

# **Физиология иммунитета**

- **1 Актуальность**
- **На нас воздействуют факторы, вызывающие дисфункцию иммунной системы и ВИН:**
  - а) неблагоприятная экология,**
  - б) дефицит макро- и микро-нутриентов,**
  - в) воздействие стрессорных агентов,**
  - г) старение.**

- ИИ оставляет свой «след» практически во всех медицинских специальностях, сопровождает многие заболевания человека, а с успехами в лечении ВИИ человечество связывает свои надежды на выживание.

## 2. Определения основных понятий

- **Иммунитет** – способ обеспечения антигенного гомеостаза и защиты организма от патогенов, имеющих антигенное строение.
- **Антигены** – тела и вещества, несущие признаки чужеродной генетической информации.

- Иммунная система.
- Физиологическая система
- Функциональная система

- **Морфологическим субстратом иммунной системы (как физиологической системы), по существу, является лимфоидная и кроветворная ткань.**

- **Иммунную систему рассматривают и как функциональную систему:** - это молекулы, клетки, органы и ткани, которые относятся к различным физиологическим системам, а объединяются в единое целое для решения определенных задач.

Таковыми задачами  
являются:

- обеспечение антигенного гомеостаза;
- защита организма от патогенов, имеющих антигенное строение.

- На "острие" этой системы "выступают" иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты, фагоциты) и иммуноглобулины в содружестве с комплементом, а связующими факторами между ними являются **ЦИТОКИНЫ**.

**Иммунная недостаточность (ИН)** – это неспособность ИС обеспечивать антигенный гомеостаз и резистентность организма к патогенам, имеющим антигенное строение.

**Апоптоз** - генетически запрограммированная гибель клетки (без высвобождения ферментов и без повреждения соседних клеток).

- **Хемотаксис** – движение фагоцита в градиенте концентраций хемоаттрактанта (ХА)– от меньшей – к большей.
- **Опсонизация** – взаимодействие объектов фагоцитоза (ОФ) с опсонинами (антителами и продуктами активации комплемента), облегчающее поглощение ОФ фагоцитами.

- **3. Обеспечение антигенного гомеостаза**
- Это важнейшая функция иммунной системы в норме, что она включает?

**Во-первых, ИС обеспечивает постоянство антигенного состава тканей. Иммунокомпетентные клетки (ИКК) – Т-лимфоциты рециркулируют по организму и «проверяют» мембранные структуры на антигенную лояльность. Если обнаруживаются клетки-мутанты, индуцируются процессы апоптоза.**

- **Во-вторых**, организм населен микроорганизмами, их количество контролируется ИКК. При ИИ контроль нарушается, представительство УПМ увеличивается и возможно формирование кандидомикозов, фурункулеза, герпетической инфекции и т.д.

- **4. Виды иммунитета**

- 1) неспецифический (врожденный) – факторы неспецифической защиты
- специфический (приобретенный) – факторы специфической защиты

- Приобретенный иммунитет подразделяют:
- 2) гуморальный (против внеклеточных микроорганизмов и токсинов)
- клеточный (против внутриклеточных микроорганизмов)

- **Врожденный иммунитет:**
  - предсуществует до контакта с антигеном;
  - одинаково реализуется по отношению к различным антигенам (неспецифический);
  - вовлечены клетки, относящиеся к различным физиологическим системам;

**Приобретенный  
(специфический, адаптивный):**

- индуцируется в момент взаимодействия организма с антигеном;
- в основе – закономерности клеточных или гуморальных ИР; -
- продукты ИР строго специфичны в отношении антигена, который их вызвал.

- **Врожденный иммунитет**
- **(факторы неспецифической защиты)**

- **Врожденный иммунитет**
  - 1. Внешние и внутренние барьеры**
    - **кожа и слизистые**
    - **гисто-гематические барьеры**
  - 2. Микрофлора внешних и внутренних сред организма.**

- **3. Фагоцитарные системы:  
микро- и макрофаги.**
  - Нейтрофилы и эозинофилы.
  - Система мононуклеарных фагоцитов (СМФ). РЭС (ретикуло-эндотелиальная система).
- 4. Комплемент (С).**
- 5. Кровь.**
- 6. Острое воспаление.**
- 7. Лихорадка**

# 1. Внешние и внутренние барьеры

**Кожа:** – механический барьер;  
- секреты сальных и потовых желез, приводят к гиперосмии, ацидозу; - в дерме есть антиген-презентирующие клетки (белый отростчатый эпителиоцит),

- - синтезируются цитокины, привлекающие ИКК.

Считается, что кожа – важнейший орган ИС, поскольку клетки кожи воспринимают антиген, передают его другим ИКК, что приводит к ИР.

- **Слизистые оболочки:**
  - механический барьер;
  - гуморальные факторы: интерфероны, лизоцим, секреторные иммуноглобулины (IgA), цитокины.
  - это клетки: нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги, лимфоциты.
  - соляная кислота и протеолитические ферменты желудка.

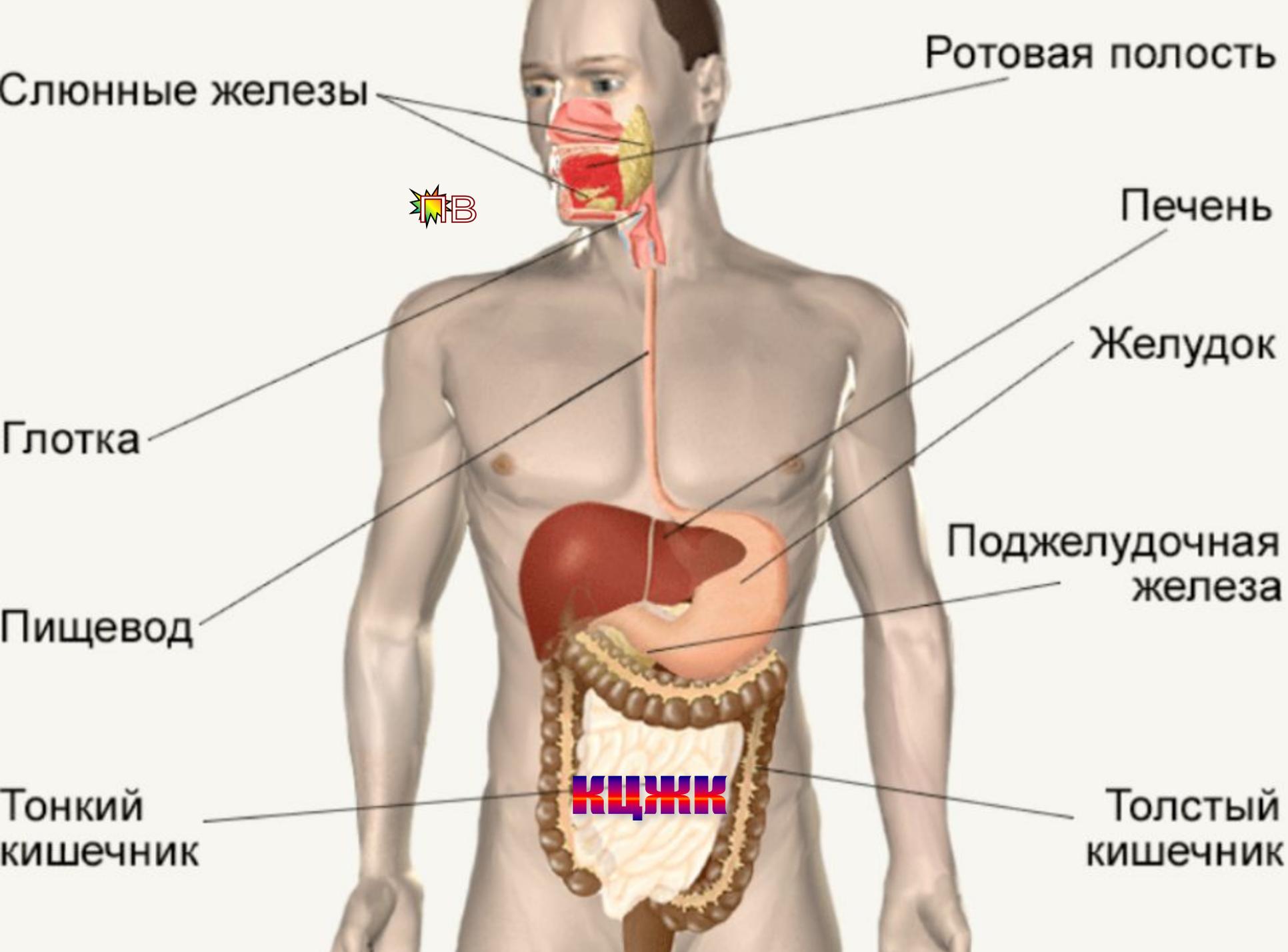
- **Внутренние барьеры**
- **ГГБ** – выполняют защитную, трофическую и регуляторную функции.  
Гемато-интестинальный барьер: - **непроницаем** для 2.5 и более кг микрофлоры кишечника (**защитная функция**). - пищеварительная деятельность кишечника обеспечивает **трофическую и регуляторную функции барьера**.

- При стрессе, дисбактериозе возрастает проницаемость гемато-интестинального барьера, микрофлора устремляется в кровь, формируется бактериемия, **может возникнуть полиорганная микробная патология** (почек, кожи, легких т.д).

- Существуют барьеры, которые не проницаемы даже для ИКК:
  - гемато-офтальмический барьер,
  - гемато-тиреоидный барьер,
  - гемато-энцефалический барьер (ГЭБ),
  - гемато-тестикулярный барьер.

- При их «прорыве» формируются аутоиммунные заболевания, что обусловлено наличием в клетках **первичных аутоантигенов**.  
Формируются: аутоиммунный тиреоидит Хошимото, аллергический энцефаломиелит, симпатический офтальмит, аутоиммунный орхит.

- **Нормофлора кишечника:**
  - обеспечивает колонизационную резистентность;
  - выделяет **витамины В, фолиевую кислоту** (без них невозможна пролиферация клеток крови, ИКК, клеток эпителия, нервной системы);
  - **естественный стимулятор ИС**



Слюнные железы

Ротовая полость

ЖВ

Печень

Глотка

Желудок

Пищевод

Поджелудочная  
железа

Тонкий  
кишечник

КЦЖК

Толстый  
кишечник

**ВСАСЫВАНИЕ  
МИКРОЭЛЕМЕНТОВ**

**ДИСБАКТЕРИОЗ**

**ПРОТИВОРАКОВЫЕ  
ЭФФЕКТЫ**

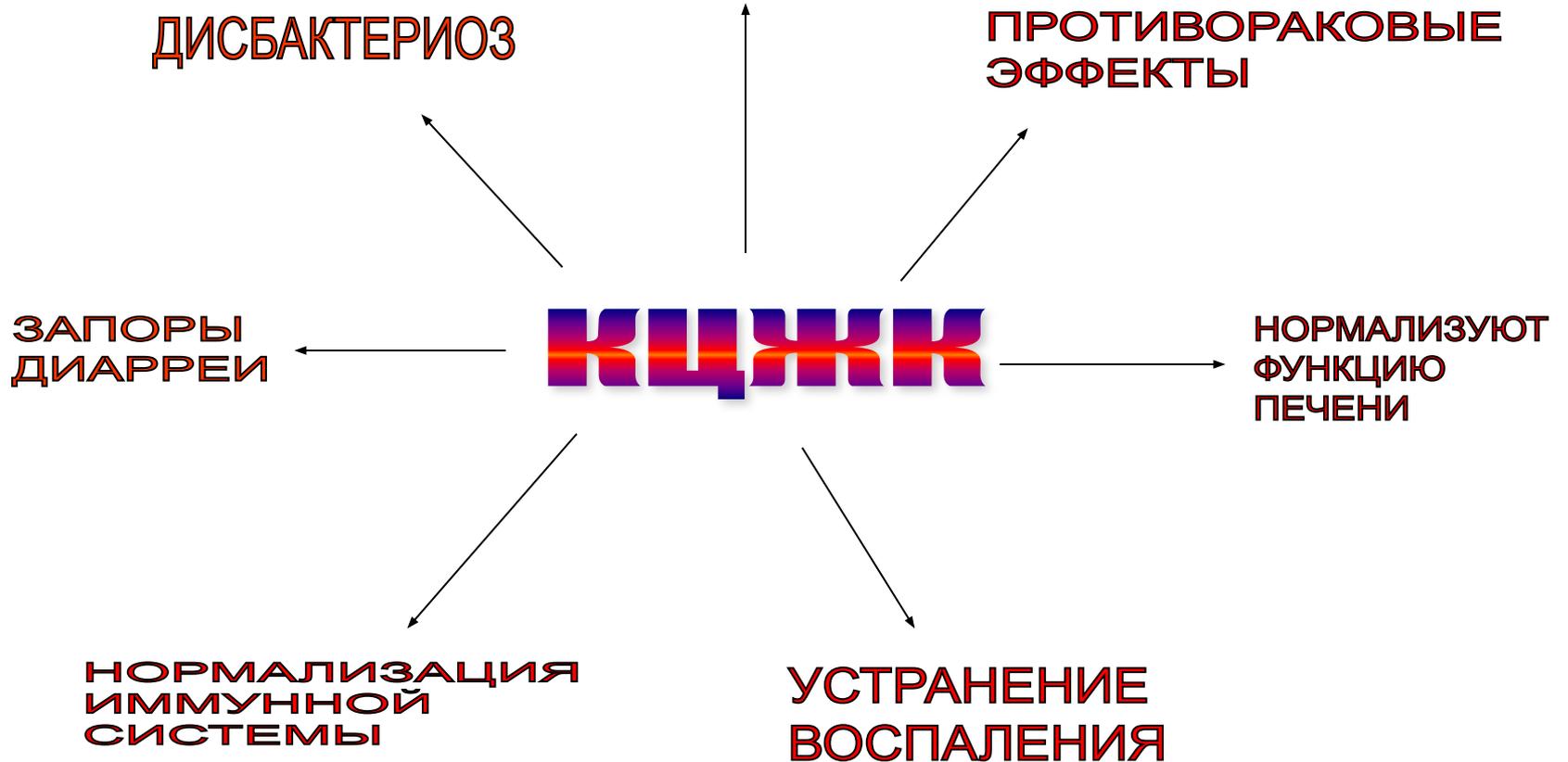
**ЗАПОРЫ  
ДИАРРЕИ**

**КЦЖК**

**НОРМАЛИЗУЮТ  
ФУНКЦИЮ  
ПЕЧЕНИ**

**НОРМАЛИЗАЦИЯ  
ИММУННОЙ  
СИСТЕМЫ**

**УСТРАНЕНИЕ  
ВОСПАЛЕНИЯ**

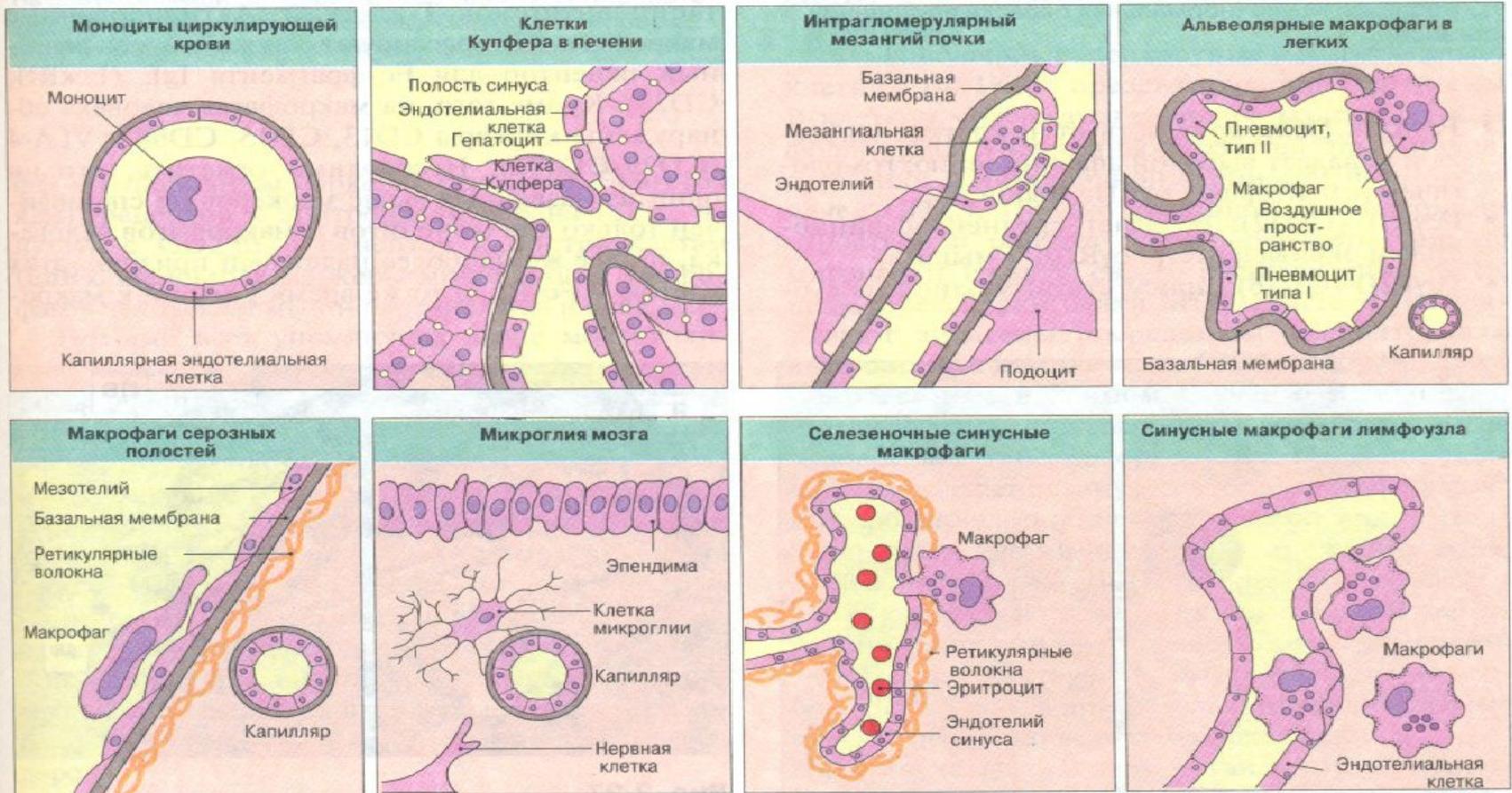


- **Фагоцитарные системы:  
макро- и микрофаги.**

- И.И.Мечников за открытие фагоцитоза получил Нобелевскую премию по иммунологии. Он выделил макрофаги (моноциты и тканевые макрофаги) и микрофаги (гранулоциты).

Совокупность макрофагов называют системой мононуклеарных фагоцитов (СМФ).

## Система мононуклеарных фагоцитов



**Рис. 2.24**

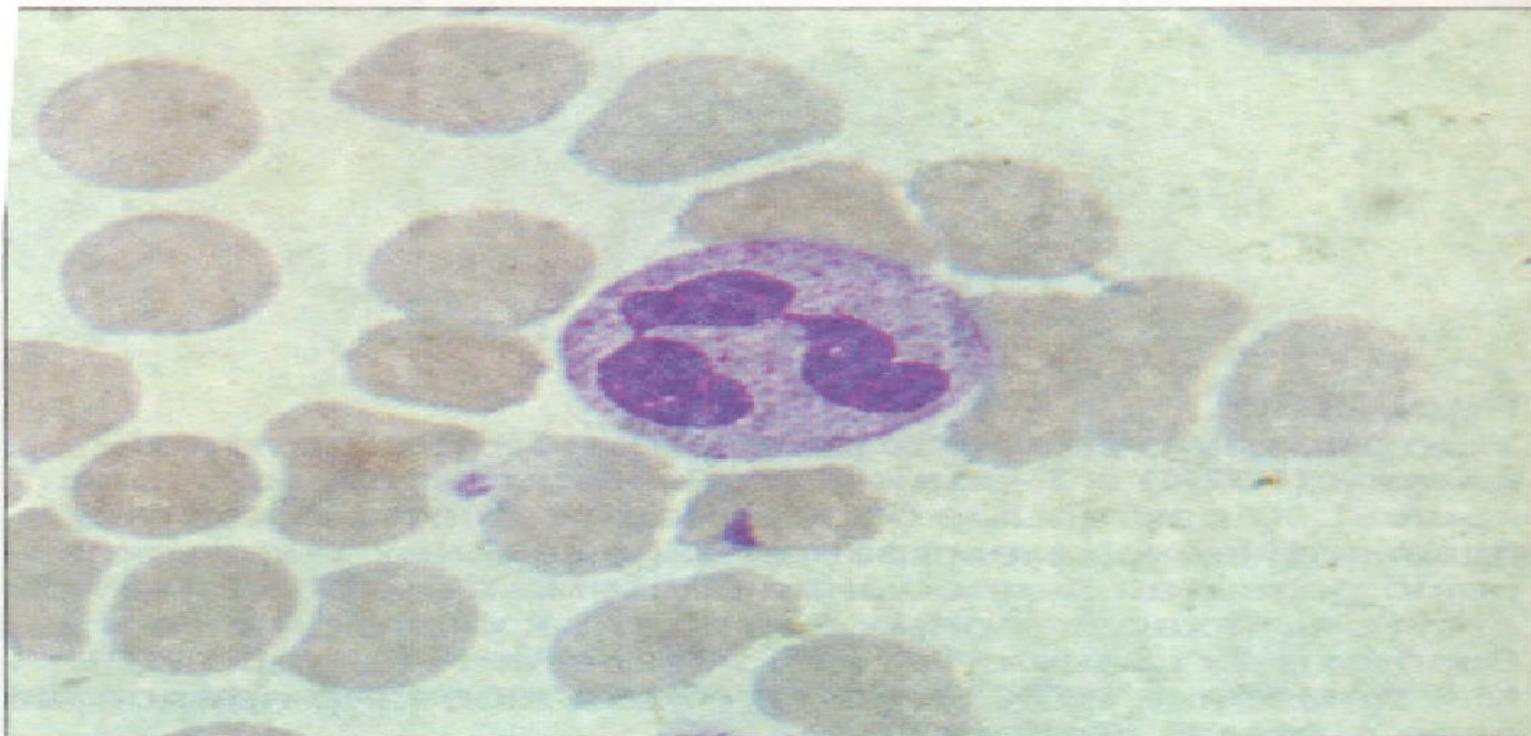
В систему мононуклеарных фагоцитов входят моноциты крови, оседлые фагоциты тканей и макрофаги, прикрепленные к эндотелиальной выстилке кровеносных капилляров. Оседлые макрофаги печени известны как клетки Купфера, в то же время при локализации в почках они названы интрагломерулярными мезангиальными клетками. Альвеолярные макрофаги и

фагоциты серозных полостей (например, перитонеальные) относятся к «блуждающим». Мозговая микроглия – это клетки, проникшие в нервную ткань в момент рождения и дифференцировавшиеся в фиксированные фагоциты. (Реальные соотношения размеров клеток на схеме не соблюдены.)

- **РЭС (ретикуло-эндотели-  
альная система) –**  
компонент СМФ, это  
макрофаги,  
располагающиеся по току  
крови (в основном в печени  
и селезенке). Основная  
функция – извлечение из  
крови всего чужеродного,  
отжившего и погибшего.

- **Функции макрофагов (нейтрофилы и эозинофилы).**

- **Нейтрофилы (Н)**– основной микрофаг, эффектор врожденного иммунитета. При повреждении Н активируется, это приводит к усилению функций Н.



**Рис. 2.32**

**Морфология нейтрофила.** Зрелый нейтрофил с дольчатым (сегментированным) ядром в мазке крови. Четкое выявление в одной из таких клеток конденсированного хроматина в виде «барабанной палочки», представляющего собой инактивированную X-хромосому, свидетельствует о принадлежности крови лицу женского пола. Окрашивание по Гимзе.  $\times 1500$ . По Zucker-Franklin D., Greaves M.F., Grossi C.E. et al. 1988. *Atlas of Blood Cells: Function and Pathology*. Vol. II. 2nd edn. Milan: E.E. Ermes, Philadelphia: Lea and Febiger.

- Эозинофил: – вовлечен в фагоцитоз в меньшей степени; - фактор защиты от гельминтов; - обладает антиаллергическим действием, так как нейтрализует медиаторы аллергии.



**Рис. 2.35**

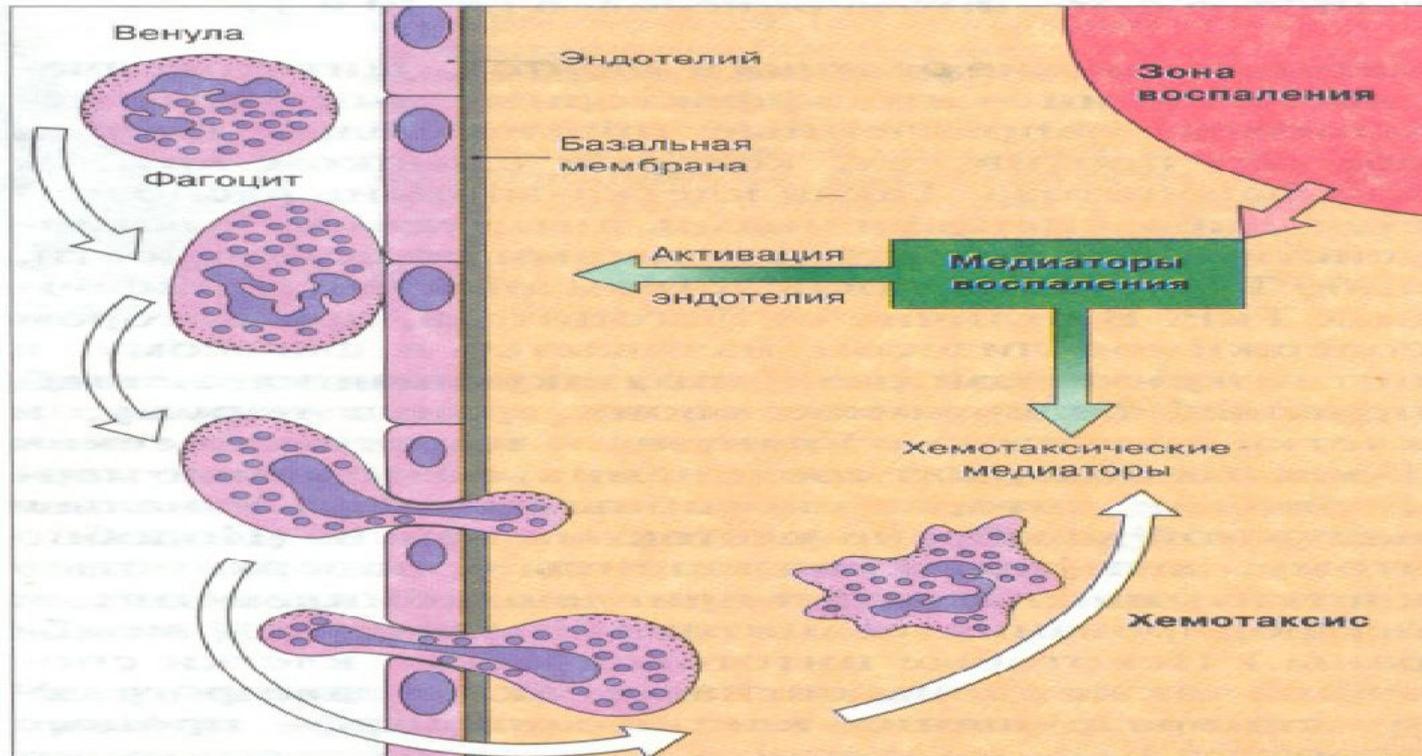
**Морфология эозинофила.** Видны двухдольчатое ядро и эозинофильные гранулы в цитоплазме. Окраска по Гимзе.  $\times 1000$ . По Zucker-Franklin D., Greaves M.F., Grossi C.E. et al. 1988. *Atlas of Blood Cells: Function and Pathology*. Vol. II. 2nd edn. Milan: E.E. Ermes, Philadelphia: Lea and Febiger.

- **Основные проявления функциональной активности нейтрофила.**

- **Адгезия.**
- **Способность к движению.**
- **Способность к рецепции.**
- **Эндоцитоз (поглощение, фагоцитоз).**
- **Внутриклеточный киллинг.**
- **Переваривание.**

- **Адгезия.** Н – прилипает к различным поверхностям. Проявления реактивности Н возможны только после адгезии.
- **Движение.** После А. Н начинает передвигаться: Н ползает, но не плавает. Вектор движения определяется хемотаксисом

## Хемотаксис



**Рис. 1.17**

Инфекционный агент вызывает в зоне воспаления повреждение тканей и активацию комплемента. Это в свою очередь приводит к высвобождению медиаторов воспаления (например, одного из наиболее важных хемотаксических пептидов С5а – фрагмента пятого компонента комплемента). Медиаторы воспаления диффундируют к близлежащим венулам, где вызывают прилипание фагоцитов к эндотелию. Прилипшие фагоциты проникают своими псевдоподиями между эндотелиальными клетками и растворяют базальную мембрану. Затем они покидают кровеносные сосуды и движутся по градиенту концентрации хемотаксических медиаторов к зоне воспаления (хемотаксис).

- **Рецепция.** Н содержит рецепторы к: +- продуктам активации С; - молекулам адгезии; - Fc-фрагменту Ig; - патогенным микробам (PRR – рецепторы, распознающие шаблоны – паттерны и Toll-подобные рецепторы) : ЛПС Г- микробов, маннаны стенки грибов, компоненты микобактерий и др. микробов).

- **Эндоцитоз (поглощение, фагоцитоз).**
- **И наползает и заключает ОФ в объятия псевдоподий с образованием фагосомы.**

## Фагоцитоз



**Рис. 1.15**

Фагоциты поступают в очаг воспаления благодаря хемотаксису. Затем их поверхностные неспецифические рецепторы связываются с микробами, либо, если микробная поверхность опсонизирована фрагментом третьего компонента комплемента (C3b) и/или антителами, связывание происходит с участием фагоцитарных рецепторов для C3b и/или Fc (см. рис. 1.10). Когда в результате связывания фагоцит активируется, он окружает инфекционный агент псевдоподиями, заключая в фагосому; при этом происходит образование бактерицидных метаболитов кислорода. Как только микроб поступит внутрь клетки, лизосомы сливаются с фагосомой, образуя фаголизосому, в которой инфекционный агент уничтожается. Остатки микроба могут быть выделены клеткой наружу.

- В фагосоме происходит **внутриклеточный киллинг (убийство)** поглощенных микроорганизмов с участием **кислород-зависимых и кислород-независимых механизмов.**

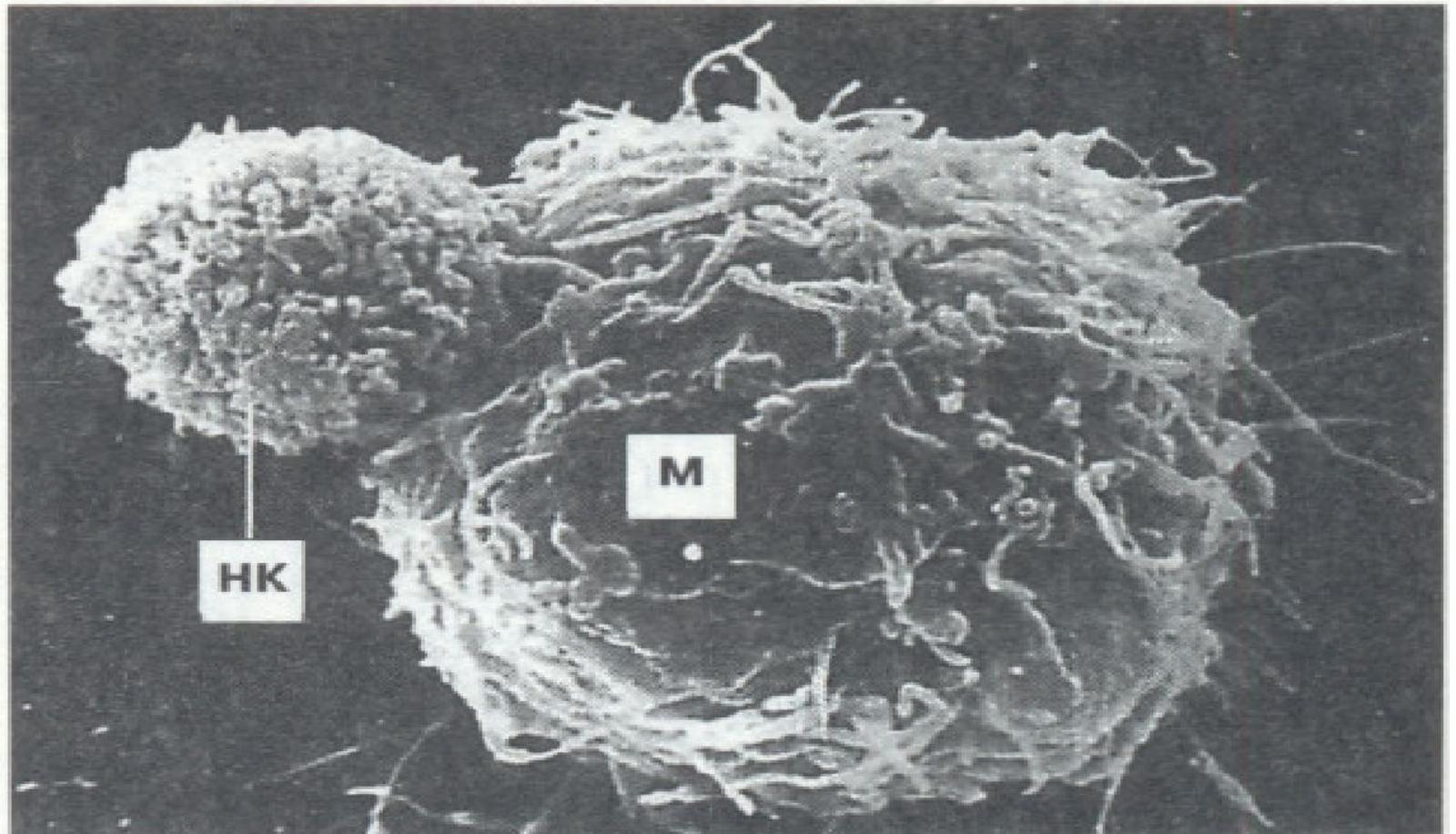
- **Кислород-зависимые механизмы.** При фагоцитозе повышается потребление  $O_2$  («дыхательный взрыв»): вырабатываются токсические радикалы  $O_2$ ,  $OH$  и  $H_2O_2$ . Параллельно активируется миелопероксидаза в совокупности с галагенами.

- **Кислород-независимые механизмы.** В фагосоме создаются неблагоприятные для жизни микроба условия: кислая рН, лизоцим, лактоферрин, катионные белки.
- Под влиянием этих механизмов происходит киллинг микроорганизма.

- **Переваривание.** В фагосоме происходит инъецирование лизосомальных ферментов, происходит переваривание поглощенных ОФ.

- **НК-клетки (естественные киллеры)**

- Распознают и поражают вирус-инфицированные и опухолевые клетки через апоптоз.



**Рис. 2.16**

**Нормальная клетка-киллер (НК) атакует клетку-мишень (М). × 4500. (Фото любезно предоставлено д-ром G. Arancia и Malorni, Рим.)**

- **Комплемент (С) как фактор врожденного иммунитета**

- Комплемент – система факторов плазмы, которая в норме находится в неактивном состоянии и активируется при контакте с различными чужеродными факторами.

- При активации С реализуются основные его функции: -
  - хемотаксис; -
  - опсонизация ОФ; -
  - лизис чужеродных клеток; -
  - извлечение из сосудистого русла комплексов антиген-антитело.