in appearance and function. Both cell types store histamine, a chemical that is secreted by the cells when stimulated. However, **they arise from different cell lines**, and **mast cells usually do not circulate** in the blood stream, but instead are **located in connective tissue**. Like all circulating granulocytes, basophils can be recruited out of the blood into a tissue when needed



Basophil



Краткая характеристика базофилов и тучных клеток

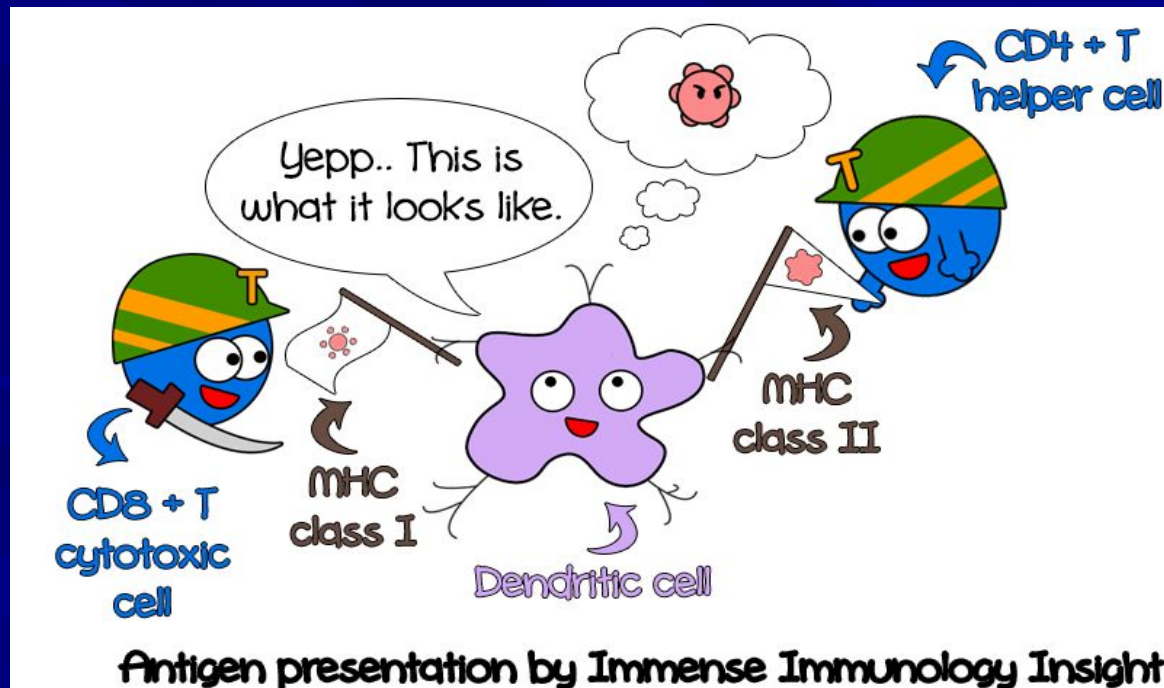
	Базофилы	Тучные клетки
Происхождение	Красный костный мозг	
Место созревания	Красный костный мозг	Соединительная ткань
Присутствие в циркуляции	Да	Нет
Способность к размножению	Отсутствует	Присутствует
Длительность жизни	Дни	недели, месяцы
Экспрессия рецептора к IgE (иммуноглобулин, повышающийся при протозойной инфекции и аллергии)		
Гистамин	+	+
Гепарин	?	+

Dendritic cells



- ❑ - Dendritic cells (DCs) are so called because of their many surface membrane folds that are similar in appearance to dendrites of the nervous system.
- ❑ - DCs are considered cellular bridges between the innate and adaptive immune systems.

- **Dendritic cells** are generally viewed as the most effective of the APCs. Because these cells **constitutively express** a **MHC class I, II molecules**.
- The immune system typically uses different pathways to eliminate intracellular and extracellular antigens.



Гуморальный врожденный иммунитет

Лектор: Радаева О.А.

Гуморальные механизмы

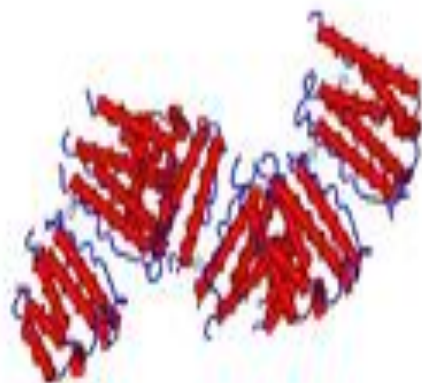
1. Система комплемента
2. Цитокиновая сеть
3. Система интерферонов
4. Бактерицидные пептиды —
лизоцим, бета-лизин
5. Нормальные антитела

Система интерферонов (ИФН=IFN)

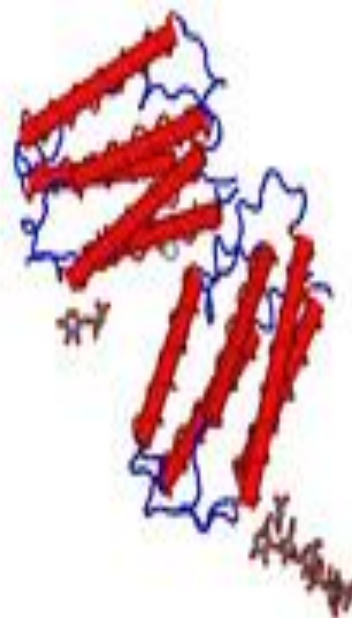
Включает **9** видов интерферонов, обозначаемых греческими буквами. Их объединяют в **3** типа.

Типы:

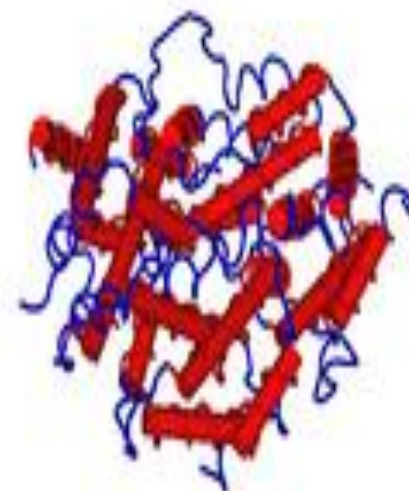
- I тип включает **5** видов ИФН: ИФН α , ИФН β , ИФН δ , ИФН ϵ , ИФН κ ;
ИФН α имеет **13** разновидностей, обозначаемые цифрами (1, 2, 4-8, 10, 13, 14, 16, 17, 21);
- II тип включает ИФН γ , ранее называли «иммунный интерферон»;
- III тип ИФН λ (**3** его представителя ИФН λ 1, ИФН λ 2, ИФН λ 3).



Человеческий
интерферон-α



Человеческий
интерферон-β



Человеческий
интерферон-γ

Для интерферонов характерно следующее:

- 1- универсальность действия, т.е. активность в отношении различных вирусов;
- 2- видовая специфичность – для лечения человека можно использовать только ИФН человеческого происхождения;
- 3- наличие эффекта последствия; клетки сохраняют способность подавлять размножение вирусов даже после удаления интерферона: воздействие на рецепторы клеток - активация внеклеточных процессов;
- 4- отсутствие токсического эффекта;
- 5- высокая эффективность действия – действуют в малых дозах (достаточно для противовирусного действия несколько десятков молекул).

Интерфероны I типа

Основные клетки-продуценты ИФН I:

- 1- плазмоцитоидные дендритные клетки или естественные интерферонпродуцирующие клетки
 - 2- моноциты / макрофаги
 - 3- эпителиальные клетки
 - 4- фибробласты
- продуценты
ИФН β , ИФН α
- 5- все вирусинфицированные ядродержащие клетки.

Основные индукторы интерферонов I типа:

- 1- **двухспиральная и односпиральная РНК** вирусов, действующие соответственно через TLR-3 и TLR-7/ TLR-8;
- 2- **бактериальная ДНК** – через TLR-9;
- 3- **бактериальные молекулы – ЛПС**, рецептором для них служат TLR-4 (CD 14);
- 4- **синтетические индукторы.**

Действуют через сигнальные MyD88- и TRIP-зависимые пути, активируется NFkB-фактор, приводящий к синтезу ИФН.

Пик выработки интерферонов I типа наблюдается через 6-12 час.

Биологические эффекты интерферонов

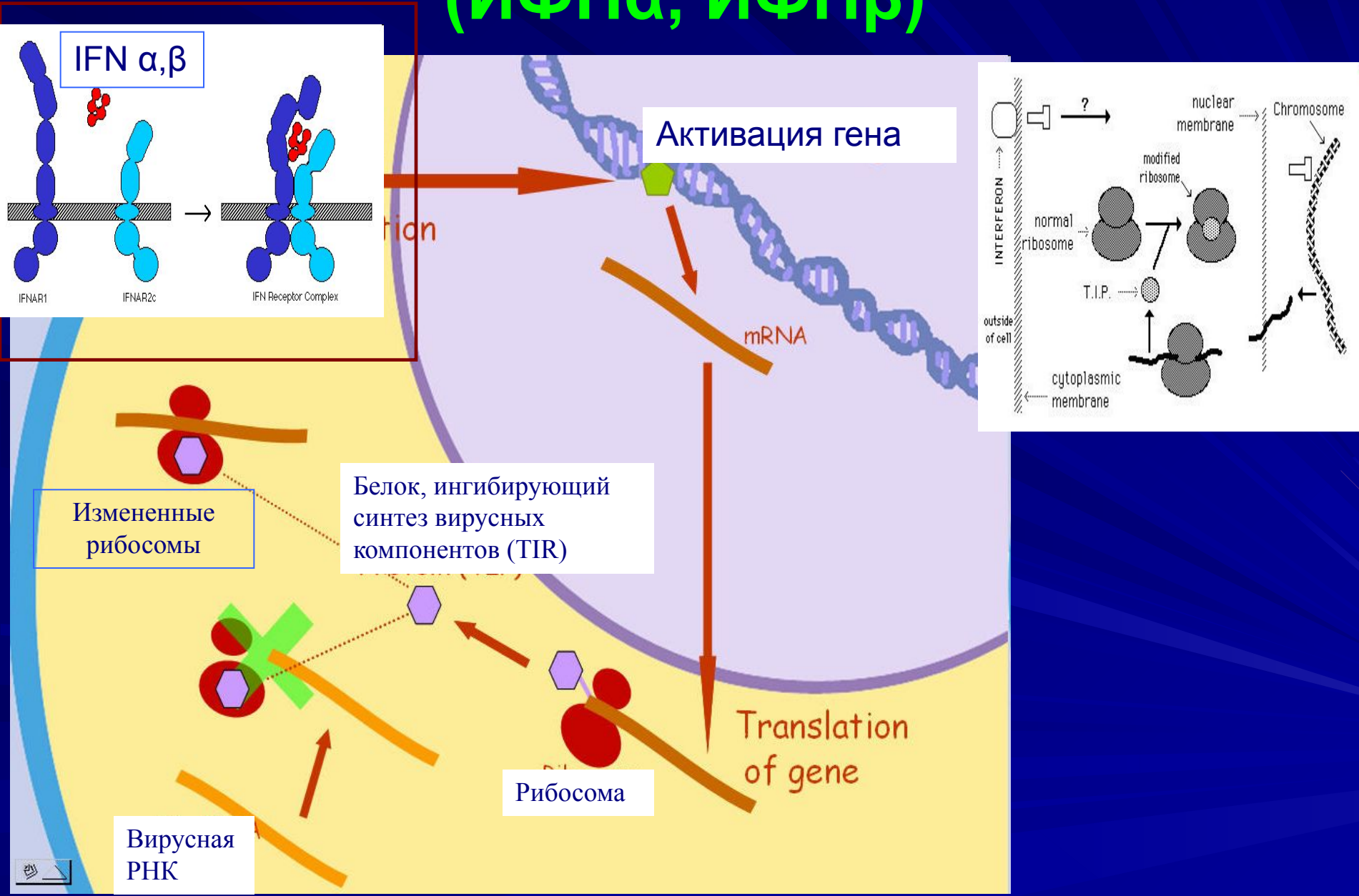
эффекты

I типа:

1. Противовирусное действие (ИФН α , ИФН β)

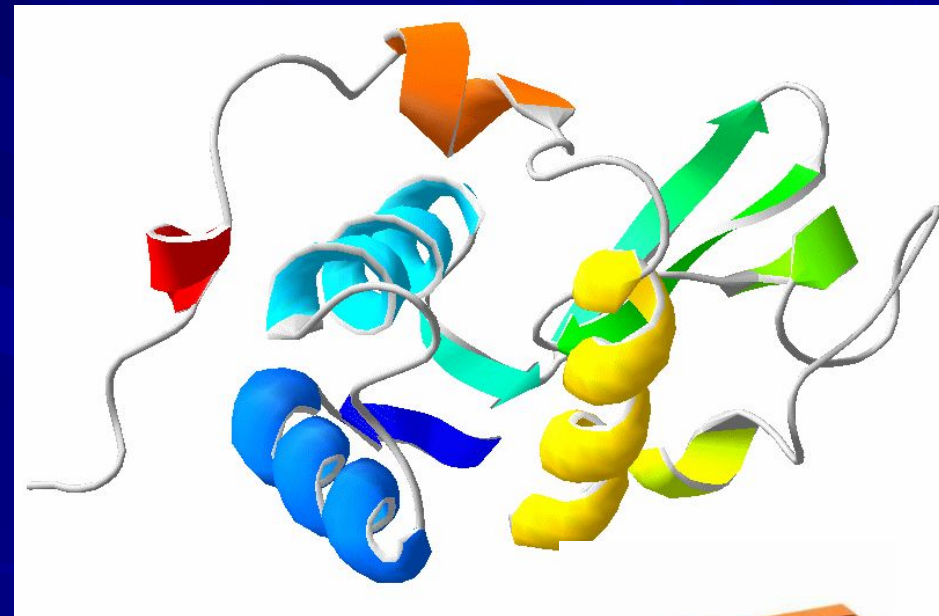
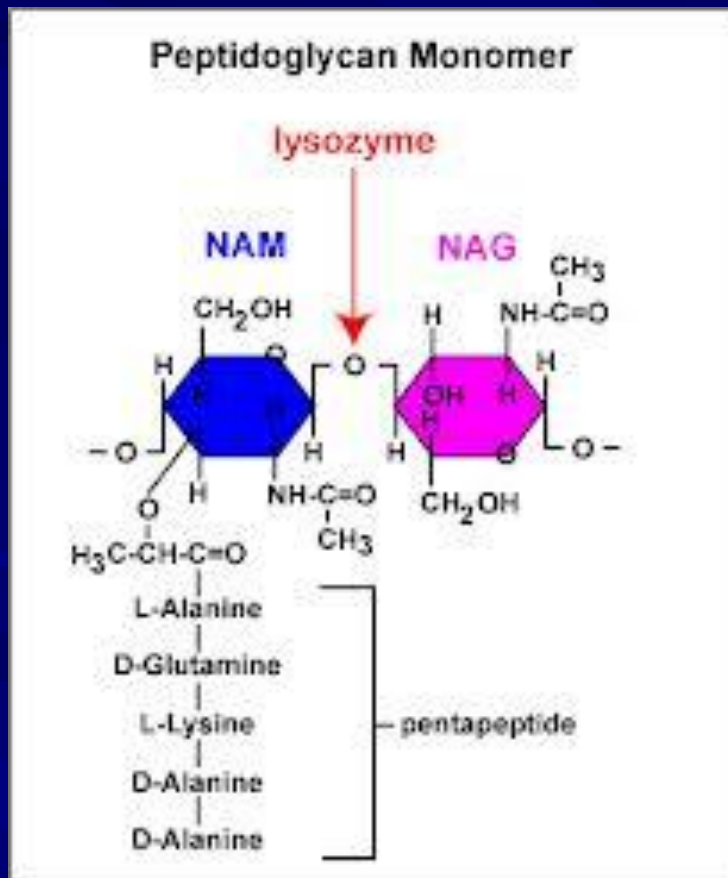


Противовирусное действие (ИФН α , ИФН β)



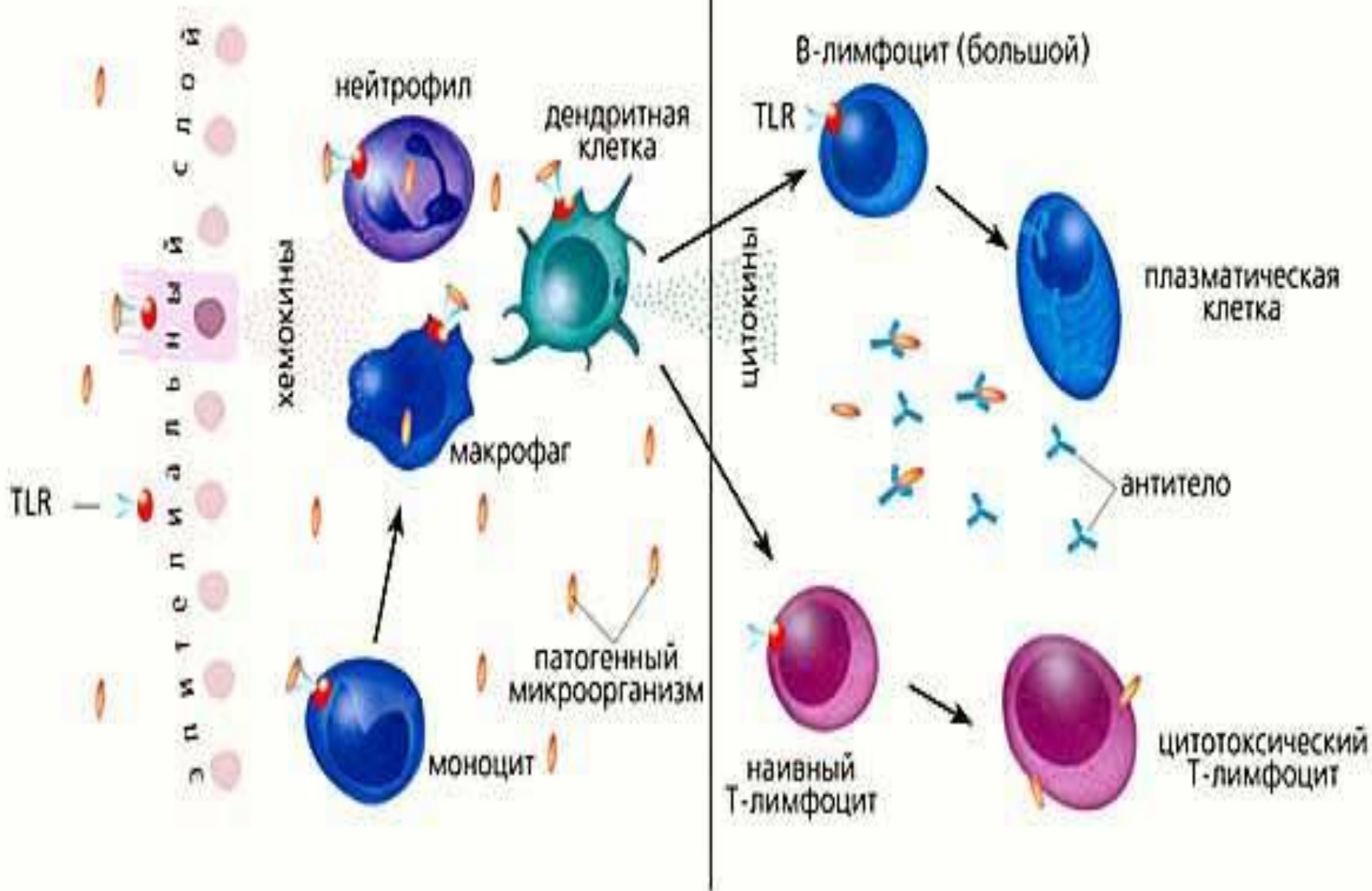
Бактерицидные пептиды

- Лизоцим (мурамидаза)



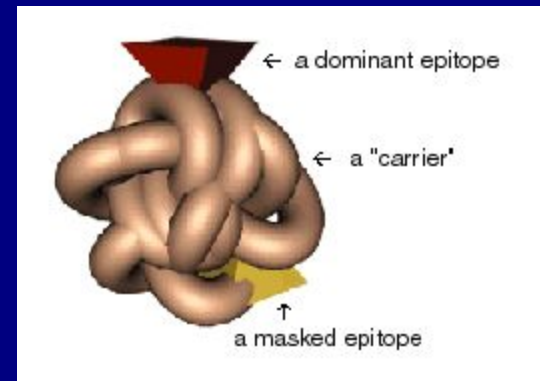
врожденный иммунитет

адаптивный иммунитет



Особенности:

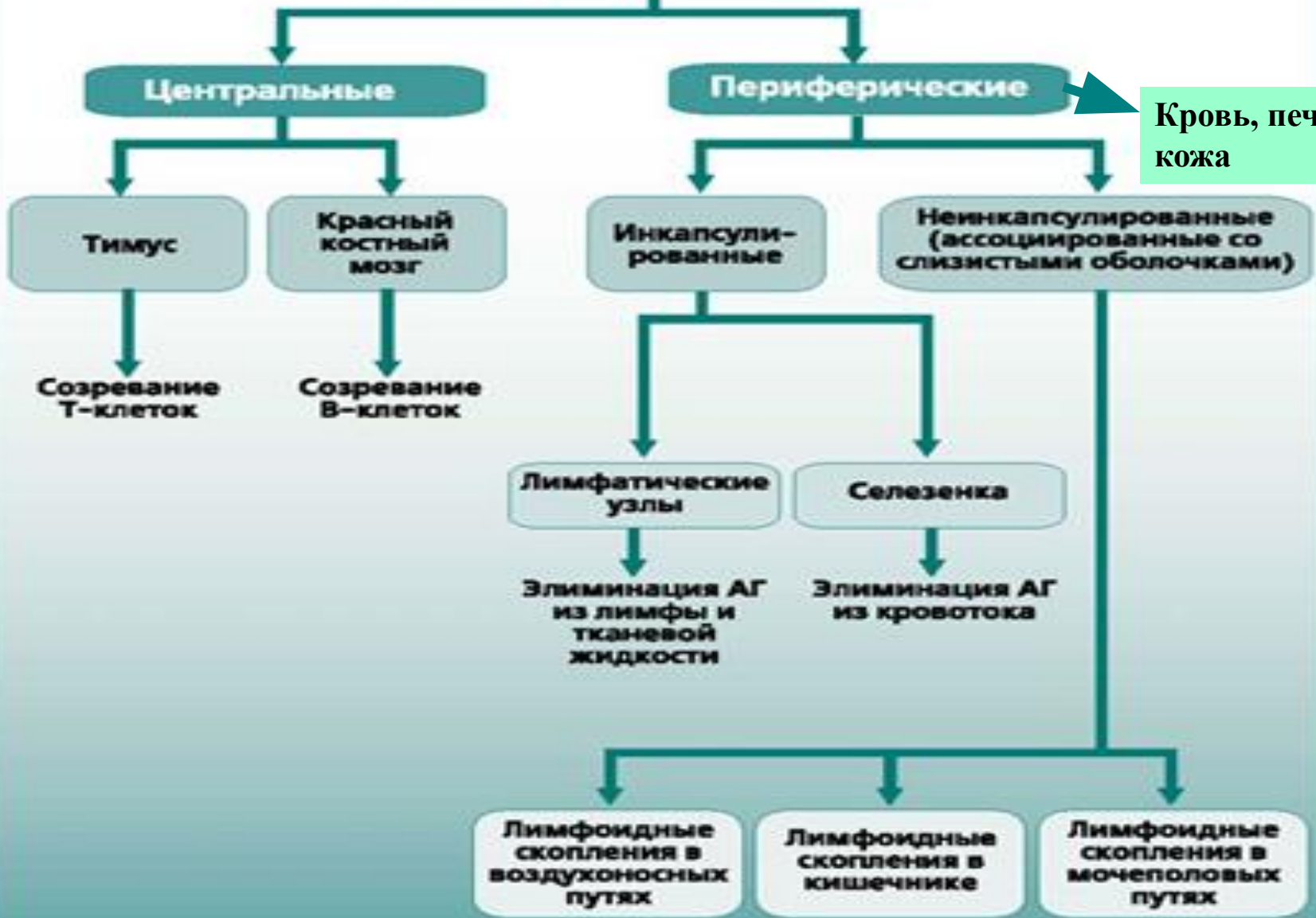
1. За формирование специфического иммунитета отвечает особая **иммунная система**
2. Основная клетка иммунной системы – **лимфоцит**
3. Имеется свой специальный раздражитель – **антиген**



4. В ответ на действие антигена:

- вырабатываются специфические белки – **антитела** и в этом случае развивается гуморальный специфический иммунитет
- образуются **иммунные лимфоциты** и формируется клеточный специфический иммунитет
- развивается **феномен иммунологической памяти**
- развивается феномен **иммунологической толерантности**

Органы иммунной системы



Кровь, печень, кожа

Органы иммунной системы

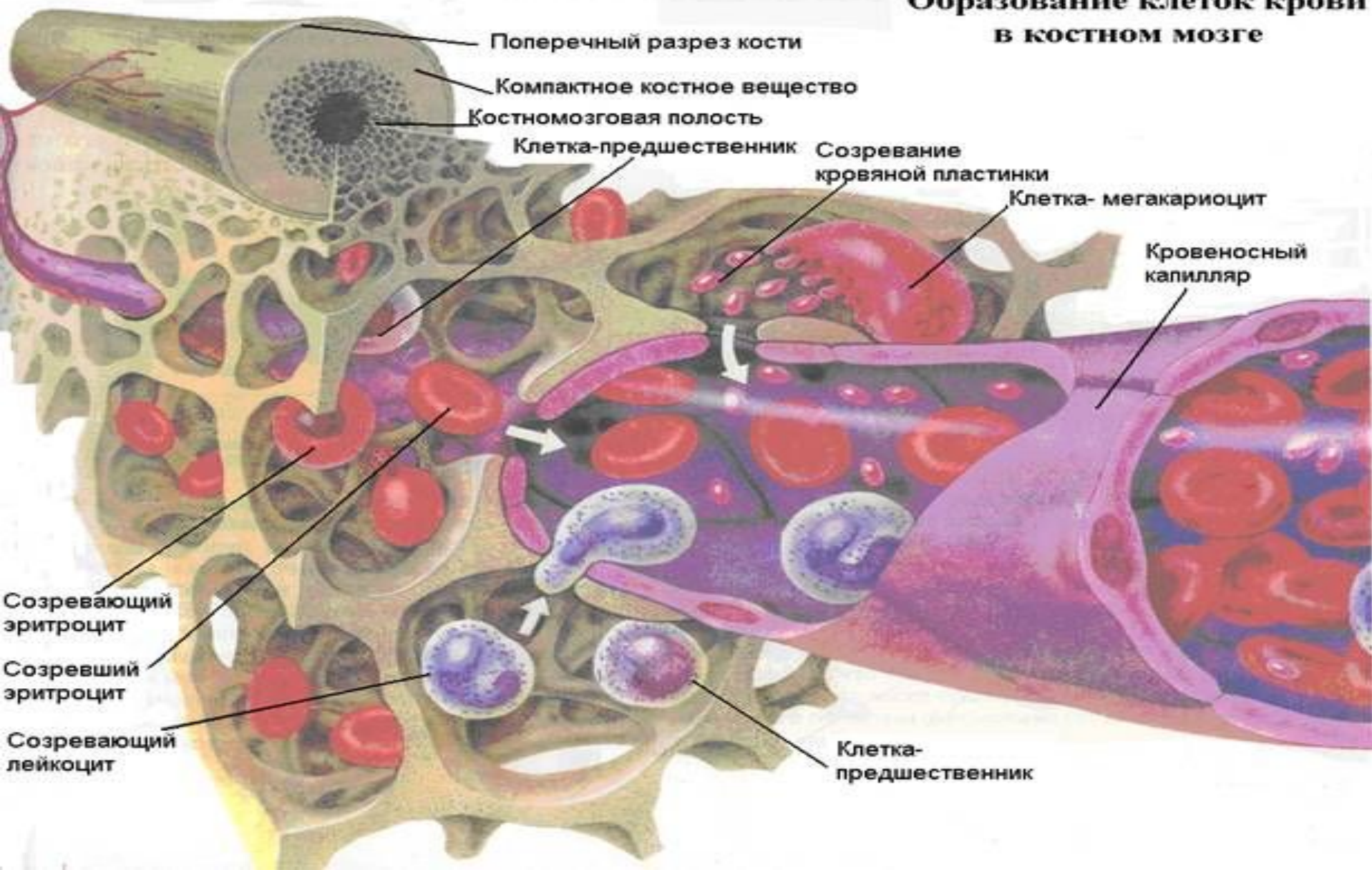
I. Центральные:

1 – КОСТНЫЙ МОЗГ

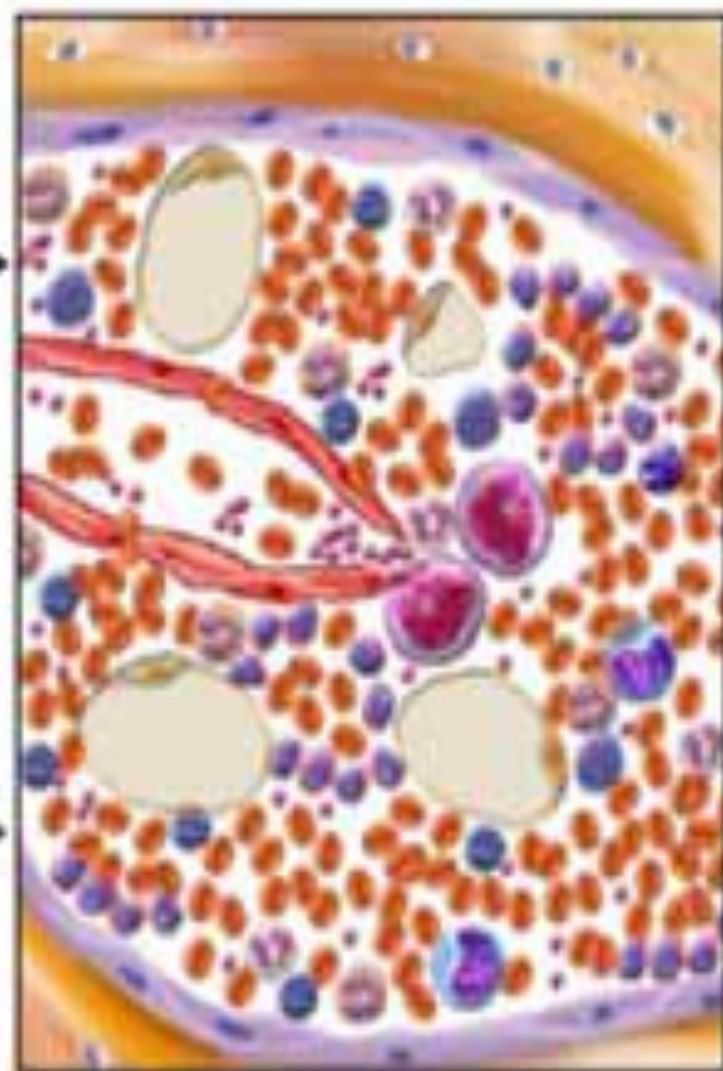
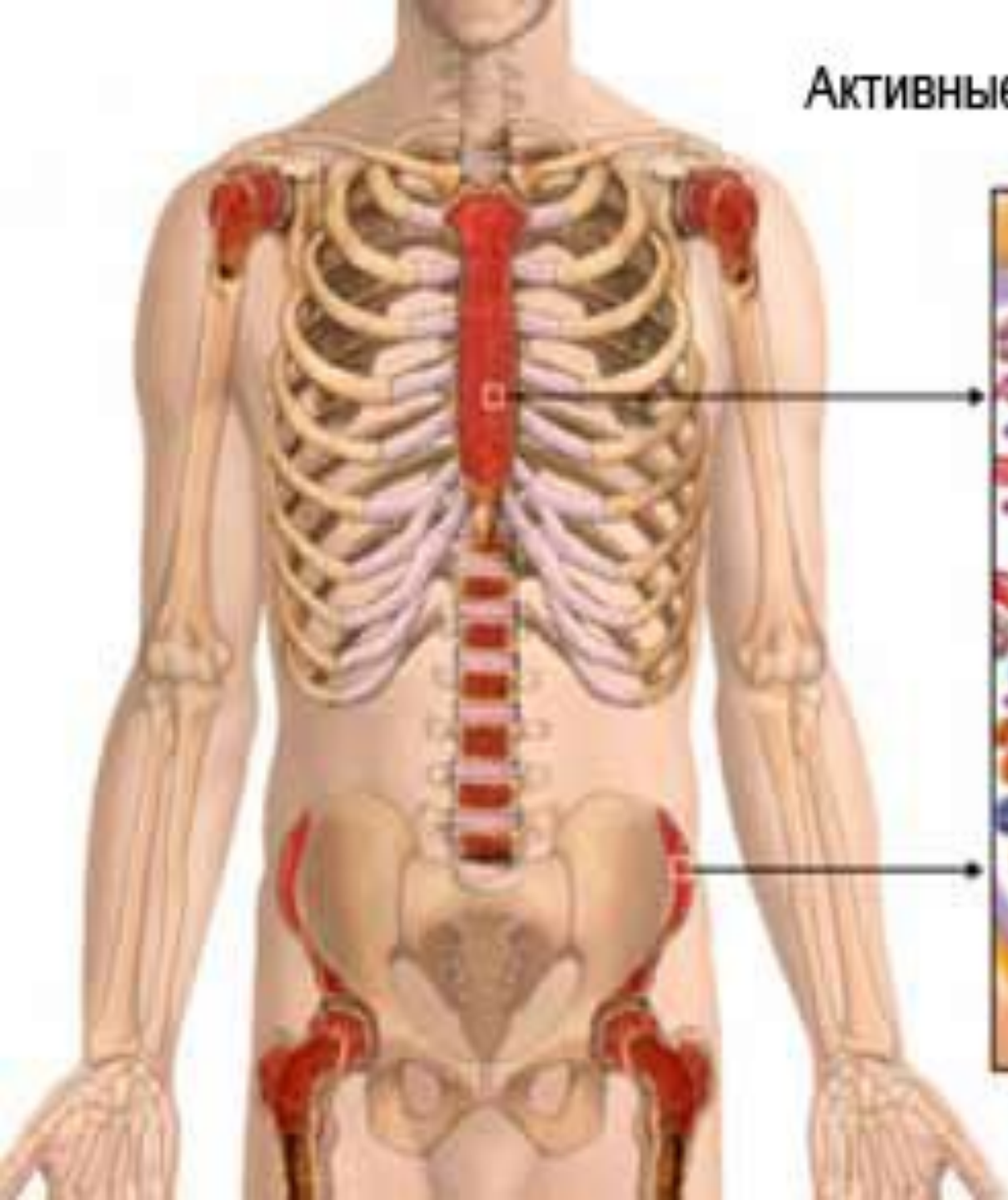
2 – тимус или вилочковая железа

КОСТНЫЙ МОЗГ

Образование клеток крови в костном мозге



Активные зоны костного мозга



Костный мозг

- На территории костного мозга из стволовой кроветворной клетки образуется общая клетка – предшественник всех лимфоцитов – **лимфоидная стволовая клетка**, из которой на территории костного мозга проходят поэт и образуются

5 видов клеток:

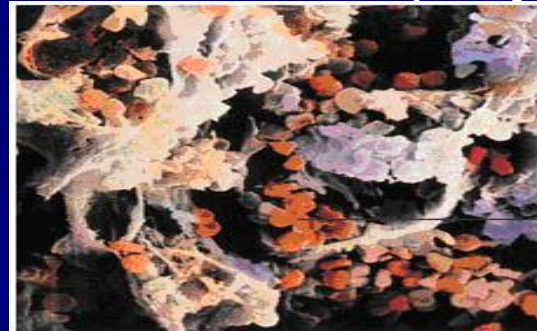
1 – зрелые В2-лимфоциты

2 – зрелые нормальные киллеры (НК)

3 - зрелые дендритные клетки (ДС)

4 – предшественники Т-лимфоцитов, которые мигрируют из костного мозга для прохождения дальнейшей дифференцировки а) в тимус, б) меньшая часть - в слизистые оболочки ЖКТ.

5 – клетки-предшественники В1-лимфоцитов: в период эмбриогенеза отселяются из костного мозга в брюшную и плевральную полости и там они становятся зрелыми и вступают в иммуногенез, поддерживают дифференцировку В1-лимфоцитов в течении всей жизни



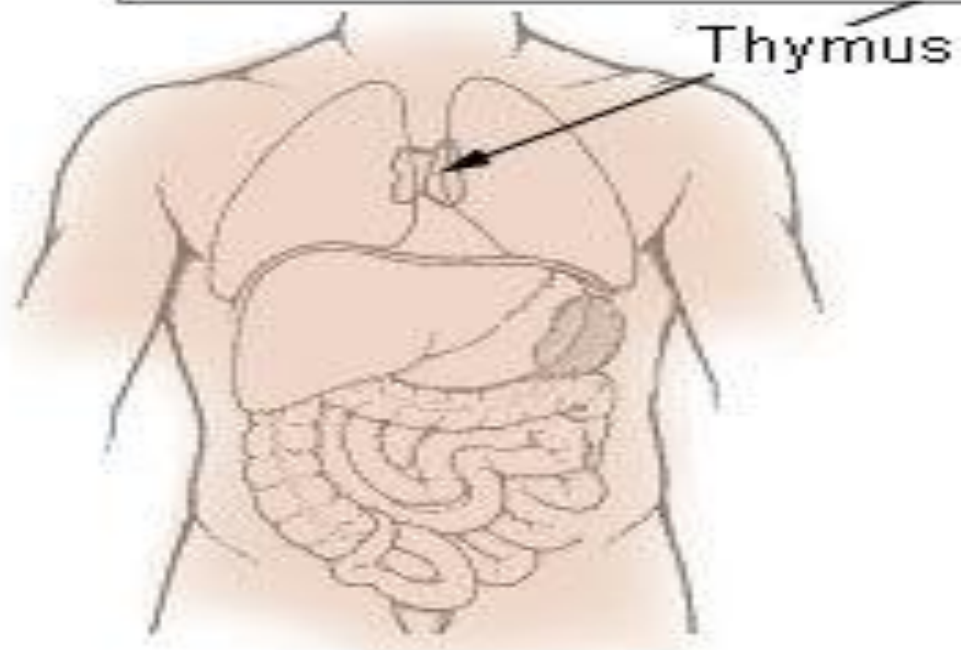
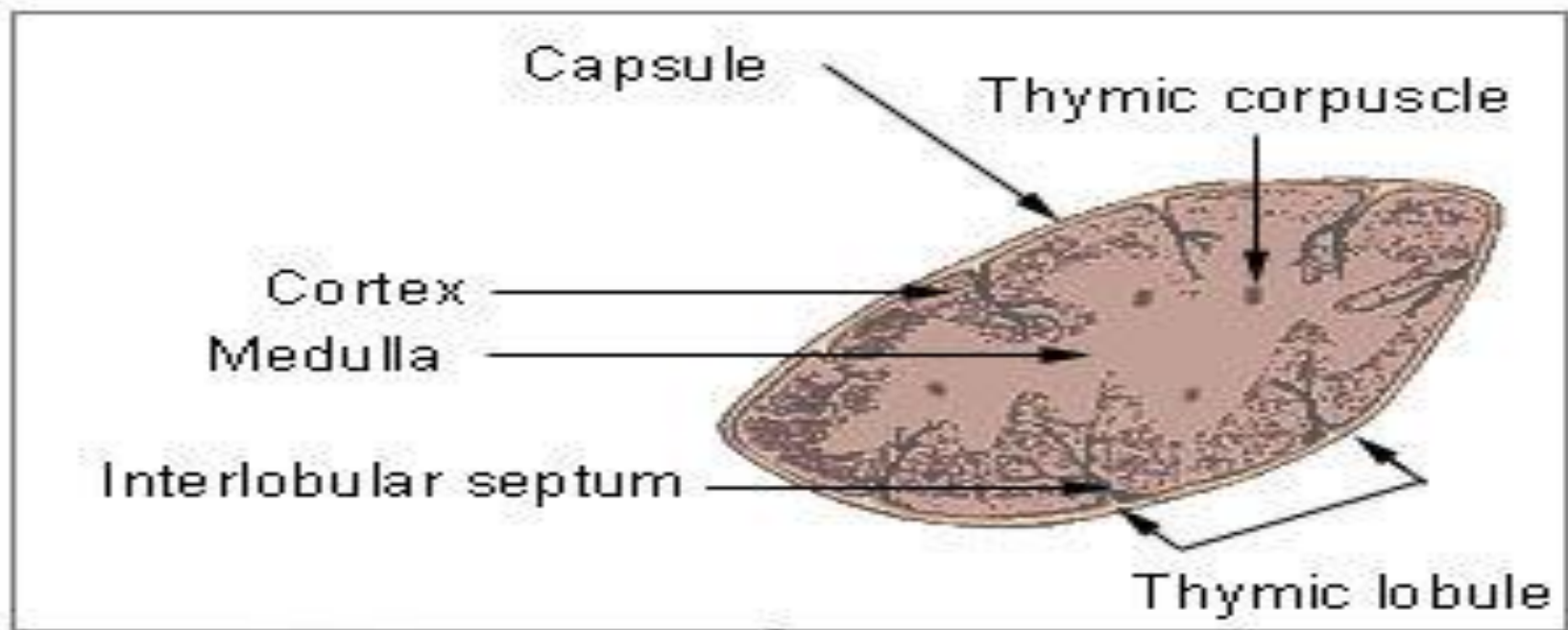
Кровяные клетки

Вилочковая железа – тимус

Функции тимуса:

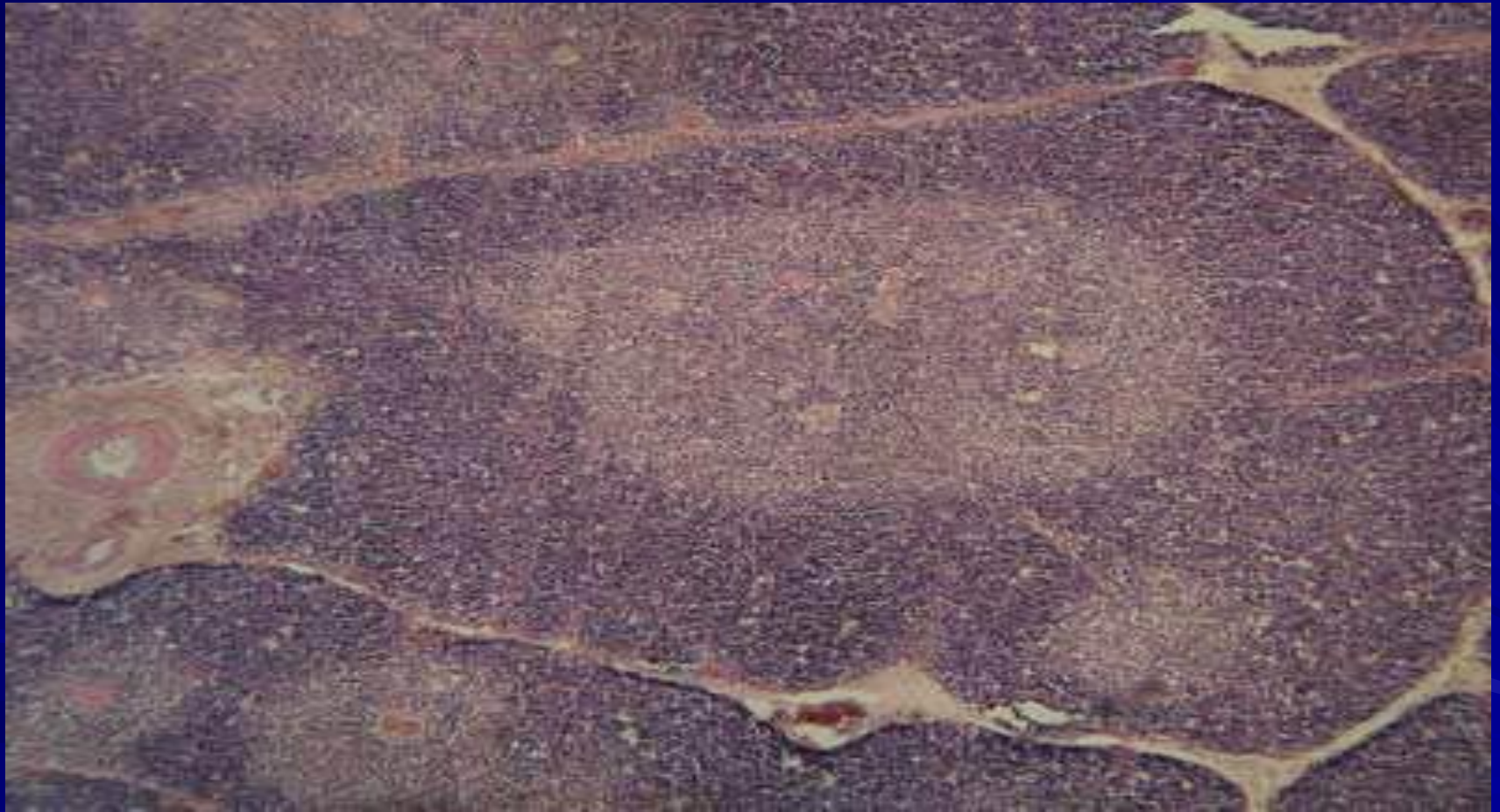
1. Лимфопоэтическая
2. Иммунорегуляторная
3. Цензорная
4. Контроль
антигенного состава
организма
5. Функция
«биологических часов»



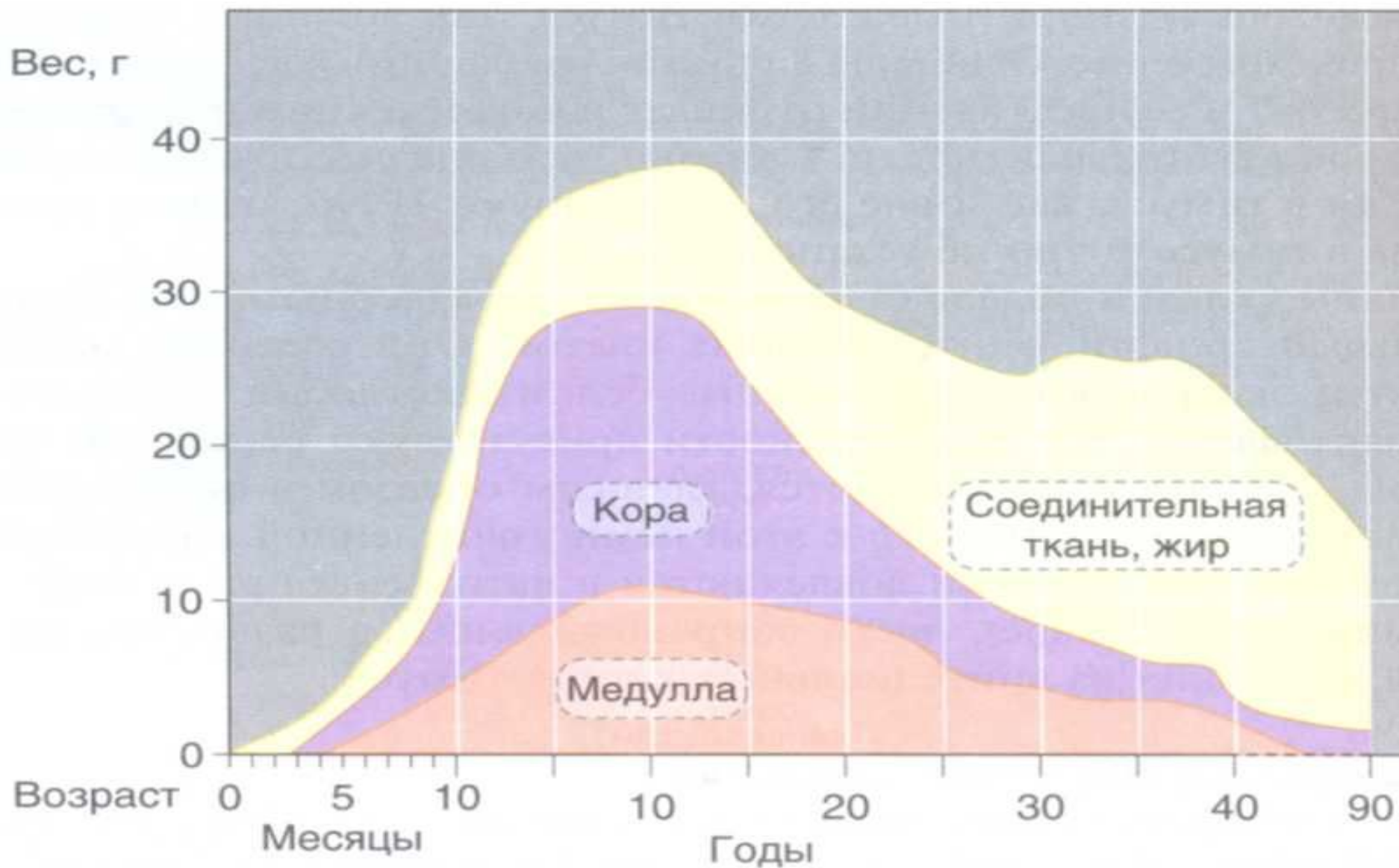


Thymus

Ткань тимуса (электронная фотография)



Возрастная инволюция тимуса



II. Периферические:

1. Лимфатические узлы
2. Селезенка
3. Лимфоидные образования, ассоциированные со слизистыми оболочками
4. Кровь – транспортный компонент ИС
5. Кожа с ее лимфоидной подсистемой
6. Печень, содержащая особые субпопуляции лимфоцитов и макрофагов

Лимфатические узлы

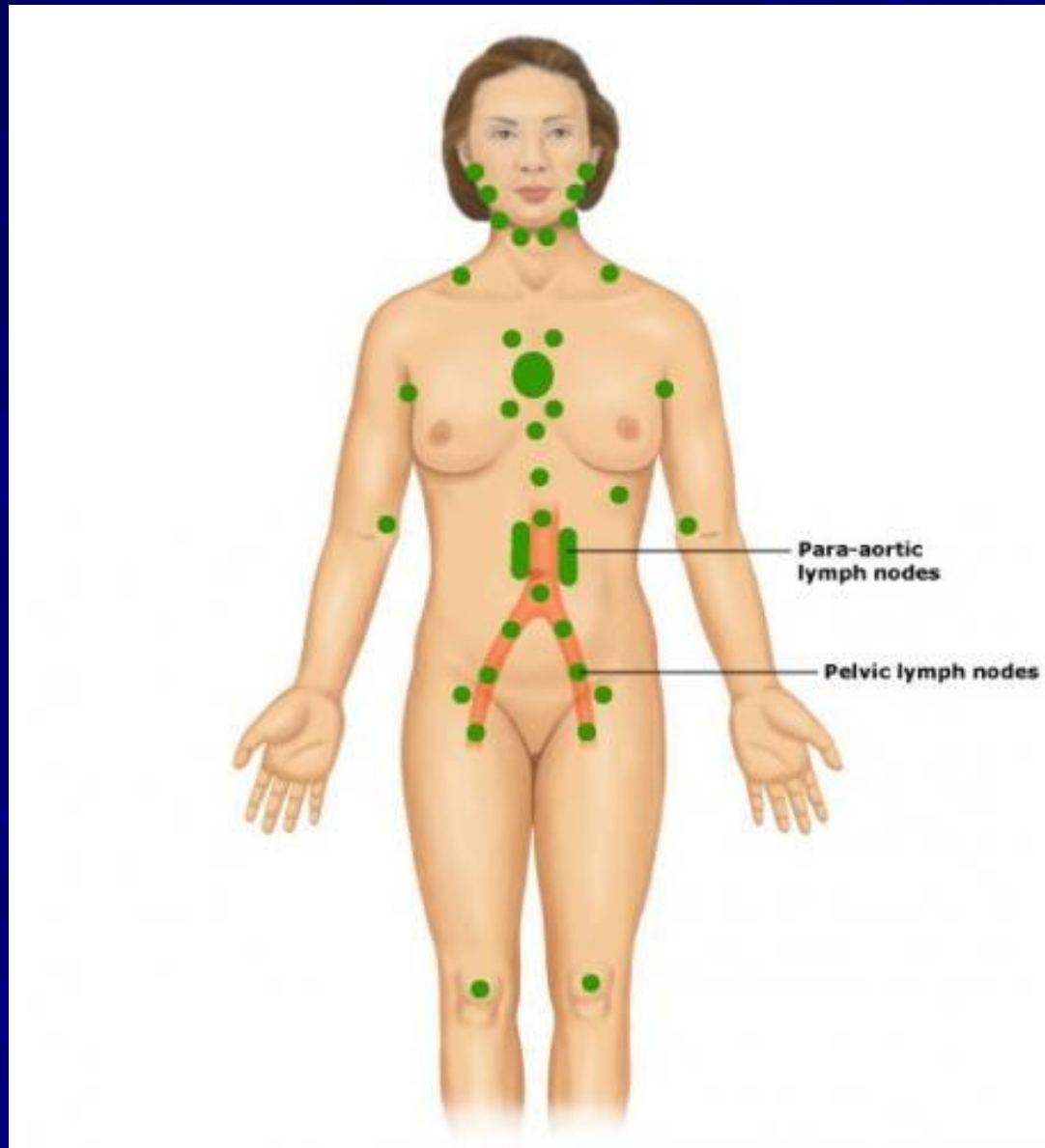
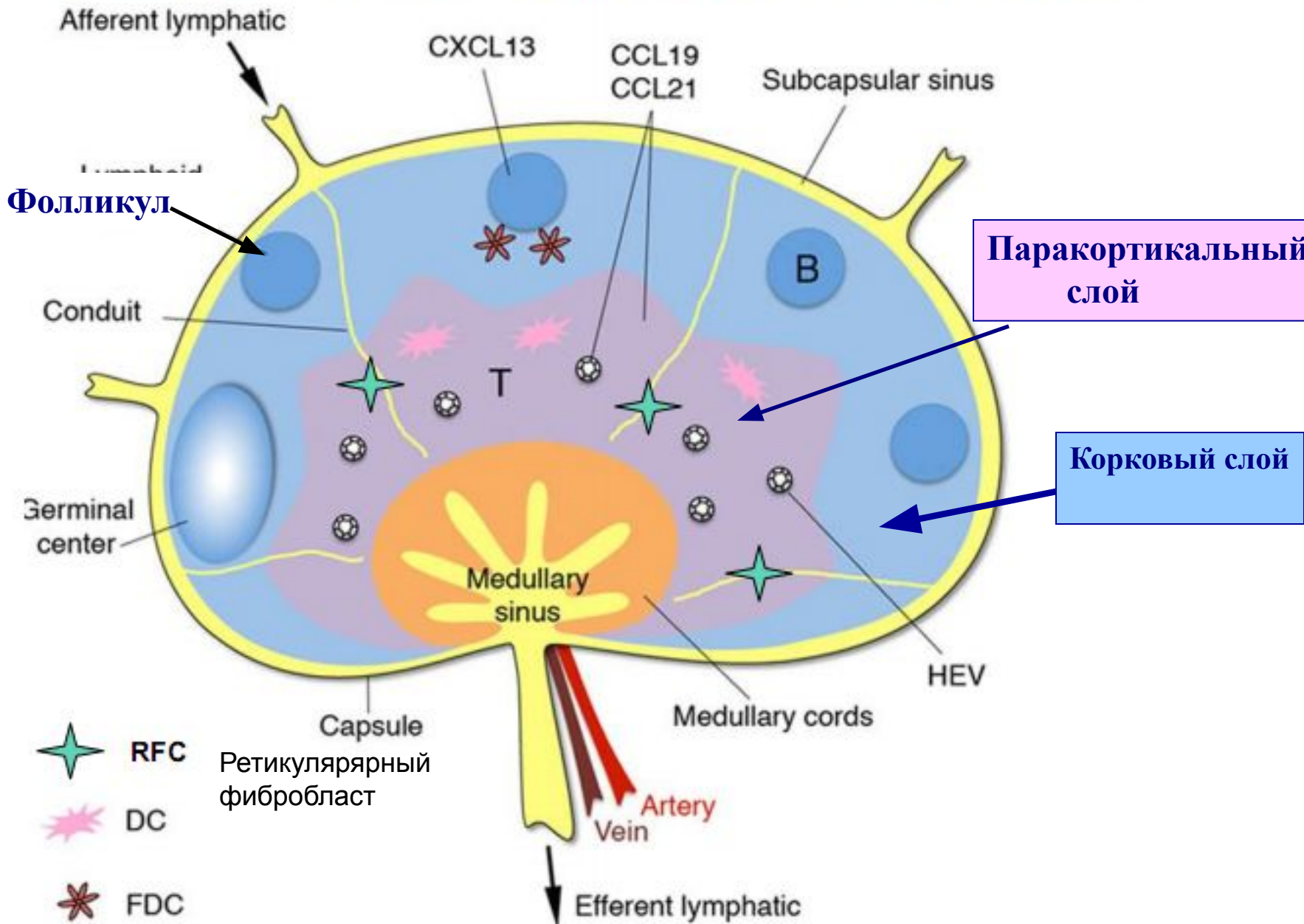
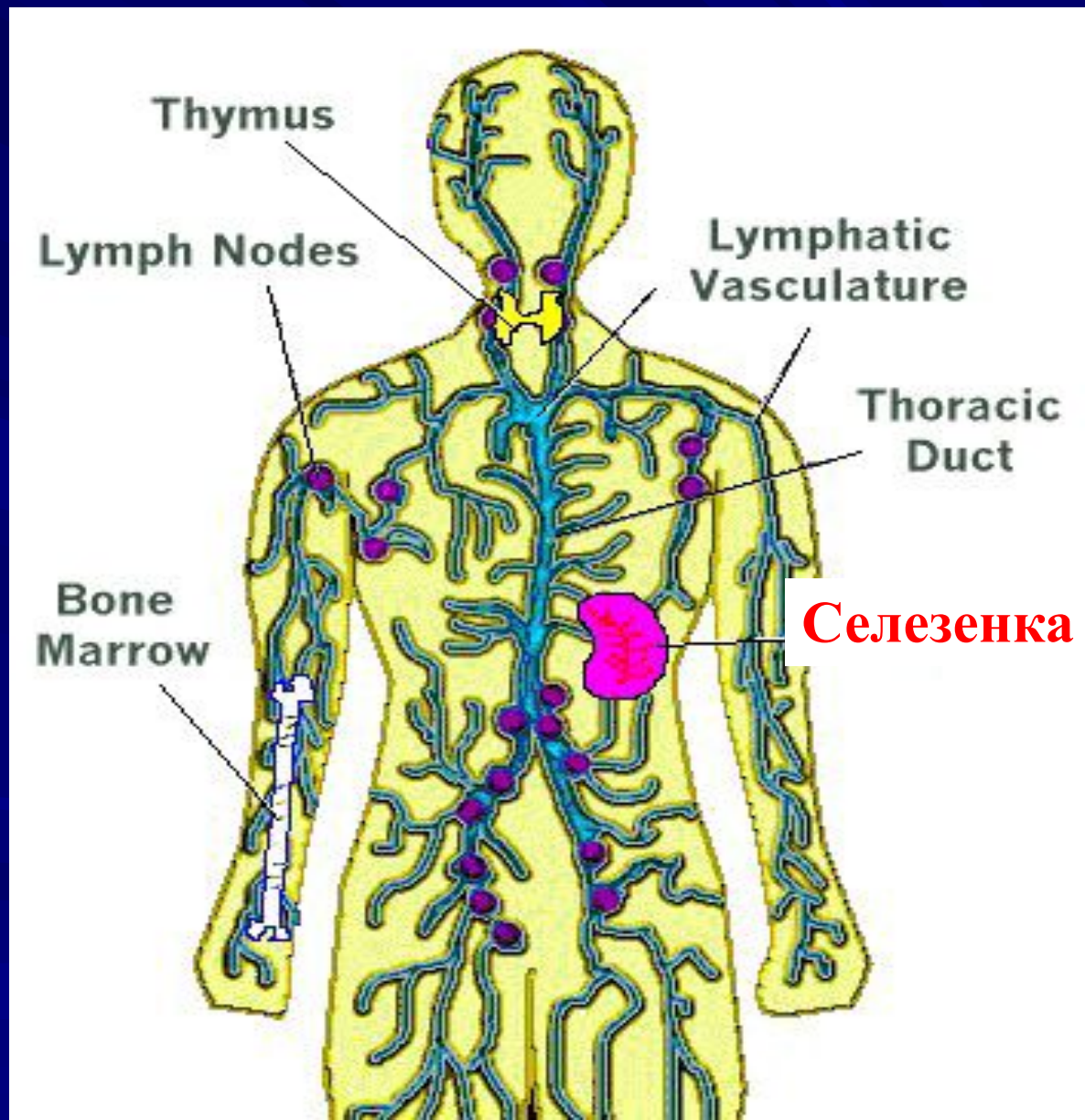


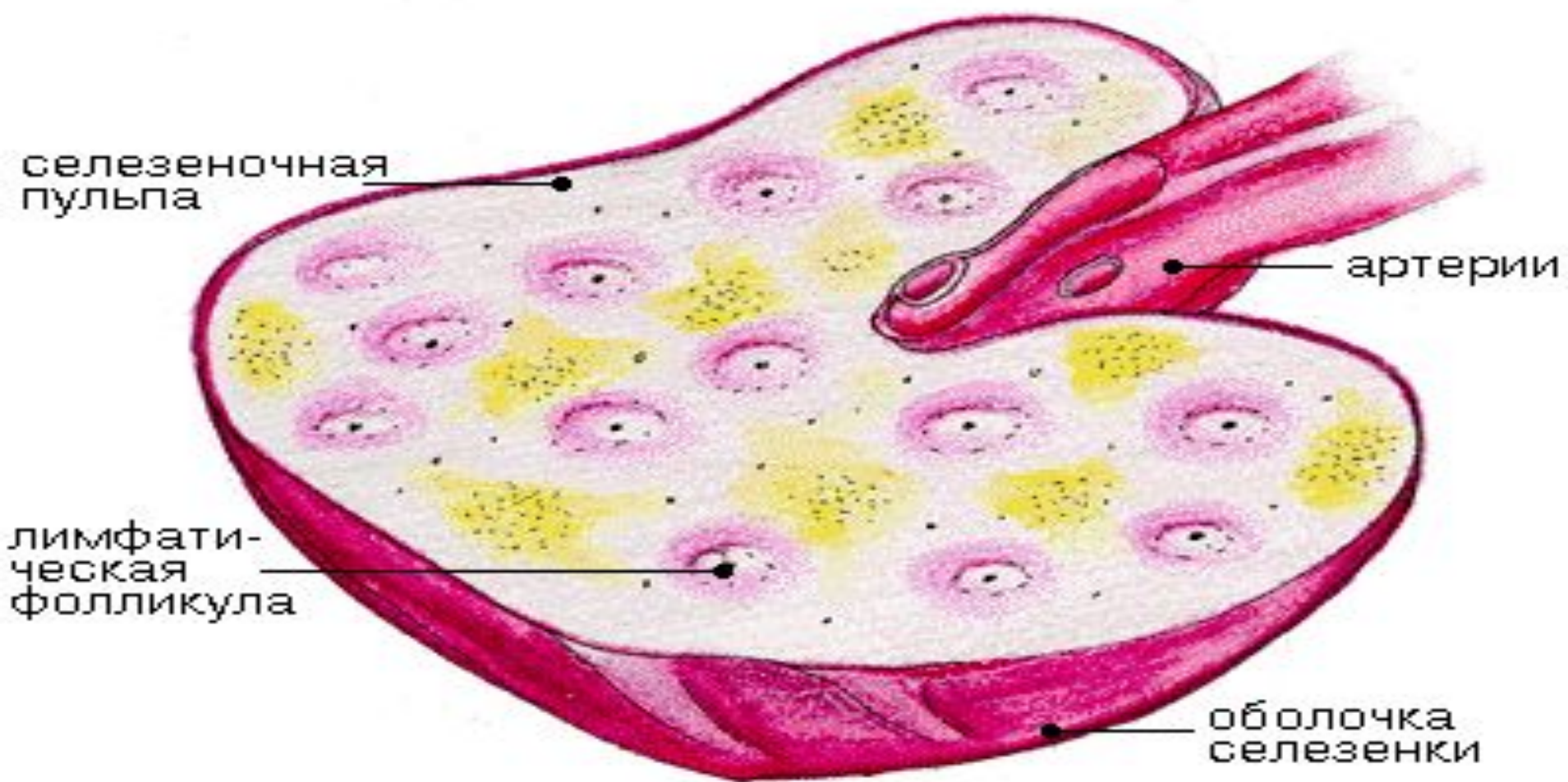
СХЕМА СТРОЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА



Селезенка



Селезенка



Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками - **MALT**

В настоящее время выделяют несколько лимфоидных образований, связанных со слизистыми оболочками. Так, различают лимфоидную ткань:

- ассоциированную с кишечником (**GALT**),
- с бронхами (**BALT**),
- с носом (**NALT**),
- с евстахиевой трубой (**TALT**).