

# Лекция № 10.

Иммунитет, виды и формы.  
Структура иммунной системы.  
Факторы неспецифической защиты.

МИКРОБИОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

2015-2016

Первоначально **иммунология** возникла как наука о невосприимчивости (иммунитете) к инфекционным болезням. Наиболее существенный вклад в ее создание внесли И.И.Мечников (фагоцитарная или клеточная теория иммунитета) и П.Эрлих (гуморальная теория), в творческой дискуссии между которыми совершенствовались представления об иммунитете.

В настоящее время считается, что *наследственный* (врожденный, видовой) и *приобретенный* иммунитет зависит от согласованной деятельности пяти основных систем : макрофагов, комплемента, интерферонов, Т- и В- лимфоцитов, главной системы гистосовместимости (МНС- в английском варианте), обеспечивающих различные формы иммунного ответа.

В современном понимании иммунология- это не только наука, изучающая защиту от инфекционных заболеваний. *Иммунология- наука, изучающая механизмы самозащиты организма от всего генетически чужеродного, поддержания структурной и функциональной целостности организма (гомеостаза организма)*. Подробнее - см. лекцию 1.

Центральным биологическим механизмом иммунитета является механизм распознавания “своего” и “чужого”. Пример- необходимость

защиты от собственных мутантных и раковых клеток (одномоментно в организме находится около 10 млн. измененных клеток).

**Иммунитет**- целостная система биологических механизмов самозащиты организма, с помощью которых он распознает и уничтожает все чужеродное (генетически отличающееся).

Выделяют две **основные формы иммунитета**- *видовой (врожденный) и приобретенный*. Приобретенный иммунитет может быть *естественный* (результат встречи с возбудителем) и *искусственный* (иммунизация), *активный* (вырабатываемый) и *пассивный* (получаемый), *стерильный* (без наличия возбудителя) и *нестерильный* (существующий в присутствии возбудителя в организме), *гуморальный* и *клеточный*, *системный* и *местный*, по направленности- *антибактериальный, антивирусный, антитоксический, противоопухолевый, антитрансплантационный*.

В основе видовой иммунитета лежат различные механизмы **естественной неспецифической резистентности**. Среди них- кожные покровы и слизистые оболочки, нормальная микрофлора организма, фагоцитоз, воспаление, лихорадка, система комплемента, барьерные механизмы лимфоузлов, противомикробные вещества, выделительные системы организма, главная система гистосовместимости.

**Кожа и слизистые**- первая линия защиты против возбудителей. Кроме функции механического (анатомического) барьера кожа обладает бактерицидной активностью. Слизь, лизоцим, желудочный сок, слезная жидкость, слюна, деятельность мерцательного эпителия способствует защите слизистых оболочек.

**Нормальная микрофлора организма** препятствует колонизации организма посторонней микрофлорой (конкуренция за субстраты, различные формы антагонизма, в т.ч. выделение антибиотических веществ, изменение рН и др.).

**Фагоцитоз и система комплемента**- вторая линия защиты организма против микроорганизмов, преодолевших поверхностные барьеры. Клеточные факторы системы видовой резистентности- *фагоциты*, поглощающие и разрушающие патогенные микроорганизмы и другой генетически чужеродный материал. Представлены полиморфоядерными лейкоцитами или *гранулоцитами*- нейтрофилами, эозинофилами и базофилами (клетками миелопоэтического ряда), а также моноцитами и тканевыми макрофагами (клетками макрофагально- моноцитарной системы).

Значение фагоцитирующих клеток для защиты организма впервые доказал И.И.Мечников, разработавший фагоцитарную теорию иммунитета.

## Стадии фагоцитоза.

Процесс фагоцитоза (поглощения твердофазного объекта) состоит из пяти стадий.

1. Активация (усиление энергетического метаболизма). Факторами активации и хемотаксиса являются бактериальные продукты (ЛПС, пептиды), компоненты комплемента (С3 и С5), цитокины и антитела.

2. Хемотаксис.

3. Адгезия.

4. Поглощение.

5. Исход фагоцитоза.

Адгезия связана с наличием ряда рецепторов на поверхности фагоцитов (к Fc- фрагментам антител, компонентам комплемента, фибронектину), обеспечивающих прочность рецептор- опосредованных взаимодействий **опсонинов**, обволакивающих микроорганизмы и ограничивающих их подвижность (антитела, С3в, фибронектин).

Фагоциты обладают амебоподобными псевдоподиями. При поглощении образуется **фагосома** с поглощенным объектом (бактерией), к ней присоединяется и сливается содержащая литические ферменты лизосома, образуется **фаголизосома**.

Возможно три исхода фагоцитоза:

- завершенный фагоцитоз;
- незавершенный фагоцитоз;
- процессинг антигенов.

Завершенный фагоцитоз- полное переваривание микроорганизмов в клетке- фагоците.

Незавершенный фагоцитоз- выживание и даже размножение микроорганизмов в фагоците. Это характерно для факультативных и особенно - *облигатных внутриклеточных паразитов*. Механизмы персистенции в фагоцитах связаны с блокадой фагосомо-лизосомального слияния (вирус гриппа, микобактерии, токсоплазмы), резистентностью к действию лизосомальных ферментов (гонококки, стафилококки), способностью микробов быстро покидать фагосомы после поглощения и длительно пребывать в цитоплазме (риккетсии).

В процессе фагоцитоза происходит “окислительный взрыв” с образованием активных форм кислорода, что обеспечивает бактерицидный эффект.

К одной из важнейших функций макрофагов (наряду с хемотаксисом, фагоцитозом, секрецией биологически активных веществ) является **переработка (процессинг) антигена и представление его** иммунокомпетентным клеткам с участием белков главной системы

гистосовместимости (МНС) класса 2.

Фагоцитоз- не только уничтожение чужеродного, но и представление антигена для запуска иммунных реакций и секреции медиаторов иммунных и воспалительных реакций. Система макрофагов- центральное звено не только естественной резистентности (видового иммунитета), но и играет важную роль в приобретенном иммунитете, кооперации клеток в иммунном ответе.

**Воспаление** как защитная реакция организма на различные повреждения тканей возникло на более высокой ступени эволюции, чем фагоцитоз и характерно для высокоорганизованных организмов, обладающих кровеносной и нервной системами.

Инфекционное воспаление сопровождается различными сосудистыми и клеточными (включая фагоцитоз) реакциями, а также запуском целого ряда медиаторов воспалительных реакций (гистамина, серотонина, кининов, белков острой фазы воспаления, лейкотриенов и простагландинов, цитокинов, системы комплемента).

Многие бактериальные продукты активируют клетки макрофагально-моноцитарной системы и лимфоциты, отвечающие на них выделением биологически активных продуктов- *цитокинов, в частности интерлейкинов.* Их можно характеризовать как *медиаторы клеточных*

*иммунных реакций.* В воспалительных реакциях основную роль имеет **интерлейкин-1 (ИЛ-1)**, стимулирующий лихорадку, повышающий проницаемость сосудов и адгезивные свойства эндотелия, активирующий фагоциты.

**Лихорадка.** Повышение температуры тела- защитная реакция организма, ухудшающая условия для размножения многих микроорганизмов, активирует макрофаги, ускоряет кровоток и усиливает обменные процессы в организме.

**Барьерные функции лимфоузлов.** По выражению П.Ф.Здродовского (1969) лимфоузлы- своеобразный биологический фильтр для возбудителей, переносимых с лимфой. Здесь проникшие через кожу или слизистые и занесенные током лимфы микроорганизмы задерживаются и подвергаются действию макрофагов и активированных лимфоцитов.

**Система комплемента-** комплекс белков и гликопротеидов сыворотки крови человека и позвоночных животных (их более 20). Отдельные компоненты опосредуют процессы воспаления, опсонизацию чужеродных фрагментов для последующего фагоцитоза, участвуют наряду с макрофагами в непосредственном уничтожении микроорганизмов и других чужеродных клеток (*лизис бактерий и вирусов*). В условиях физиологической нормы компоненты системы

комплемента находятся в неактивной форме. Известны три пути активации системы комплемента- классический, альтернативный и с использованием C1- шунта.

*Классический путь*- каскад протеазных реакций с компонента C1q до C9, реализуется *при наличии антител* к соответствующему антигену. С комплексом “антиген- антитела” взаимодействует компонент C1q, затем C4, следом- C2. Образуется комплекс “антиген- антитела-C1C4C2”, с ним соединяется C3 (*центральный компонент системы*) и запускается цепь активации с эффекторными функциями (опсонизация и лизис бактерий, активация системы макрофагов, воспаление).

*Альтернативный путь* реализуется при первичном контакте с возбудителем (когда еще нет антител). Он индуцируется ЛПС и другими микробными антигенами. C1, C4, C2 не участвуют, альтернативный и классический пути смыкаются на уровне C3.

### **Система интерферонов.**

Интерфероны- синтезируемые различными клетками организма гликопротеиды широкого спектра биологической активности (прежде всего противовирусной), *быстрый ответ организма на получение клетками неспецифического сигнала чужеродности*. Существует целая система интерферонов, которые разделены на альфа, бета и гамма подтипы с

выраженной гетерогенностью свойств. Противовирусное действие проявляется в способности подавлять внутриклеточное размножение ДНК- и РНК- вирусов (прежде всего в результате блокировки синтеза вирусных макромолекул). Индукцию синтеза интерферонов вызывают вирусы, бактерии, риккетсии, простейшие, синтетические соединения.

### **Киллерные клетки.**

В обеспечении видового иммунитета существенную роль принадлежит *T-цитотоксическим лимфоцитам (T-киллерам)*, а также *главной системе гистосовместимости* (подробнее- в следующих лекциях).

*T-киллеры* по представлению антигенов главной системы гистосовместимости класса 1 распознают любые чужеродные антигены (включая мутантные, например- раковые клетки), атакуют и уничтожают их.

*Клетки NK (natural killer- натуральные киллеры)* имеют важное значение в поддержании генетического гомеостаза и противоопухолевой защите, их функции распознавания не зависят от представления антигенов МНС (major histocompatibility complex) класса 1.

Системы неспецифической резистентности и видового иммунитета способствуют поддержанию структурной и функциональной целостности

организма и являются основой для формирования приобретенного (специфического) иммунитета. Стыкаясь на этом, более высоком уровне, системы видового и приобретенного иммунитета образуют единую и наиболее **эффективную систему самозащиты организма от всего чужеродного.**

### Иммунная система

**Иммунная система**- совокупность органов, тканей и клеток, обеспечивающих клеточно- генетическое постоянство организма. Принципы *антигенной (генетической) чистоты* основываются на распознавании “своего- чужого” и в значительной степени обусловлены системой генов и гликопротеидов (продуктов их экспрессии)- *главным комплексом гистосовместимости (МНС)*, у человека часто называемой системой HLA (human leucocyte antigens). На лейкоцитах человека четко экспрессированы белки МНС, с помощью исследования лейкоцитов типизируют антигены МНС.

### Органы иммунной системы.

Выделяют *центральные* (костный мозг- кроветворный орган, вилочковая железа или тимус, лимфоидная ткань кишечника) и *периферические* (селезенка, лимфатические узлы, скопления лимфоидной ткани в собственном слое слизистых оболочек кишечного типа) *органы*

*иммунитета.*

Клетки- предшественники иммунокомпетентных клеток продуцируются костным мозгом. Некоторые потомки стволовых клеток становятся лимфоцитами. Лимфоциты подразделяют на два класса- Т и В.

Предшественники Т- лимфоцитов мигрируют в тимус, где созревают в клетки, способные участвовать в иммунном ответе. У человека В- лимфоциты созревают в костном мозге. У птиц незрелые В- клетки мигрируют в сумку (бурсу) Фабрициуса, где достигают зрелости. Зрелые В- и Т- лимфоциты заселяют периферические лимфоузлы. Таким образом, *центральные органы иммунной системы осуществляют образование и созревание иммунокомпетентных клеток, периферические органы обеспечивают адекватный иммунный ответ на антигенную стимуляцию- “обработку” антигена, его распознавание и клональную пролиферацию лимфоцитов- антиген- зависимую дифференцировку.*