

ФАКТОРЫ и МЕХАНИЗМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Титова Татьяна Николаевна
Кафедра лабораторной диагностики ИПО БГМУ

Уфа-2014

Для возникновения инфекционного процесса важное значение наряду со свойствами возбудителя имеет состояние макроорганизма:
восприимчивость (чувствительность)
или **невосприимчивость** (резистентность) к инфекции.

ФАКТОРЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

Внешние барьеры	Внутренние барьеры	Клеточные факторы	Гуморальные факторы
Нормальная микрофлора	Лимфоузлы	Фагоциты	Лизоцим Белки острой фазы
Кожа	Тканевые, клеточные барьеры	Естественные киллеры	Комплемент
Слизистые			Интерфероны Другие цитокины

НОРМАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

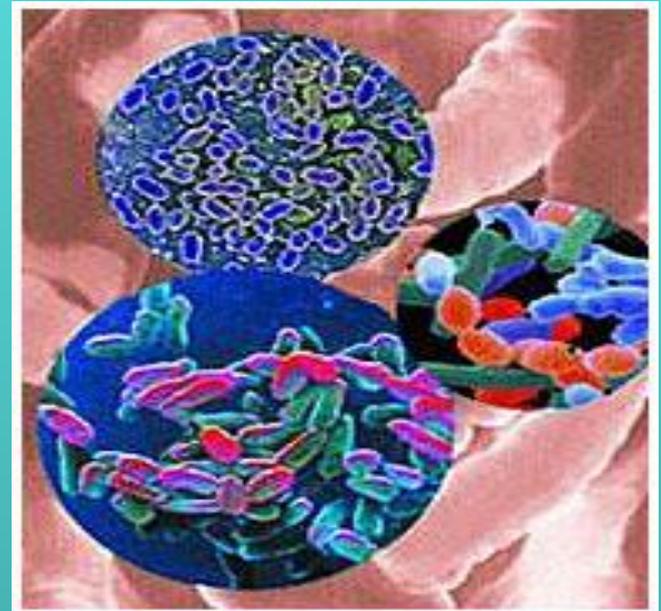
Препятствует адгезии и колонизации поверхностей тела патогенными микроорганизмами.

Защитное действие обусловлено

- конкуренцией за питательные вещества,
- изменением рН среды,
- продукцией колицинов и других активных факторов, препятствующих внедрению и размножению патогенных микроорганизмов.

Способствует созреванию иммунной системы и поддержанию ее в состоянии высокой функциональной активности,
так как компоненты микробной клетки неспецифически стимулируют клетки иммунной системы.

Пример: дисбактериозы



ВНЕШНИЕ БАРЬЕРЫ

Кожа и слизистые оболочки служат барьером, препятствующим проникновению внутрь организма большинства микробов.

Неспецифические механизмы

Механический барьер - удаление микроорганизмов с поверхности кожи.
(слущивание верхних слоев эпителия)

Бактерицидные свойства - потовые и сальные железы (молочная и жирные кислоты, ферменты);

- моча и секреты слюнных и пищеварительных желез (лизоцим).

Специфические реакции

Секреторные иммуноглобулины – обладают бактерицидными свойствами и активируют местные фагоцитирующие клетки

ВНУТРЕННИЕ БАРЬЕРЫ

Система лимфатических сосудов и лимфатических узлов.

- фагоцитоз на месте
- доставка возбудителя фагоцитами в лимфатические узлы или др. местные лимфатические образования (воспалительный процесс)
- распространение процесса на следующие регионарные лимфоидные образования.

Гисто-гематические барьеры - препятствуют проникновению возбудителей из крови в головной мозг, репродуктивную систему, глаза.

Мембрана каждой клетки служит барьером для проникновения в нее посторонних частиц и молекул.

КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ

ФАГОЦИТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ

Защитная роль подвижных клеток крови и тканей впервые обнаружена И.И.Мечниковым в 1883 г. Он назвал эти клетки фагоцитами и сформулировал основные положения фагоцитарной теории иммунитета.

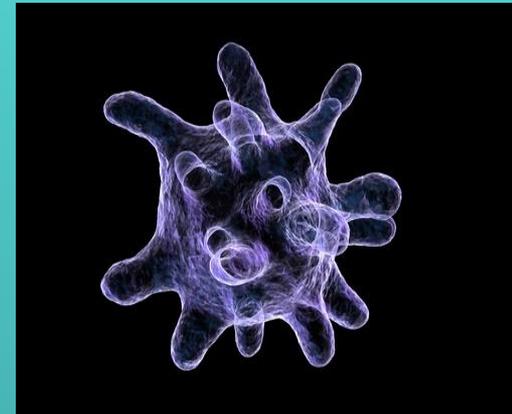
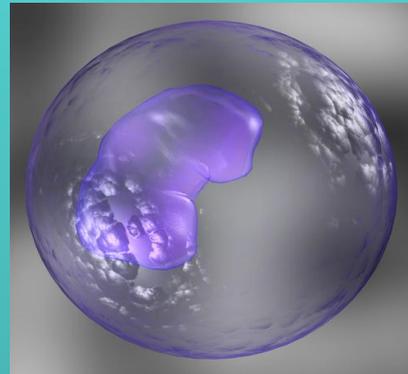


КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ

Все фагоцитирующие клетки организма, по И.И. Мечникову, подразделяются на

микрофаги - полиморфноядерные гранулоциты крови: нейтрофилы, эозинофилы и базофилы;

макрофаги (соединительной ткани, печени, легких и др.) вместе с моноцитами крови и их костномозговыми предшественниками (промоноциты и монобласты) объединены в особую систему мононуклеарных фагоцитов (СМФ).



КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ

Микрофаги и макрофаги имеют общее миелоидное происхождение — от **полипотентной стволовой клетки**, которая является единым предшественником грануло- и моноцитопоэза.

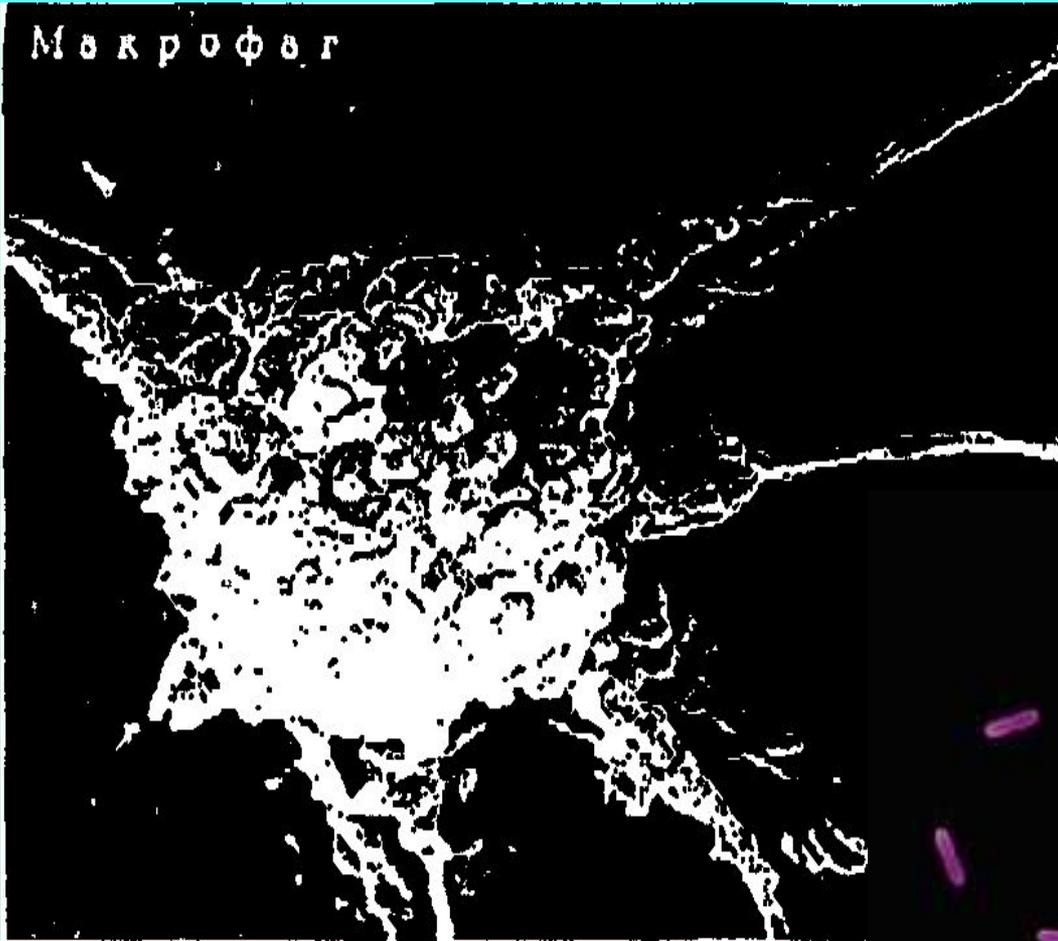


Происхождение макрофагов и микрофагов



	Макрофаги	Микрофаги
Периферическая кровь	Моноциты(1-6%)	Гранулоциты (60-70% от всех лейкоцитов)
Время циркуляции в крови	П/период 22часа	П/период 6,5часа
Вне кровяного русла	Тканевые макрофаги	■

Μακροφάγ



Все фагоцитирующие клетки характеризуются

- общностью основных функций,
- сходством структур и метаболических процессов.

Наружная плазматическая мембрана всех фагоцитов - отличается выраженной складчатостью и несет множество специфических рецепторов и антигенных маркеров, которые постоянно обновляются.

Лизосомный аппарат – высоко развит, содержит богатый арсенал ферментов. Мембраны лизосом способны к слиянию с мембранами фагосом (фагосомная вакуоль) или с наружной мембраной (секреция лизосомных ферментов во внеклеточное пространство)

Рецепторы макрофага:

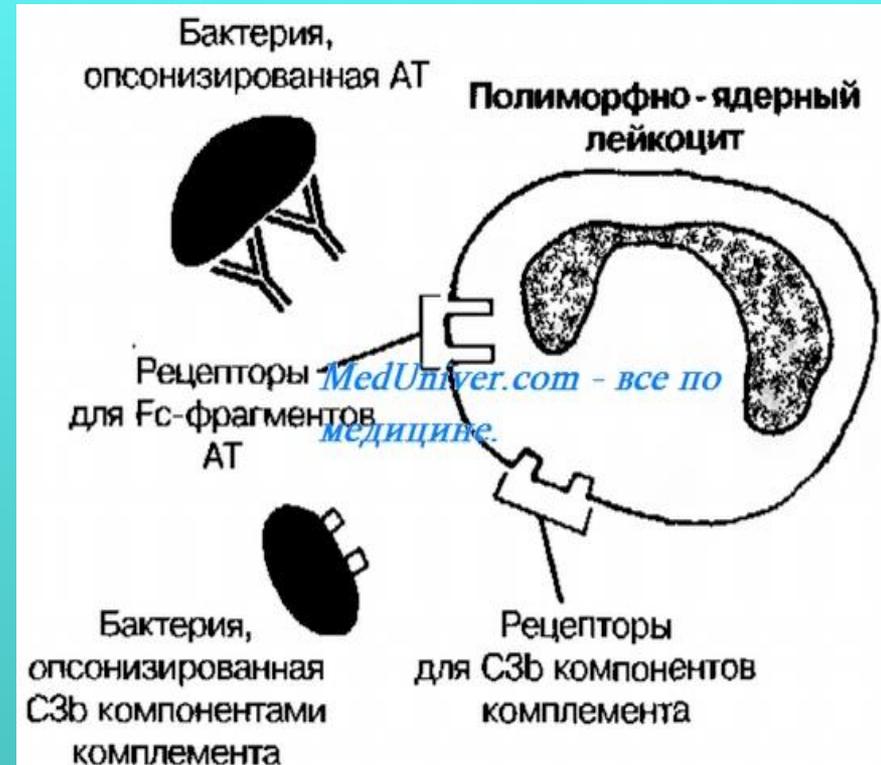
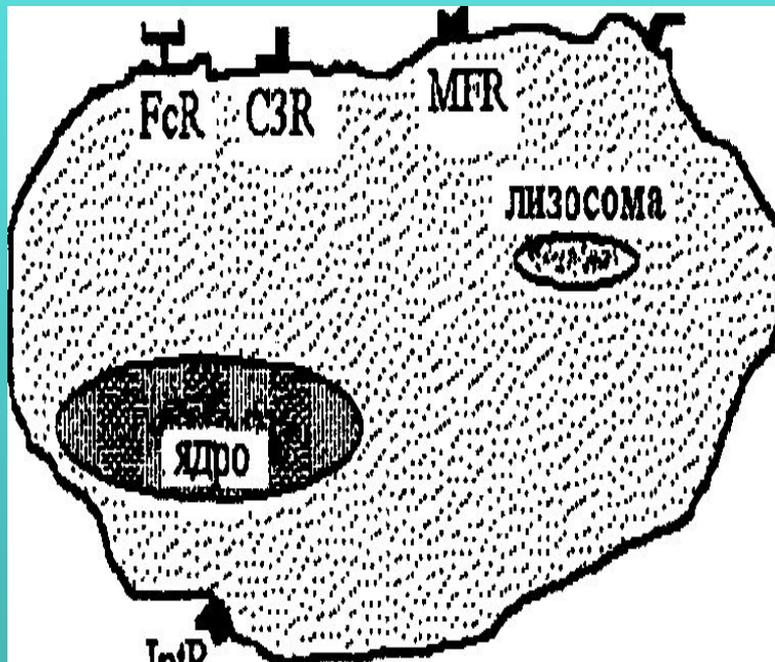
IntR - рецептор к гамма-интерферону;

FcR - рецептор к Fc-фрагменту;

C3R - рецептор к фракции компонента C3;

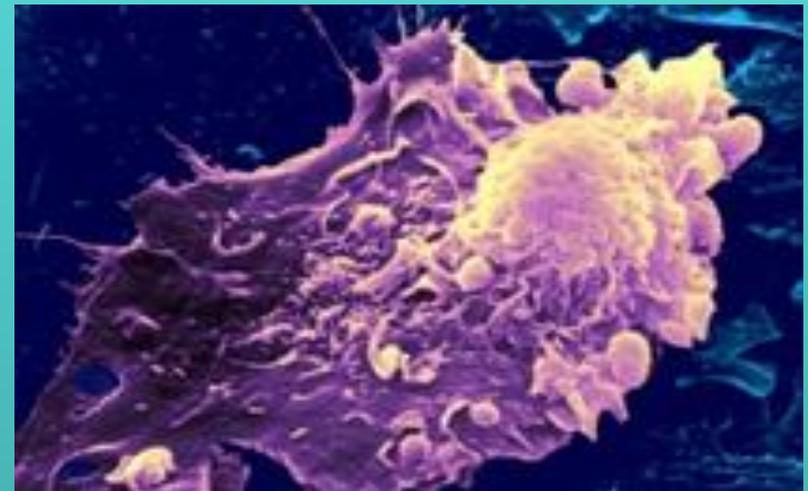
MFR - маннозо-фруктозный рецептор.

- Антиген MHC
- класса II



Три функции фагоцитов :

- **Защитная** - очистка организма от инфекционных агентов, продуктов распада тканей и т.д.;
- **Представляющая** - презентация лимфоцитам антигенных эпитопов на мембране фагоцита;
- **Секреторная** - секреция лизосомных ферментов и цитокинов.



МАКРОФАГ под электронным микроскопом

Стадии фагоцитоза:

1 – хемотаксис

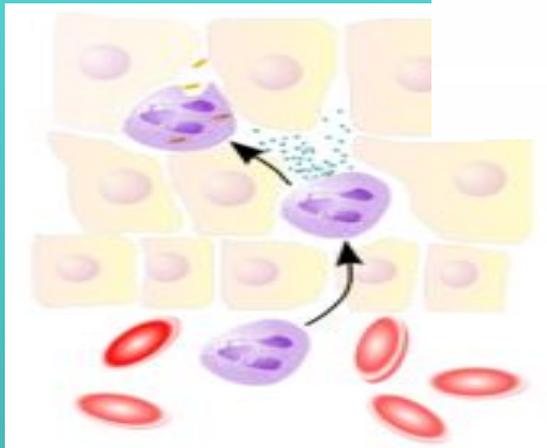
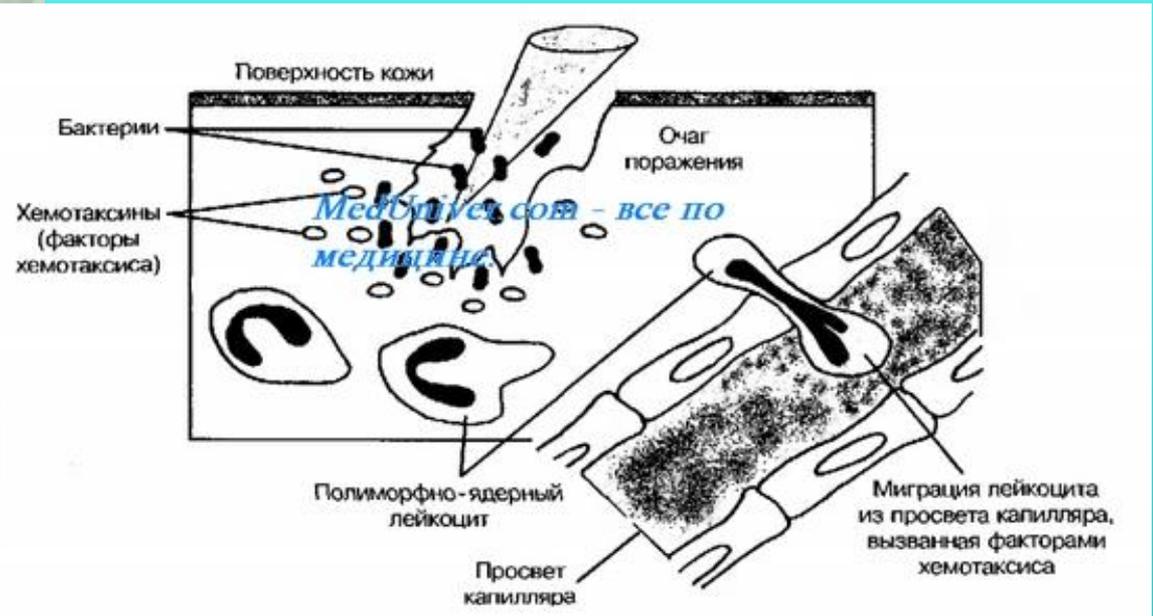
2 – адгезия (прикрепление)

3 – эндоцитоз

4 – внутриклеточное переваривание

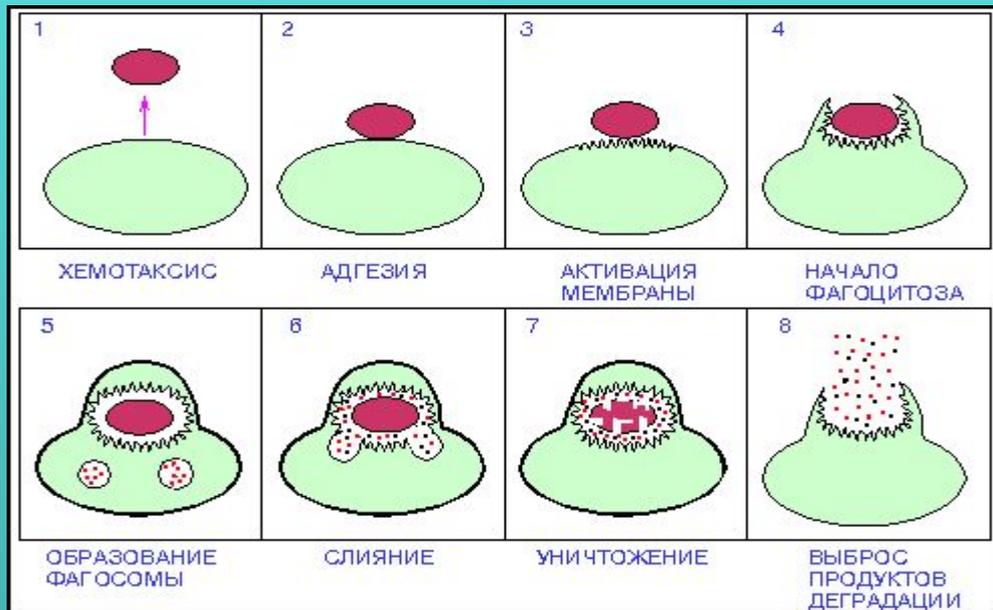


1. Хемотаксис - целенаправленное передвижение фагоцитов в окружающей среде. Связано с наличием на мембране специфических рецепторов





2. Адгезия (прикрепление) - непосредственно предшествует эндоцитозу (захвату).

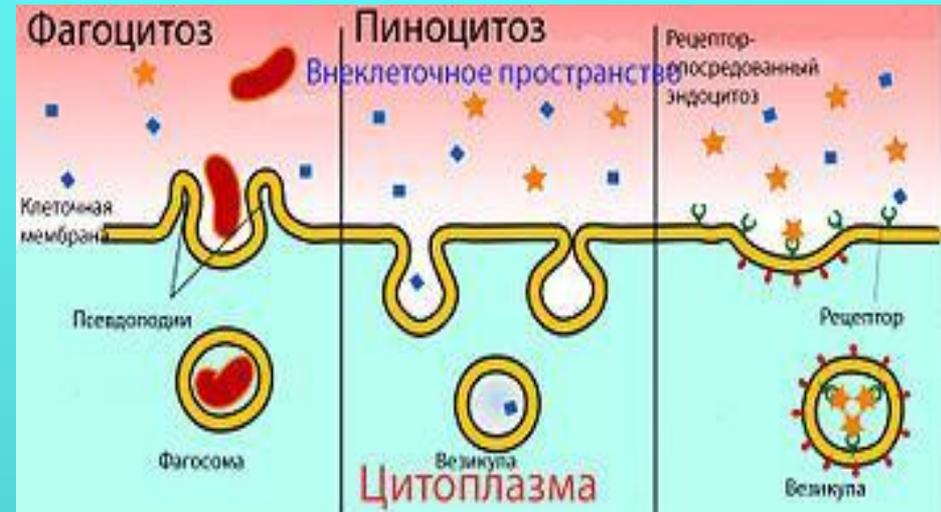


3. Эндоцитоз - основная физиологическая функция профессиональных фагоцитов.

Различают

фагоцитоз — в отношении частиц с диаметром не менее 0,1 мкм;

пиноцитоз — в отношении более мелких частиц и молекул.



Механизмы:

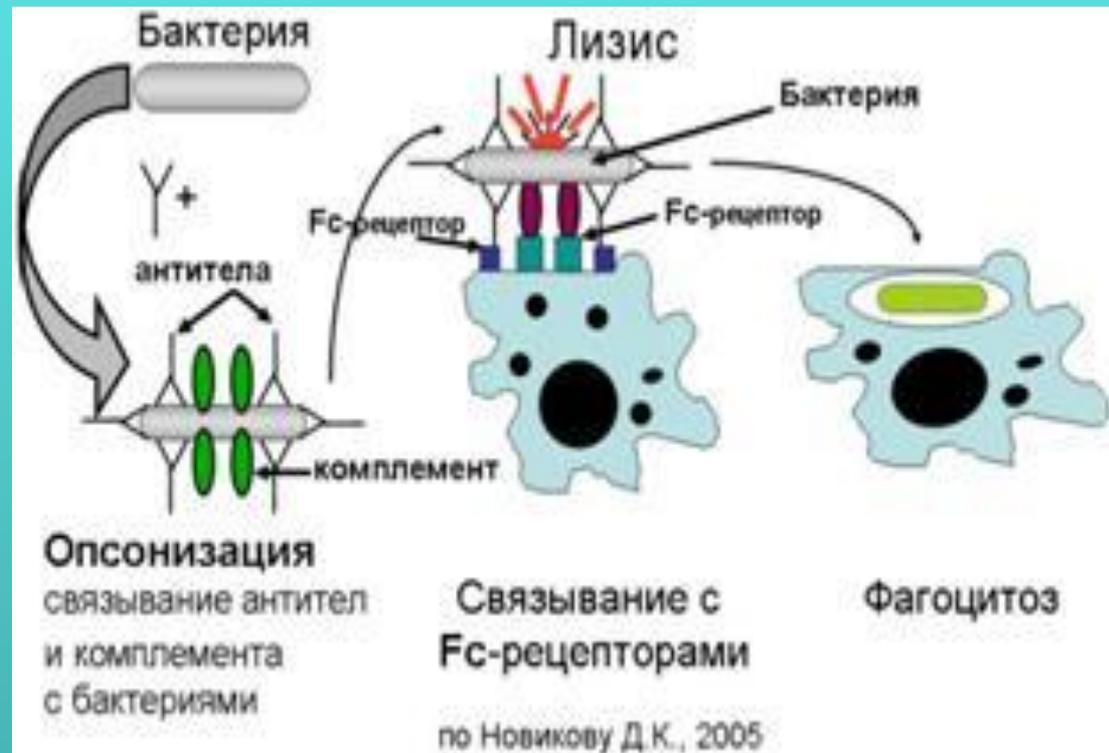
- захват антигенов **обтеканием** их псевдоподиями без участия специфических рецепторов;
- **маннозофукозные рецепторы** - распознают углеводные компоненты поверхностных структур микроорганизмов (бактерий, дрожжеподобных грибов рода *Candida* и др.).
- рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов и для C3-фракции комплемента. Такой фагоцитоз называют **ИММУННЫМ** (наиболее эффективный).

Эндоцитоз зависит от патогенности микроорганизмов.

Фагоцитируются непосредственно авирулентные или низковирулентные бактерии (бескапсульные штаммы пневмококка, штаммы стрептококка, лишенные гиалуроновой кислоты и М-протеина).

Фагоцитируются только после опсонизации комплементом и/или антителами

большинство бактерий, наделенных факторами агрессивности (стафилококки — А-протеином, кишечные палочки — выраженным капсульным антигеном, сальмонеллы — Vi-антигеном, и др.).



Активность фагоцитов

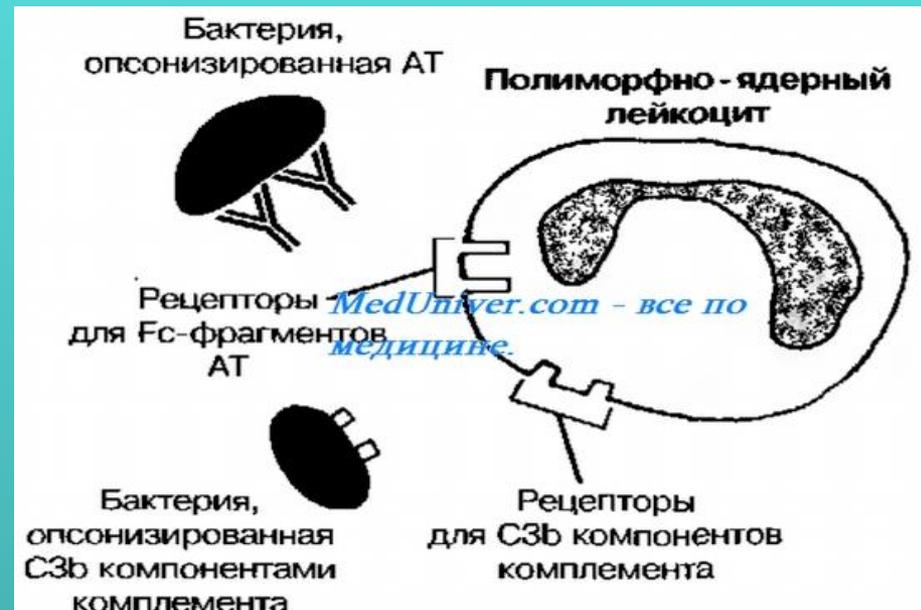
характеризуется фагоцитарными показателями и опсоно-фагоцитарным индексом.

Фагоцитарные показатели - число бактерий, поглощенных или «переваренных» одним фагоцитом в единицу времени.

Опсоно-фагоцитарный индекс - отношение фагоцитарных показателей, полученных с иммунной (содержащей опсонины) и неиммунной сывороткой.

Эти показатели используются

- для определения иммунного статуса индивидуума,
- для подтверждения факта заболевания (серодиагностика).



Внутриклеточная участь захваченных микроорганизмов

зависит от их вирулентности и способности к внутриклеточному паразитизму.

- **Завершенный фагоцитоз.** Погибают (перевариваются в фаголизосомах лизосомными гидролазами) - авирулентные и низковирулентные бактерии.

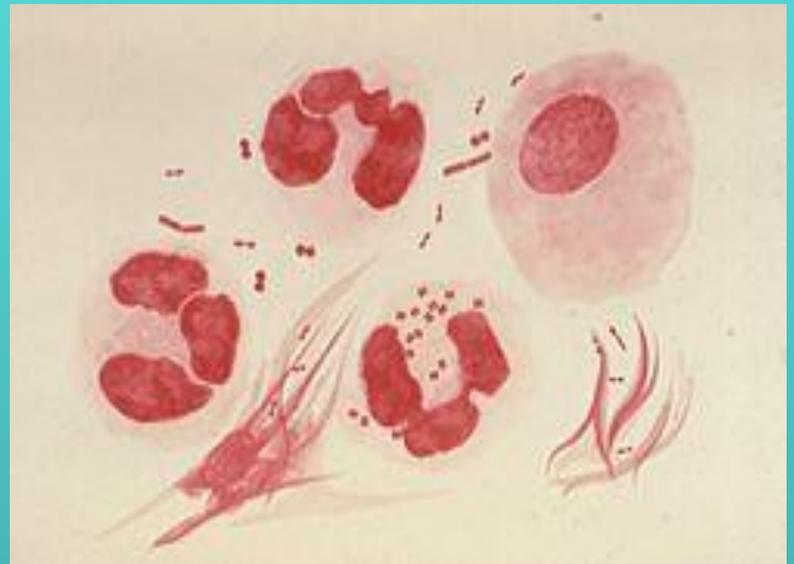
- **Незавершенный фагоцитоз.**

Многие вирулентные бактерии часто не погибают и могут длительно персистировать внутри фагоцитов.

Внутриклеточные паразиты после эндоцитоза сохраняют жизнеспособность и размножаются внутри фагоцитов, вызывая их гибель и разрушение.

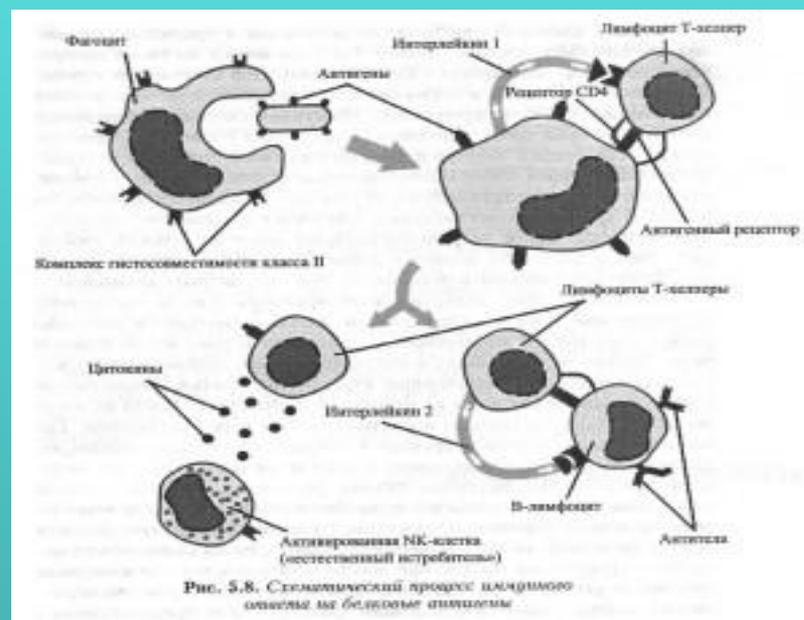
Механизмы выживания фагоцитированных микроорганизмов:

- способность препятствовать слиянию лизосом с фагосомами (токсоплазмы, микобактерии туберкулеза);
- устойчивость к действию лизосомных ферментов (гонококки, стафилококки, стрептококки группы А и др.);
- способность после эндоцитоза покинуть фагосому, избегая действия микробицидных факторов, и длительно персистировать в цитоплазме фагоцитов (риккетсии и др.).



Презентативная (представляющая) функция макрофагов

состоит в фиксации на наружной мембране антигенных эпитопов микроорганизмов. В таком виде они бывают представлены макрофагами для их специфического распознавания клетками иммунной системы — Т-лимфоцитами

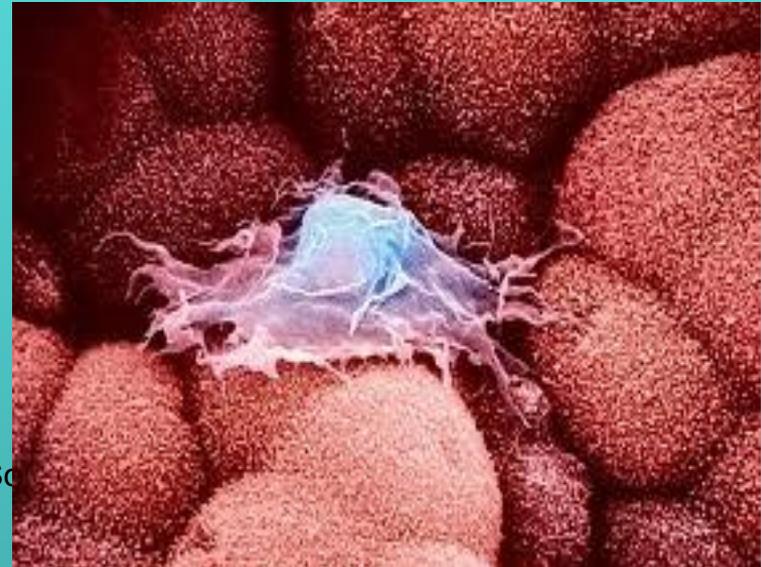


Рассмотренные функции фагоцитирующих клеток обеспечивают их активное участие в следующих процессах:

- поддержание гомеостаза организма,
- воспаление и регенерация,
- неспецифическая противoinфекционная защита,
- реакции специфического клеточного иммунитета (ГЗТ).

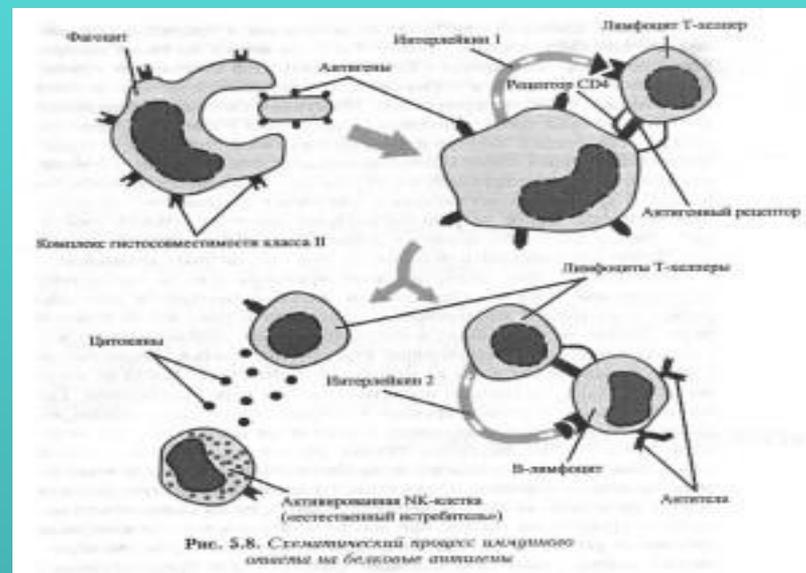


Макрофаг, ползущий по (фото Monica UEL).



Макрофаги, атакующие паразита (фото Eye of Science)

В тех случаях, когда воспалительной реакции с участием фагоцитов оказывается недостаточно, секреторные продукты макрофагов обеспечивают вовлечение лимфоцитов и индукцию специфического иммунного ответа.

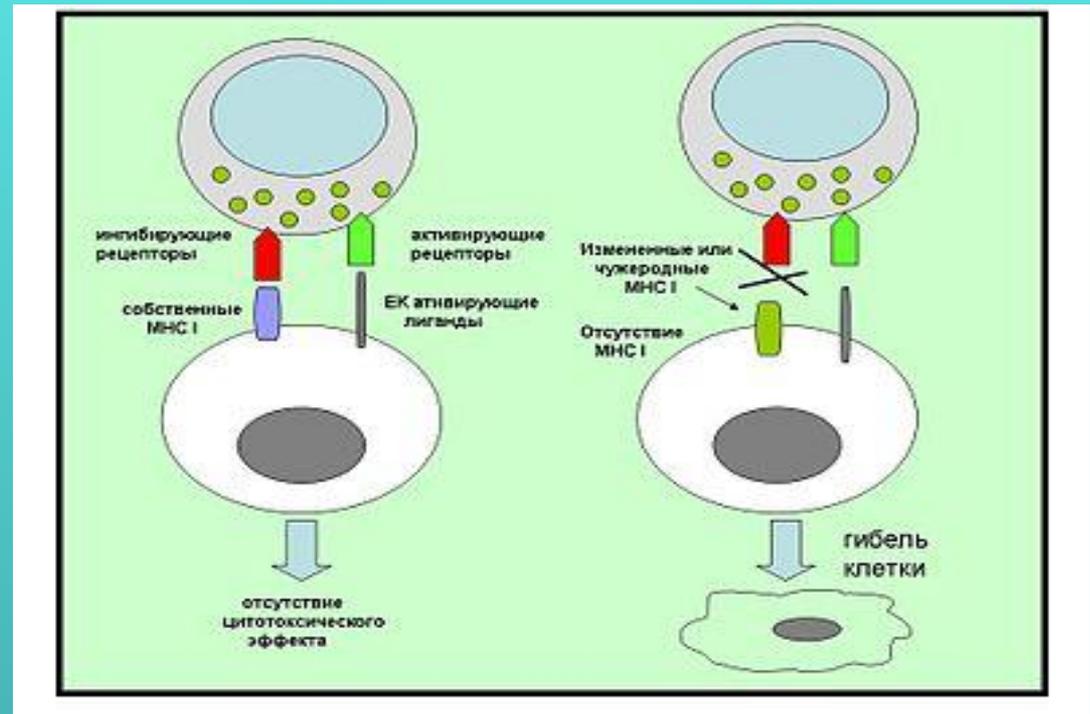


Естественные клетки-киллеры (ЕК)

- популяция лимфоцитоподобных клеток, обладающих естественной цитотоксичностью по отношению к клеткам-«мишеням».

Основная функция ЕК - противоопухолевый «надзор»

- способность спонтанно, без предварительного контакта с антигеном убивать опухолевые клетки, а также клетки, зараженные некоторыми вирусами или паразитами (является более древней).



Естественные клетки-киллеры (ЕК)

Морфология ЕК

- Большие гранулосодержащие лимфоциты.
- Содержат азурофильные цитоплазматические гранулы (аналоги лизосом фагоцитов)

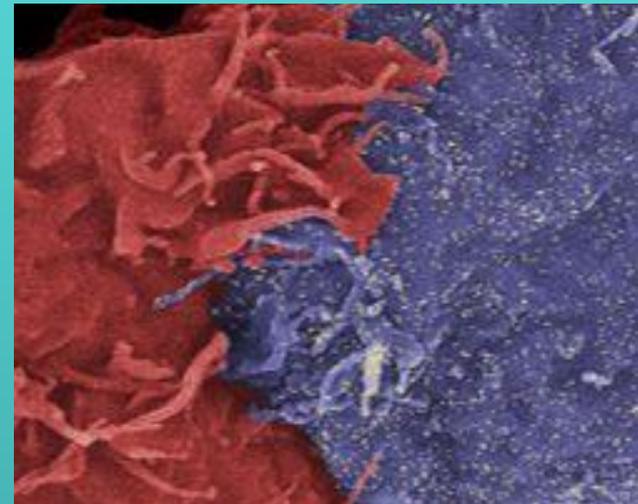
Фагоцитарной функцией ЕК не обладают.

Неспецифический характер цитотоксического действия - отличает эти клетки от антигенспецифических Т-киллеров.

Среди лейкоцитов крови человека ЕК составляют от 2 до 12%.

Ген E4bp4 отвечает за производство клеток-киллеров в костном мозге.

(Результаты исследования опубликованы в Nature Immunology)



Гуморальные факторы

Комплемент

- сложный комплекс белков сыворотки крови.
- Находятся обычно в неактивном состоянии.
- Активируется при соединении антигена с антителом или при агрегации антигена.

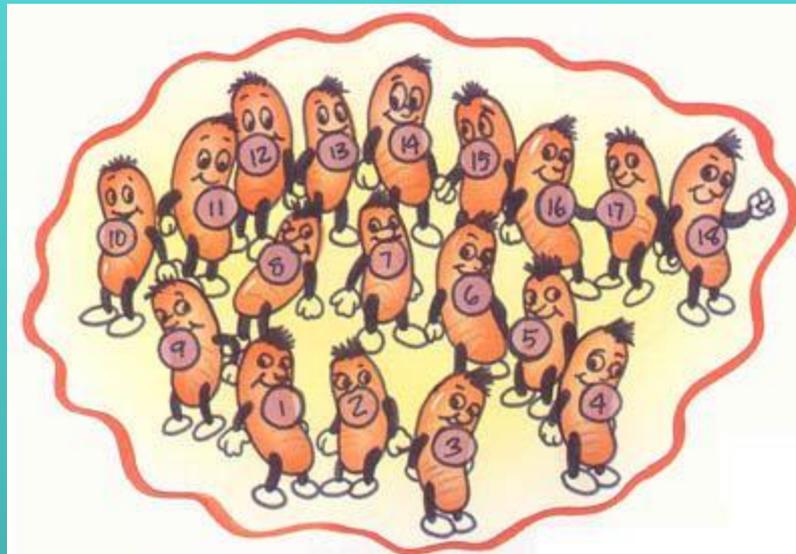
В состав входят 20 белков.

Основные компоненты комплемента: **C1, C2, C3, C4... C9.**

Важную роль играют также факторы В, D и Р (пропердин).

Белки комплемента относятся к глобулинам (5-10 % от всех белков крови)

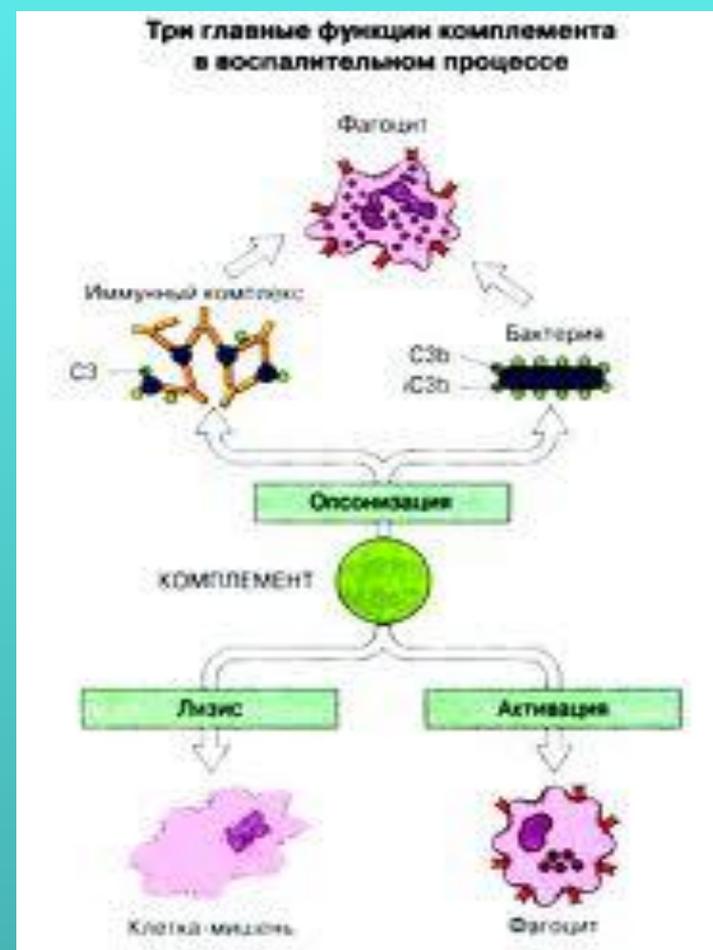
Отличаются между собой по ряду физико-химических свойств.



Функции комплемента:

- участвует в лизисе микробных и других клеток (цитотоксическое действие);
- принимает участие в анафилаксии;
- участвует в фагоцитозе.

Комплемент является компонентом многих иммунолитических реакций, направленных на освобождение организма от микробов и других чужеродных клеток и антигенов (например, опухолевых клеток, трансплантата).

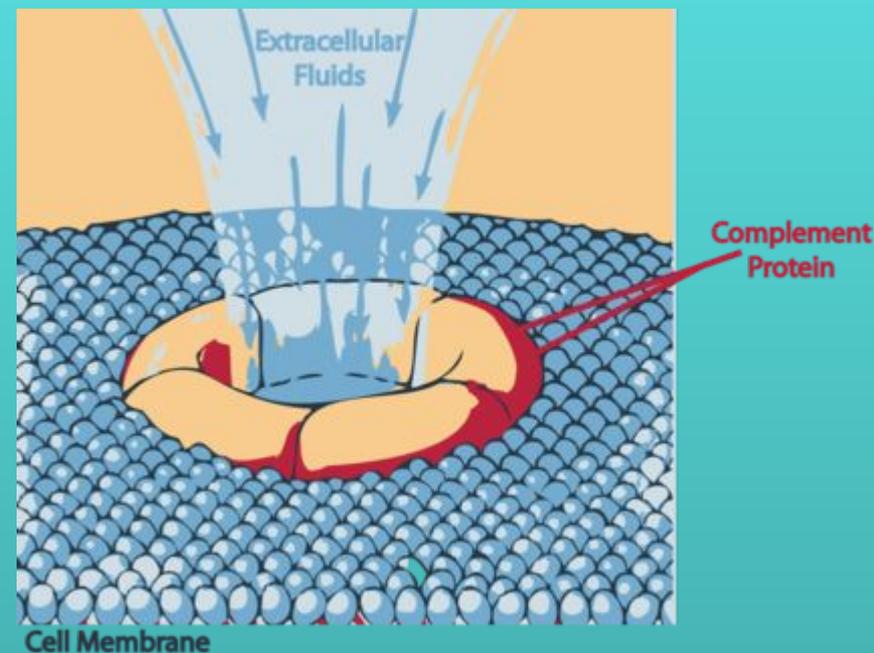


Механизм активации комплемента

представляет собой каскад ферментативных протеолитических реакций, в результате которого образуется активный цитолитический комплекс, разрушающий стенку бактерии и других клеток.

Три пути активации комплемента:

- классический,
- альтернативный,
- лектиновый.



Классический путь

Комплемент активируется комплексом антиген-антитело.

Для этого достаточно участия в связывании антигена одной молекулы IgM или двух молекул IgG.

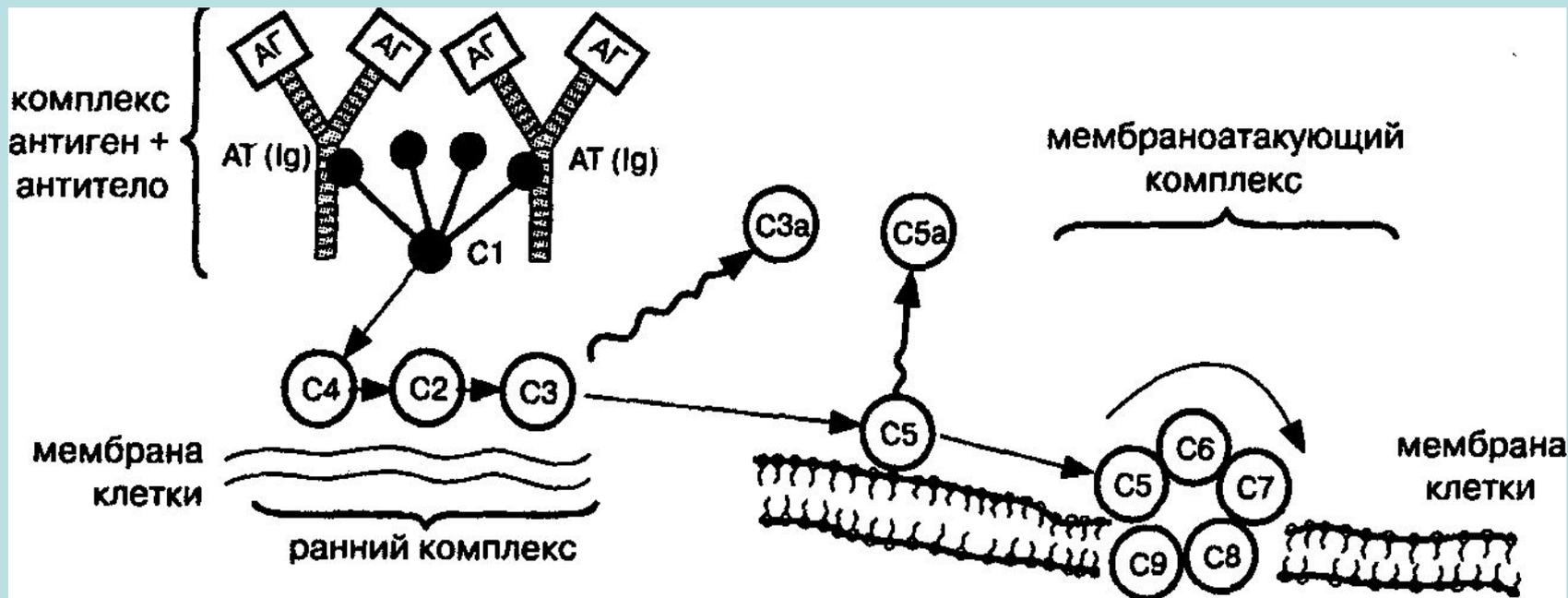
Этапы активации комплемента.

- 1) Присоединение к комплексу АГ+АТ компонента C1;
- 2) Последовательная активация «ранних» компонентов комплемента: C4, C2, C3.

Эта реакция имеет характер усиливающегося каскада (одна молекула предыдущего компонента активирует несколько молекул последующего);

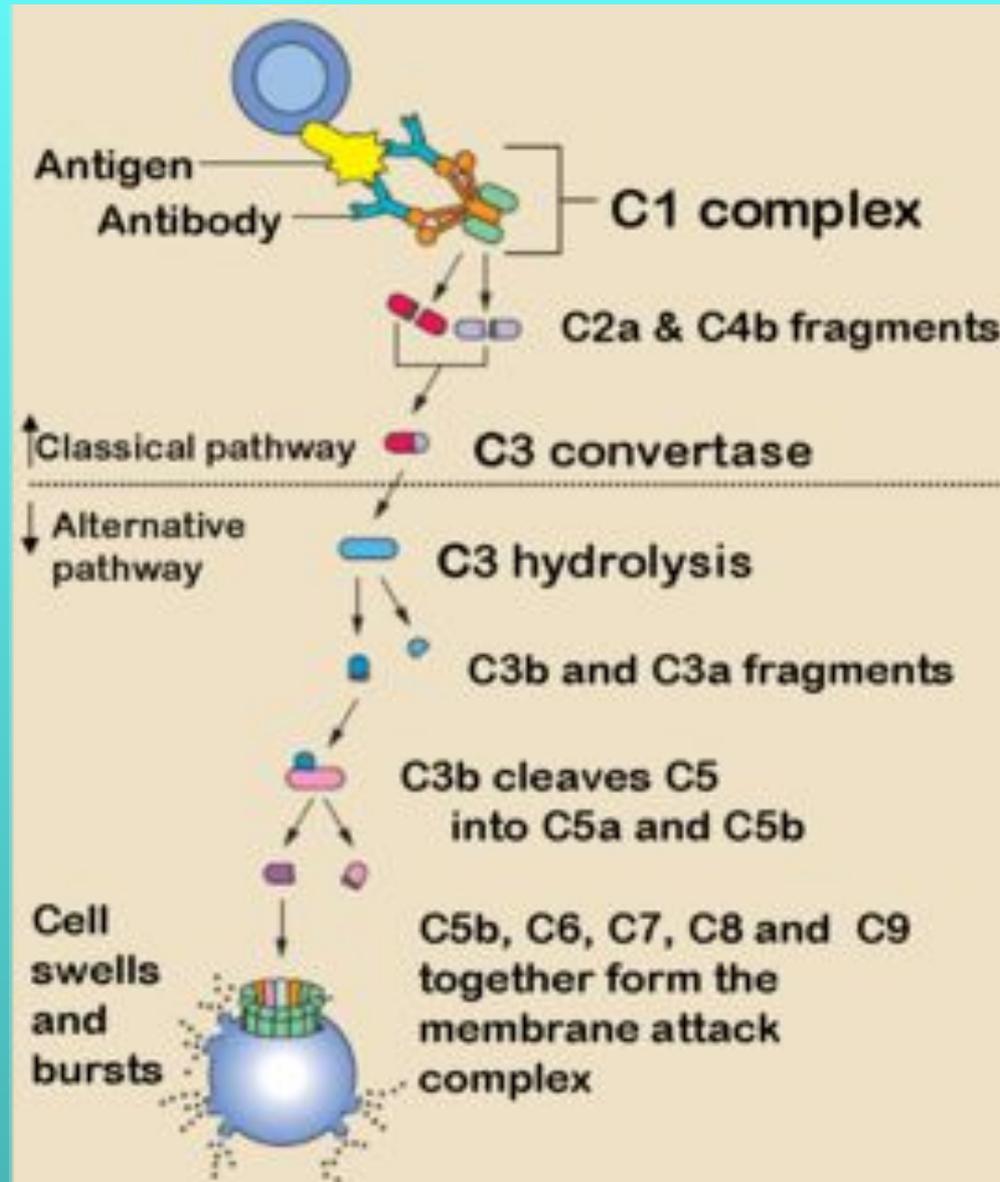
- 3) «Ранний» компонент комплемента C3 активирует компонент C5, который обладает свойством прикрепляться к мембране клетки.
- 4) На компоненте C5 путем последовательного присоединения «поздних» компонентов C6, C7, C8, C9 образуется литический (мембраноатакующий комплекс), который нарушает целостность мембраны (образует в ней отверстие), и клетка погибает в результате осмотического лизиса.

Классический путь



внедрение комплекса
в мембрану клетки

Классический путь



внедрение комплекса
в мембрану клетки

Альтернативный путь

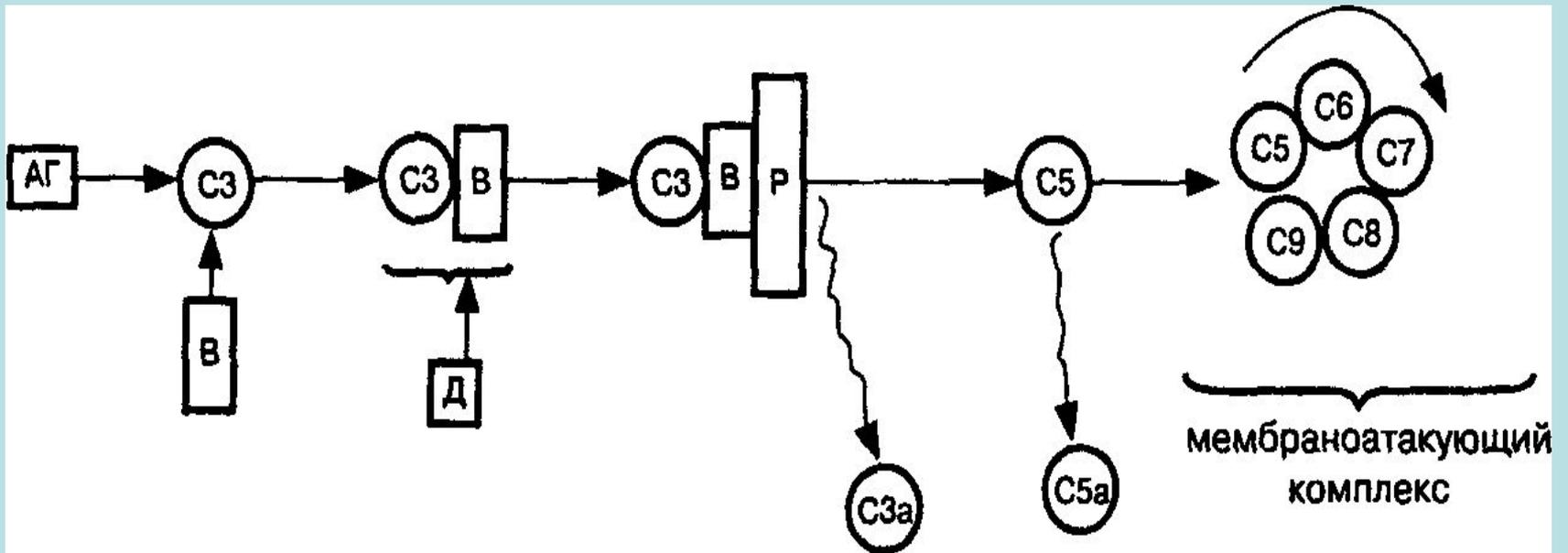
Проходит без участия антител.

Характерен для защиты от грамотрицательных микробов.

Каскадная цепная реакция начинается с взаимодействия антигена (например, полисахарида) с протеинами В, D и пропердином (P) с последующей активацией компонента С3.

Далее реакция идет так же, как и при классическом пути — образуется мембраноатакующий комплекс.

Альтернативный путь

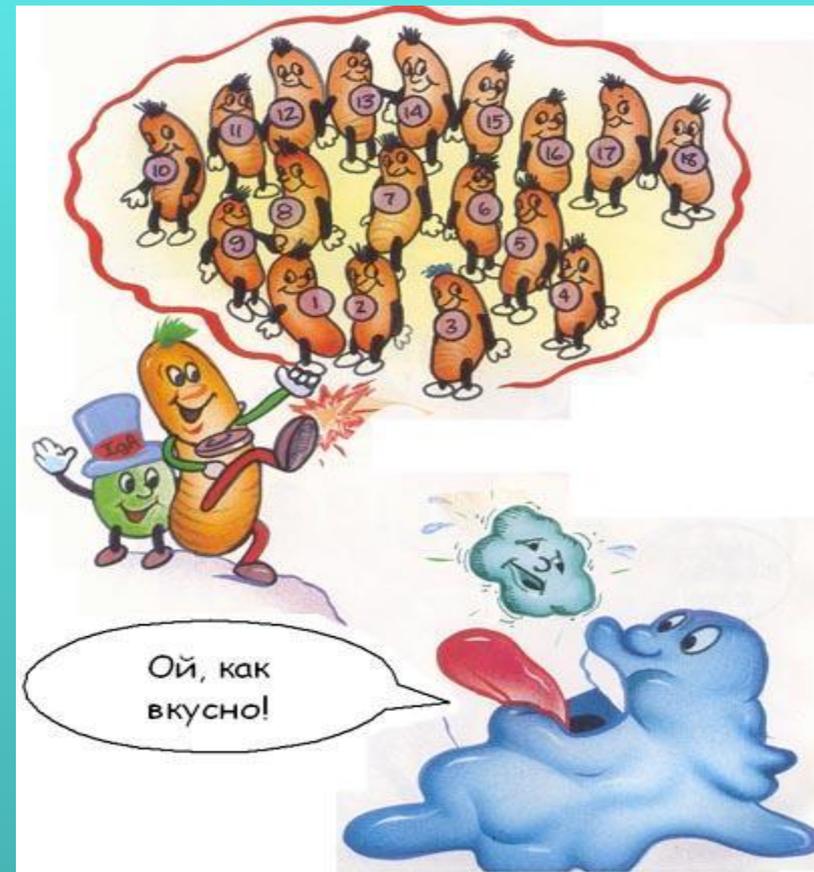


Лектиновый путь

Происходит без участия антител.

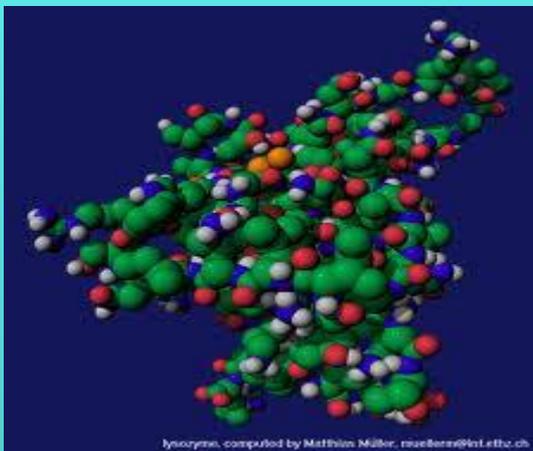
Иницируется особым *маннозосвязывающим белком* сыворотки крови, который после взаимодействия с остатками маннозы на поверхности микробных клеток катализирует С4.

Дальнейший каскад реакций сходен с классическим путем.



Лизоцим

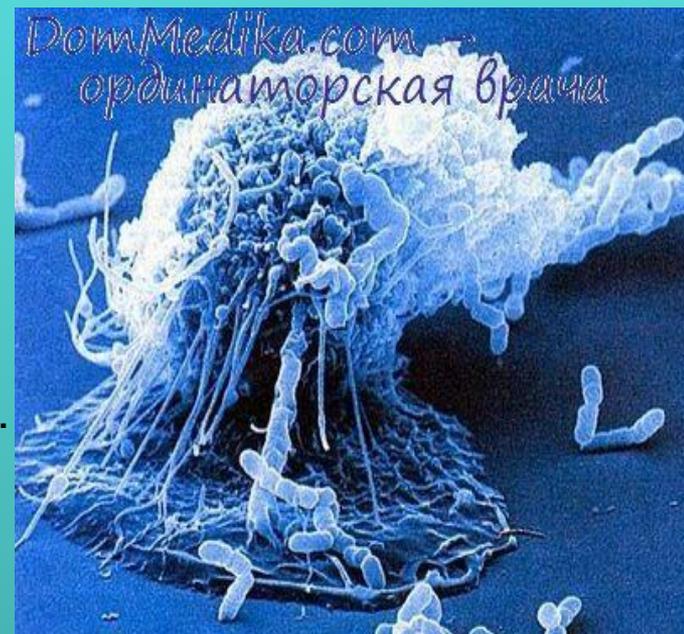
- протеолитический фермент, синтезируемый фагоцитами.
- Содержится в крови, лимфе, молоке, сперме, урогенитальном тракте, на слизистых оболочках дыхательных путей, ЖКТ, в мозге.
- Отсутствует только в спинномозговой жидкости и передней камере глаза.



е вывели трансгенных коров,
содержит человеческий лизоцим.

Механизм действия

Разрушает гликопротеиды (мурамилдипептид) клеточной стенки бактерий, что ведет к их лизису и способствует фагоцитозу поврежденных клеток.



Лизоцим

Функции:

- бактерицидное и бактериостатическое действие
- активизирует фагоцитоз и образование антител.

Нарушение синтеза лизоцима => снижение резистентности организма, возникновение воспалительных и инфекционных заболеваний.

Лечение препаратами лизоцима (из яичного белка или путем биосинтеза).



Интерферон

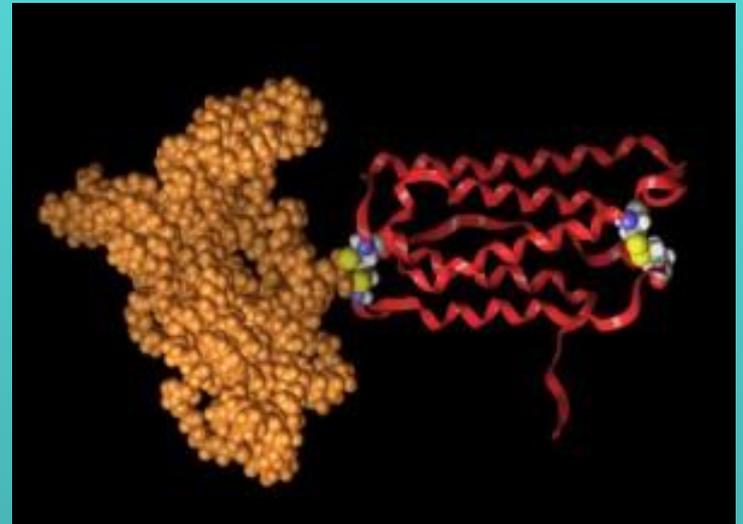
Относится к важным защитным белкам иммунной системы.

Открыт в 1957 г.

Семейство белков-гликопротеидов

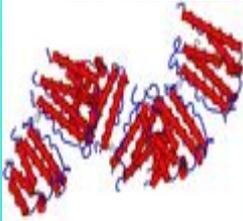
Синтезируются клетками иммунной системы и соединительной ткани.

Обладают относительной видоспецифичностью.

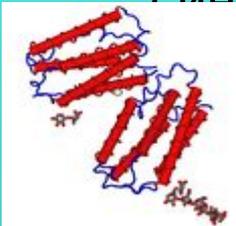


Три типа интерферонов:

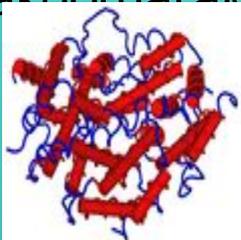
- **Альфа-интерферон** - *лейкоцитарный* – вырабатывается лейкоцитами;



- **Бета-интерферон** – *фибробластный* – синтезируется фибробластами (клетками соединительной ткани);



- **Гамма-интерферон** - *иммунный* – вырабатывается активированными Т-лимфоцитами, макрофагами, естественными киллерами, а также иммунными клетками.



Синтезируется постоянно
(концентрация в крови = примерно 2 МЕ/мл).

Выработка интерферона
резко возрастает при инфицировании вирусами

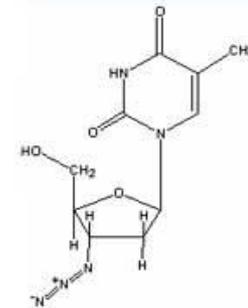


Рис 1. Химическая формула интерферона



Рис 2. Модель строения интерферона

Функции интерферонов:

- противовирусное действие
- противоопухолевая защита (задерживает пролиферацию опухолевых клеток)
- иммуномодулирующая активность (стимулирует фагоцитоз, естественные киллеры, регулирует антителообразование В-клетками, активирует экспрессию главного комплекса гистосовместимости).



Механизм действия.

Непосредственно на вирус вне клетки не действует, а связывается со специальными рецепторами клеток и оказывает влияние на процесс репродукции вируса внутри клетки на стадии синтеза белков.

Действие интерферона тем эффективнее, чем раньше он начинает синтезироваться или поступать в организм извне.



Получение интерферона

1 способ - путем инфицирования лейкоцитов или лимфоцитов крови человека безопасным вирусом, в результате чего инфицированные клетки синтезируют интерферон, который затем выделяют и конструируют из него препараты интерферона.

2 способ - генно-инженерный - путем выращивания в производственных условиях рекомбинантных штаммов бактерий, способных продуцировать интерферон.

Рекомбинантный интерферон нашел широкое применение в медицине



Использование интерферона

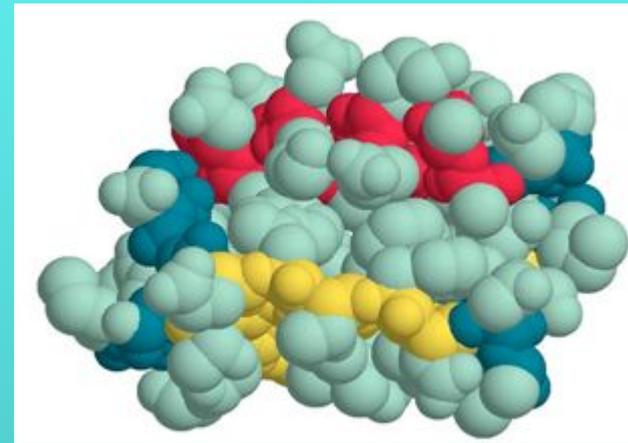
- с профилактической целью при многих вирусных инфекциях (грипп);
- с лечебной целью при хронических вирусных инфекциях (гепатиты (В, С, D), герпес, рассеянный склероз и др);
- дает положительные результаты при лечении злокачественных опухолей и заболеваний, связанных с иммунодефицитами.



Защитные белки сыворотки крови

Принимают участие в защите организма от микробов и других антигенов

Белки острой фазы (С-реактивный белок, противовоспалительные и др.) Вырабатываются в печени в ответ на повреждение тканей и клеток. СРБ способствует опсонизации бактерий и является индикатором воспаления.



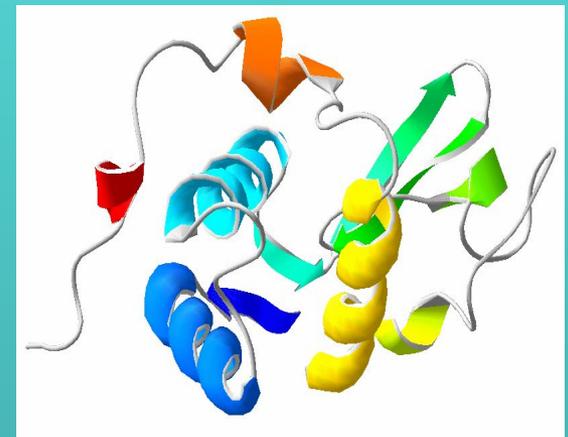
Маннозосвязывающий белок — нормальный протеин сыворотки крови. Способен прочно связываться с остатками маннозы, находящимися на поверхности микробных клеток, и опсонизировать их. Способствует фагоцитозу, активирует систему комплемента по лектиновому пути.

Пропердин — гамма-глобулин нормальной сыворотки крови.
Способствует активации комплемента по альтернативному пути

Фибронектин — универсальный белок плазмы и тканевых жидкостей, синтезируемый макрофагами.

Обеспечивает опсонизацию антигенов и связывание клеток с чужеродными веществами (фагоцитов с антигенами и микробами), экранирует дефекты эндотелия сосудов, препятствуя тромбообразованию.

Бета-лизины — белки сыворотки крови, синтезируемые тромбоцитами. Оказывают повреждающее действие на цитоплазматическую мембрану бактерий.



СПАСИБО за ВНИМАНИЕ

