




Воспаление

Типовой патологический процесс

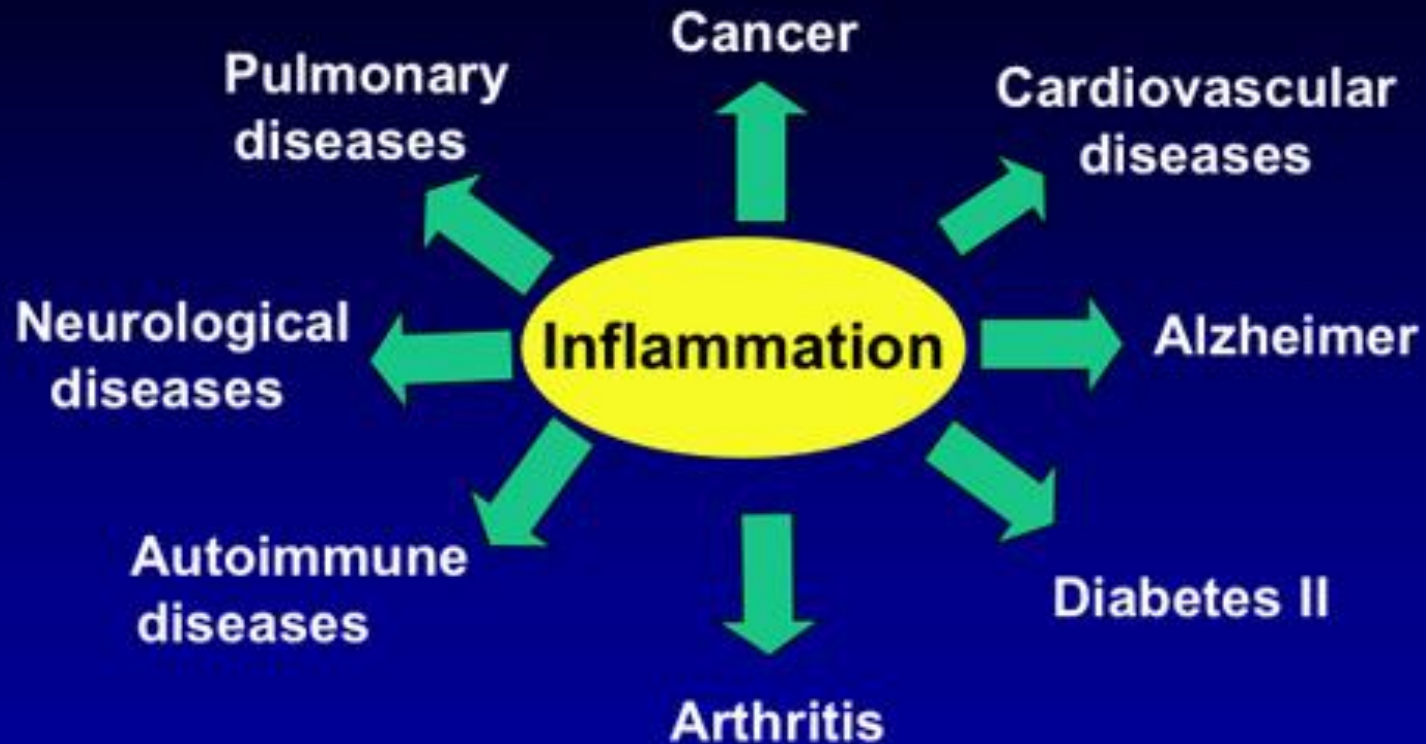


Воспаление – общебиологическая реакция на различные патогенные раздражители

- является центральной проблемой патологии многих заболеваний: либо лежит в их основе, либо сопутствует большинству острых и хронических заболеваний.



Воспаление - общемедицинская проблема





Определение воспаления

- - это возникшая в ходе эволюции реакция живых тканей на **местное** повреждение, состоящая из сложных поэтапных изменений микроциркуляторного русла, системы крови и соединительной ткани, которые направлены на изоляцию и устранение повреждающего агента и восстановление (или замещение) поврежденных тканей.



Микроциркуляторное русло

(сосуды диаметром менее 100 мкм)

- 1) *артериолы*
- 2) *прекапиллярные (терминальные) артериолы*
- 3) *капилляры*
- 4) *посткапиллярные венулы*
- 5) *венулы*

□

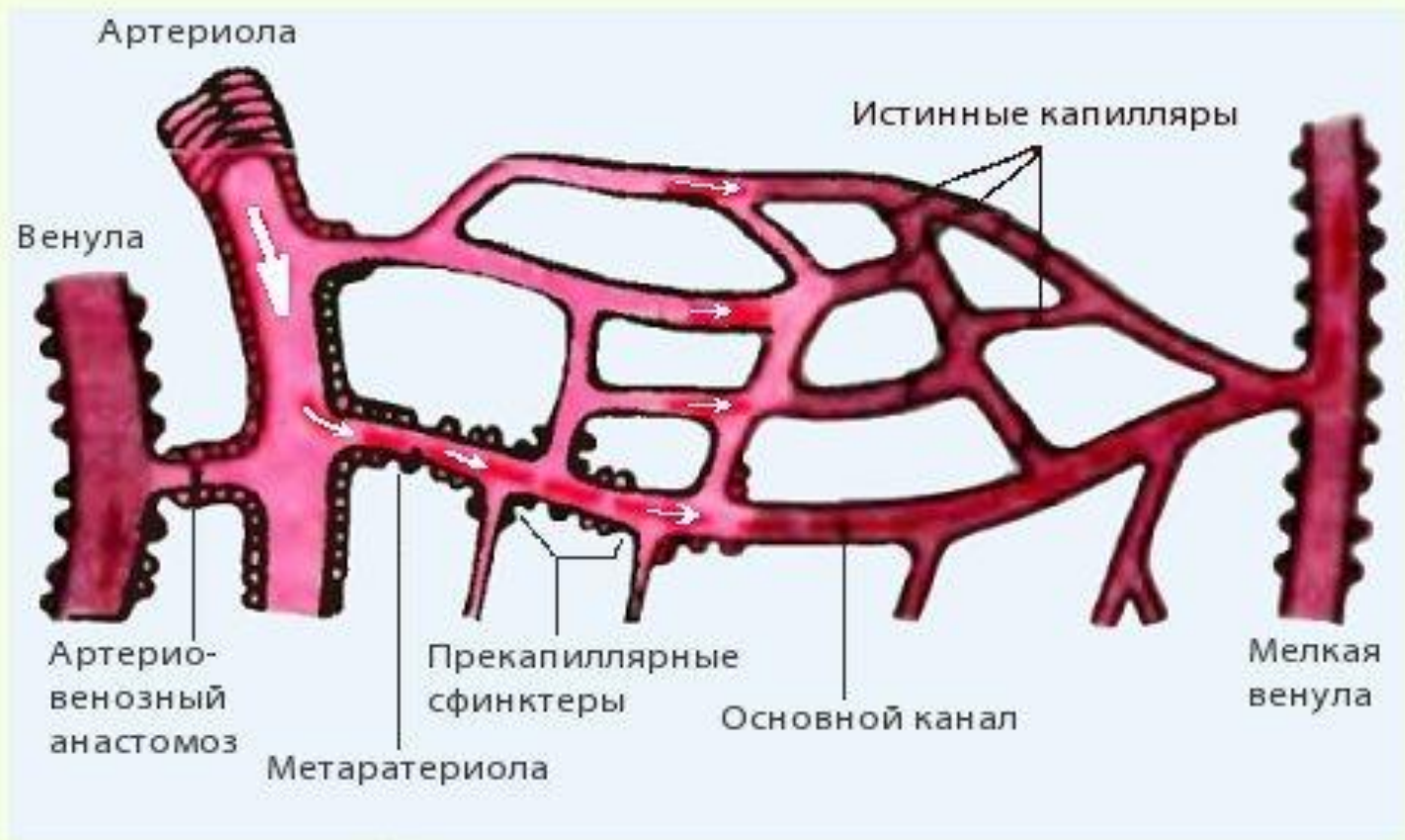
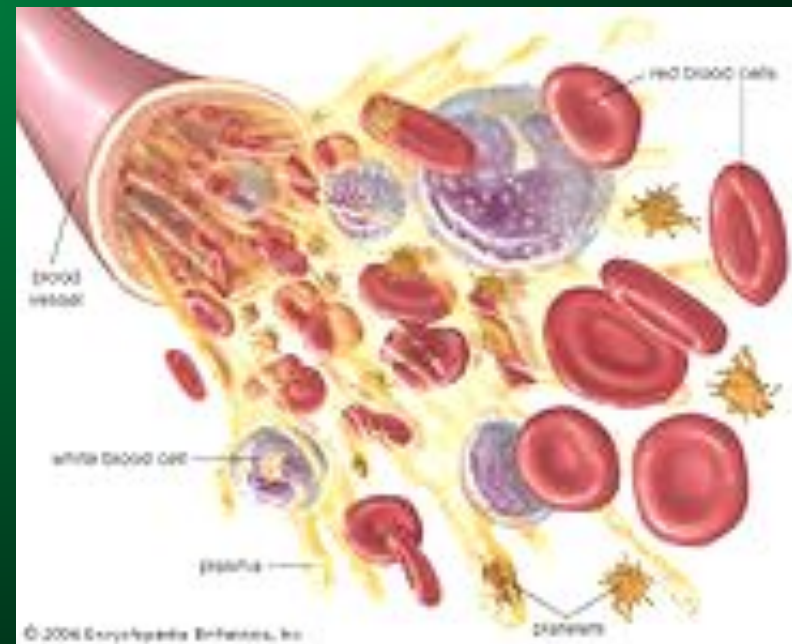


Схема микроциркуляторного русла

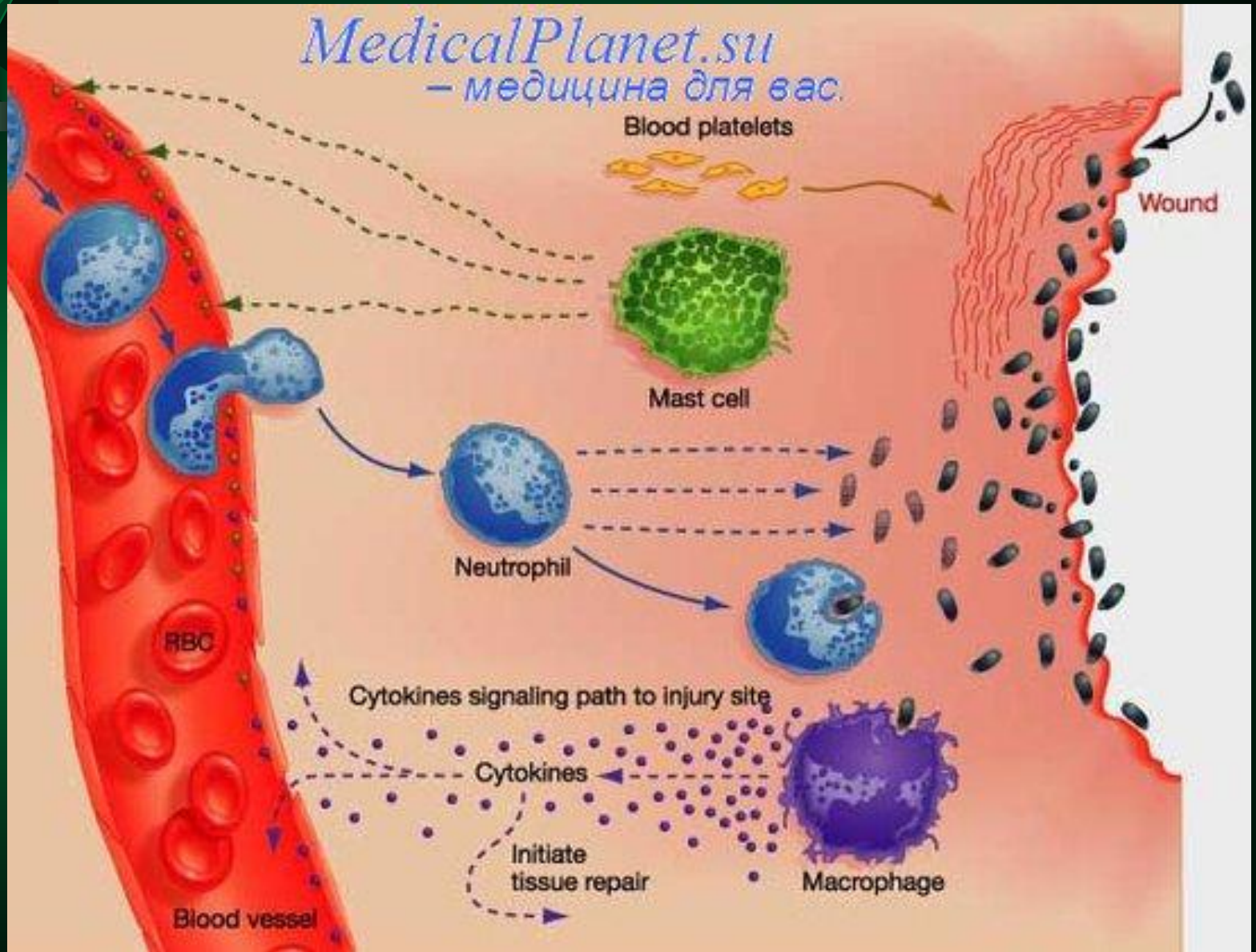
От артериолы ответвляются метаартериолы, несколько более широкие, чем истинные капилляры. Продолжением метаартериолы служит основной канал. Стенка метаартериолы в области ответвления от артериолы содержит гладко-мышечные волокна (изображены полукругами вокруг стенок сосудов). Такие волокна имеются также в области отхождения капилляров от метаартериол (прекапиллярных сфинктеров). Стенки артериовенозных анастомозов также содержат гладко-мышечные волокна.

Клетки - участницы воспаления

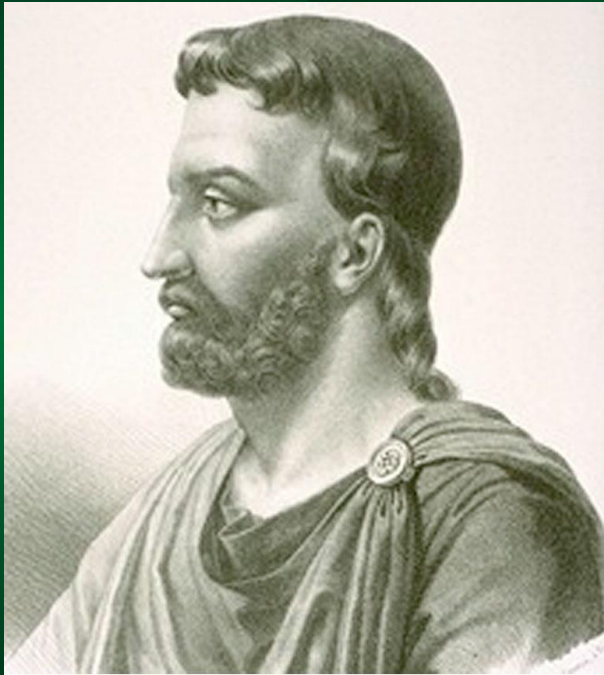
- Макрофаги
- Тучные клетки
- Нейтрофилы
- Эозинофилы
- Тромбоциты
- Лимфоциты
- Эндотелиоциты



MedicalPlanet.su
— медицина для вас.



Описание внешних признаков воспаления принадлежит Цельсу и Галену



Цельс

Краснота - rubor

Жар - calor

Припухлость - tumor

Боль - dolor

Цельс Авл Корнелий (Aulus Cornelius Celsus)
(около 25 до н. э. — около 50 н. э.),
древнеримский учёный-энциклопедист.



ГАЛÉН

(Galenus), Клавдий (р. ок. 130 – ум.
ок. 200) – римский врач



Нарушение функции –
functio laeso





ВОСПАЛЕНИЕ

CALOR RUBOR TUMOR DOLOR FUNCTIO LAESA



Воспаление имеет защитное значение для организма.

- Воспаление **местная реакция** организма на повреждение
- **Воспалительный отек, стаз** —это факторы, способные фиксировать бактериальные токсины в очаге воспаления и не допускать их всасывания и распространения в организме



Фагоцитарная и пролиферативная функции соединительно-тканых клеток — гистиоцитов, макрофагов.

- Грануляционная ткань, которую они образуют, представляет мощный защитный барьер против инфекции.





Причины воспаления (флогогены)

Экзогенные и эндогенные

Инфекционные и неинфекционные





Экзогенные причины воспаления

- Биологические (микроорганизмы, простейшие, вирусы, грибы, продукты их жизнедеятельности и.т. д.)
- Физические (механические, температурные, лучевые)
- Химические (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, лекарства)



Эндогенные причины воспаления

- продукты тканевого распада
- тромбы
- камни
- отложение солей
- комплекс антиген-антитело



Стадии воспаления

- 1. Стадия альтерации (повреждения):
- 2. Стадия сосудисто-экссудативных изменений
- 3. Стадия пролиферации:



Альтерация —

□ Первичная альтерация (повреждение от действия флогогенного агента)

Вторичная альтерация (повреждение от действия факторов, образующиеся в процессе воспаления)



альтерация



Сосудисто-экссудативная стадия

- — нарушения микроциркуляции —
нарушения микроциркуляции, повышение проницаемости стенки сосудов и экссудация - поступление в очаг воспаления экссудата, т. е. богатой белком жидкости, содержащей форменные элементы крови
- в зависимости от количества и вида форменных элементов крови образуются различные экссудаты.



Пролиферация —

- размножение клеток и формирование внеклеточного матрикса, направленных на восстановление поврежденных тканей.



1 – первичная альтерация; 2 – вторичная альтерация



Медиаторы воспаления

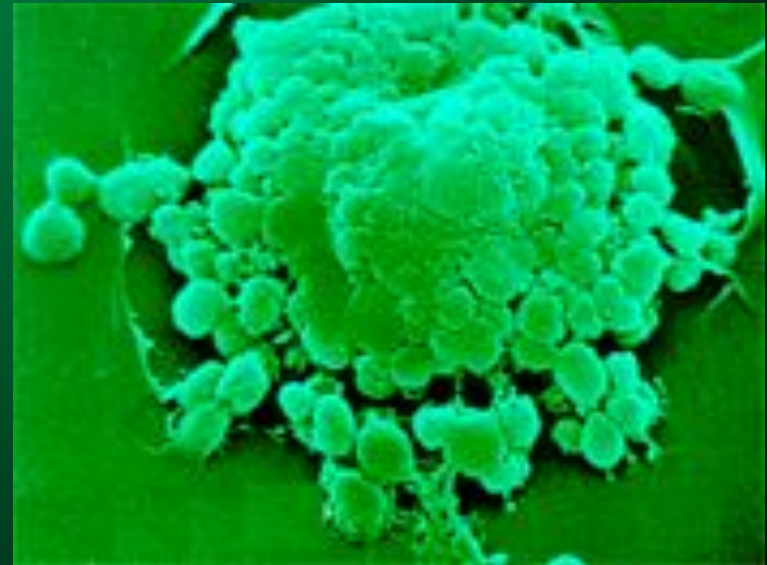
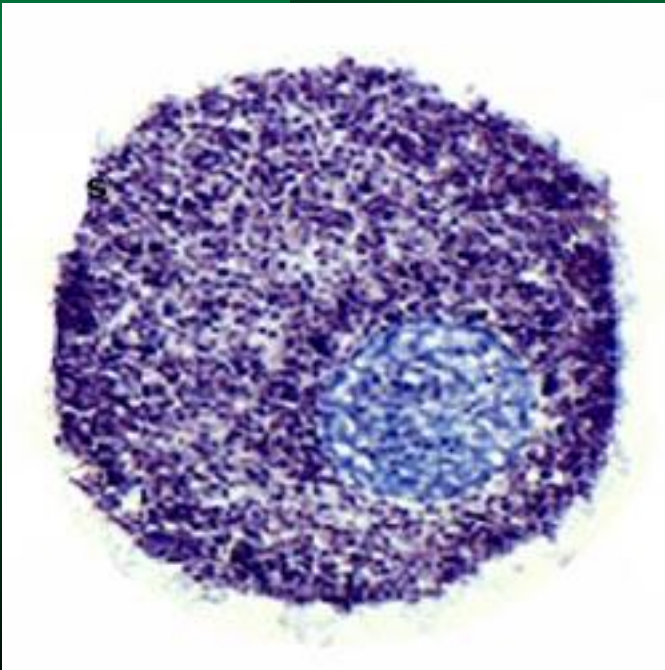
□ Обязательно содержатся в воспаленной ткани и оказывают влияние на пато- и морфогенез воспаления: меняют тонус сосудов, проницаемость, активируют лейкоциты, усиливают секрецию желез, включают общие реакции организма.

(Менкин Вэли, 1948 год.)



Клеточные медиаторы

- Источник тучные клетки и другие клетки, участницы воспаления





Дегрануляция тучной клетки



Пауль Эрлих — немецкий врач, иммунолог — немецкий врач, иммунолог, бактериолог — немецкий врач, иммунолог, бактериолог, химик — немецкий врач, иммунолог, бактериолог, химик, основоположник химиотерапии.

Лауреат Нобелевской

премии Лауреат Нобелевской премии (1908). Нобелевская

премия присуждена ему

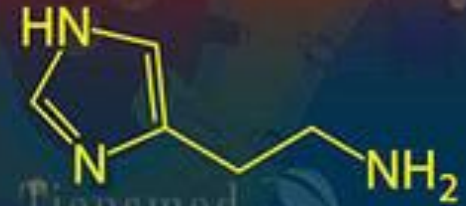


Тучная клетка содержит

- Наиболее значимые медиаторы гранул тучной клетки: **гистамин**, факторы хемотаксиса, гепарин, **лейкотриены** (B4, C4, D4, E4), простагландины (D2, I2, E2, F2a), цитокины (ИЛ 1 -2, -3, -4, -5).

Гистамин

Содержание гистамина в крови
— 539–899 нмоль/л.



□ оказывает свое действие через клеточные рецепторы - H_1 , H_2 , H_3 .

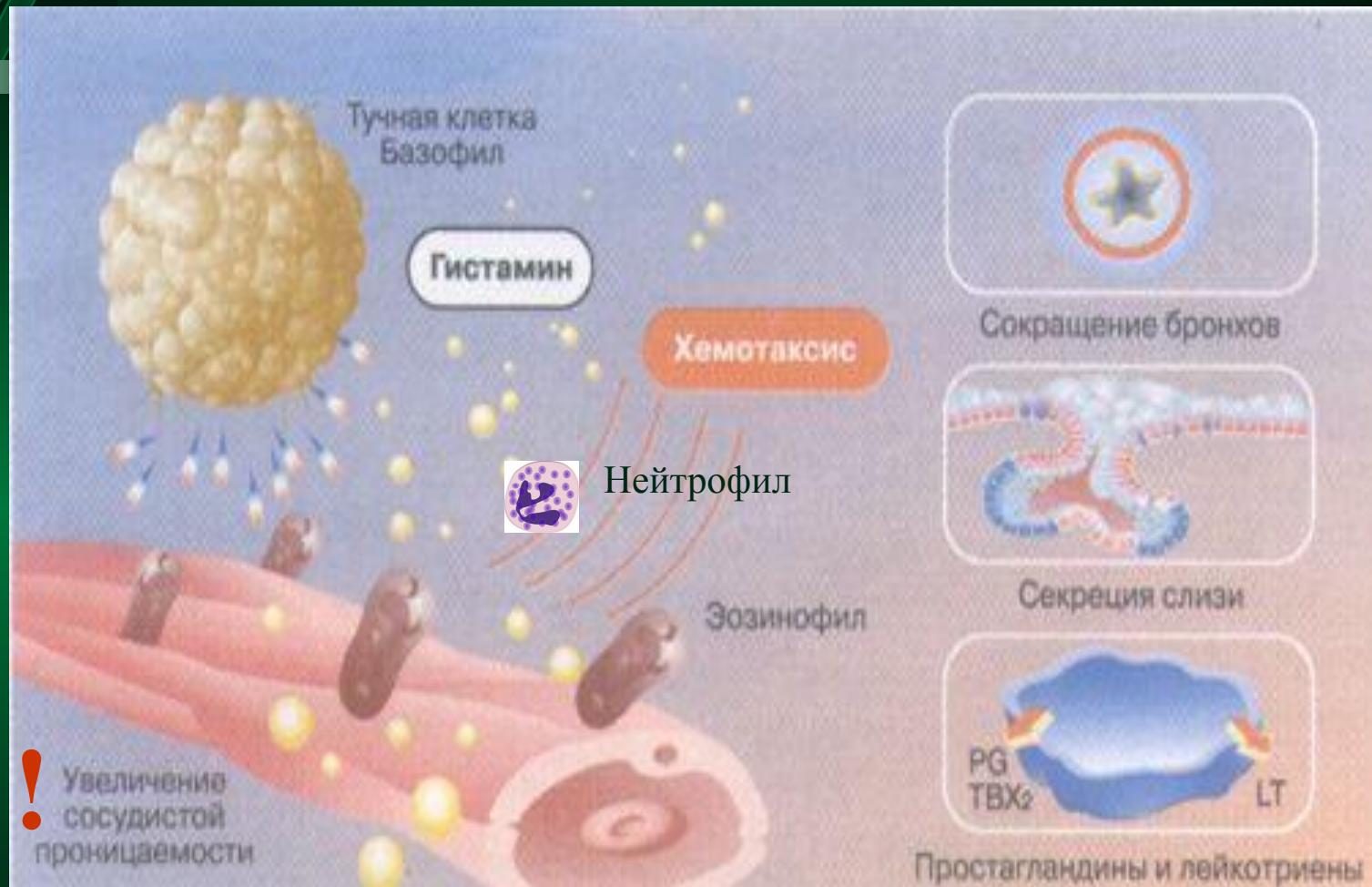
H3R -находятся в центральной и периферической нервной системе, подавляют высвобождение нейромедиаторов

ГИСТАМИН

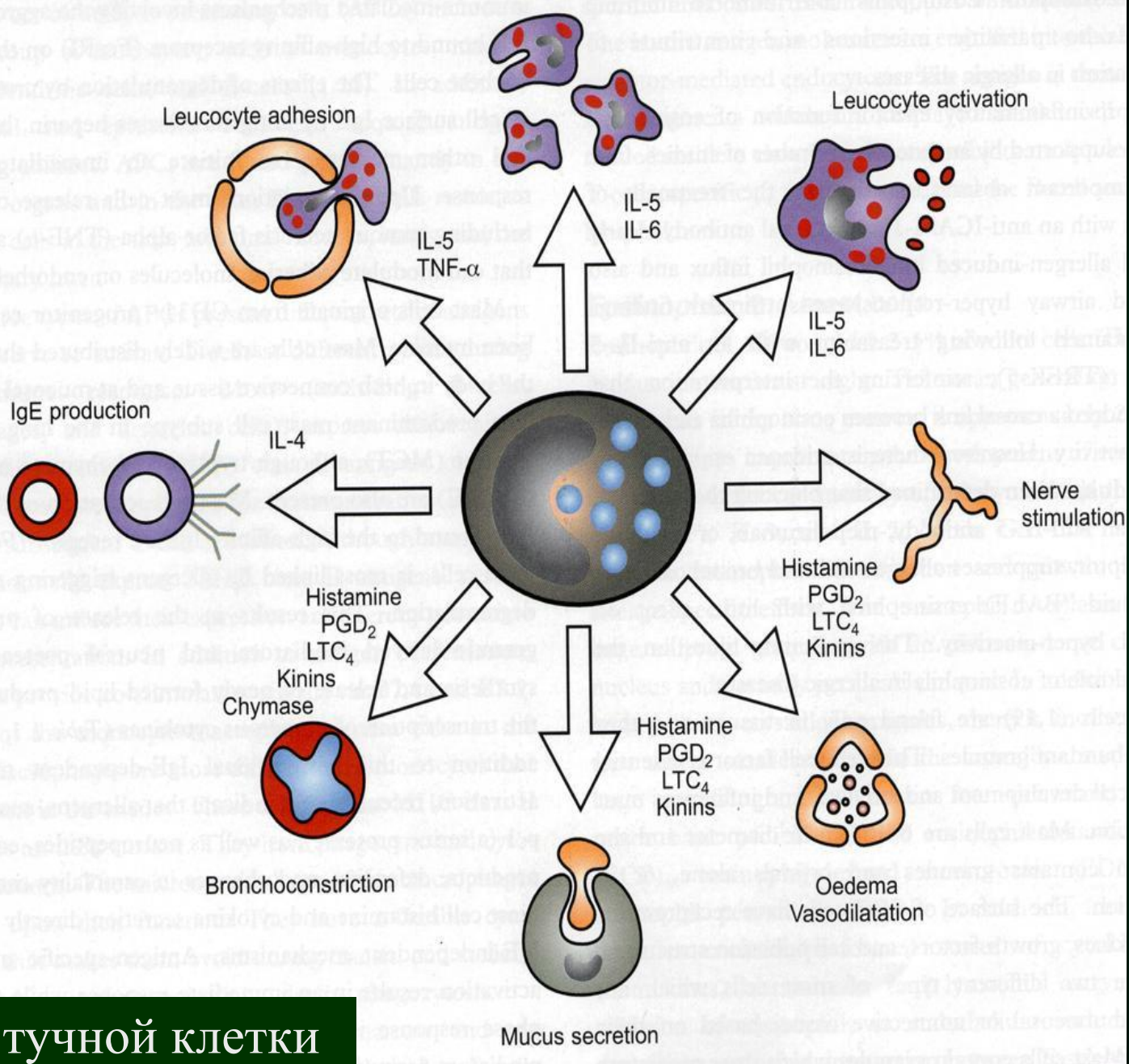
H2R- вызывают желудочную секрецию

H1R-гладкая мускулатуре бронхов, желудка, кишечника, желчного и мочевого пузыря.

Гистамин через **H1R** вызывает



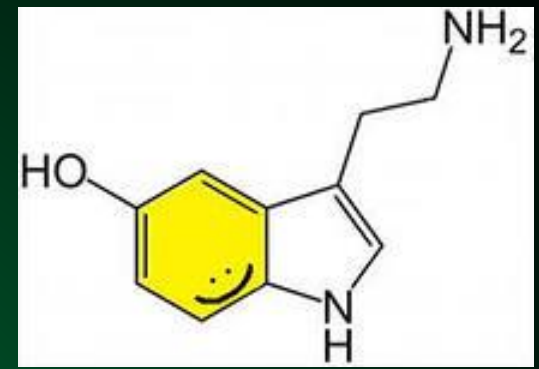
понижает артериального давления, стимулирует выделение адреналина и учащение сердечных сокращений, гиперсекрецию желудочного сока, вызывает боль



Эффекты тучной клетки

Серотонин

Действует через рецепторы
(5 типов R)



□ повышает **проницаемость** сосудов, усиливает **хемотаксис** сосудов, усиливает хемотаксис и миграцию **лейкоцитов** в очаг воспаления, увеличивает содержание **эозинофилов** в крови, усиливает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение других медиаторов воспаления, играет роль в возникновении боли. Нейромедиатор, «гормон счастья».



Серотонин синтезируется

- в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта (ЕС-клетки), в клетках бронхов, в мозге, гипоталамусе. Много серотонина в тромбоцитах и гладких клетках, но особенно много синтезируется серотонина, как показано недавно, в аппендиксе (до 75-80%) и в эпифизе. Производится также в печени, почках, надпочечниках, тимусе, эндотелии сосудов, сетчатке.

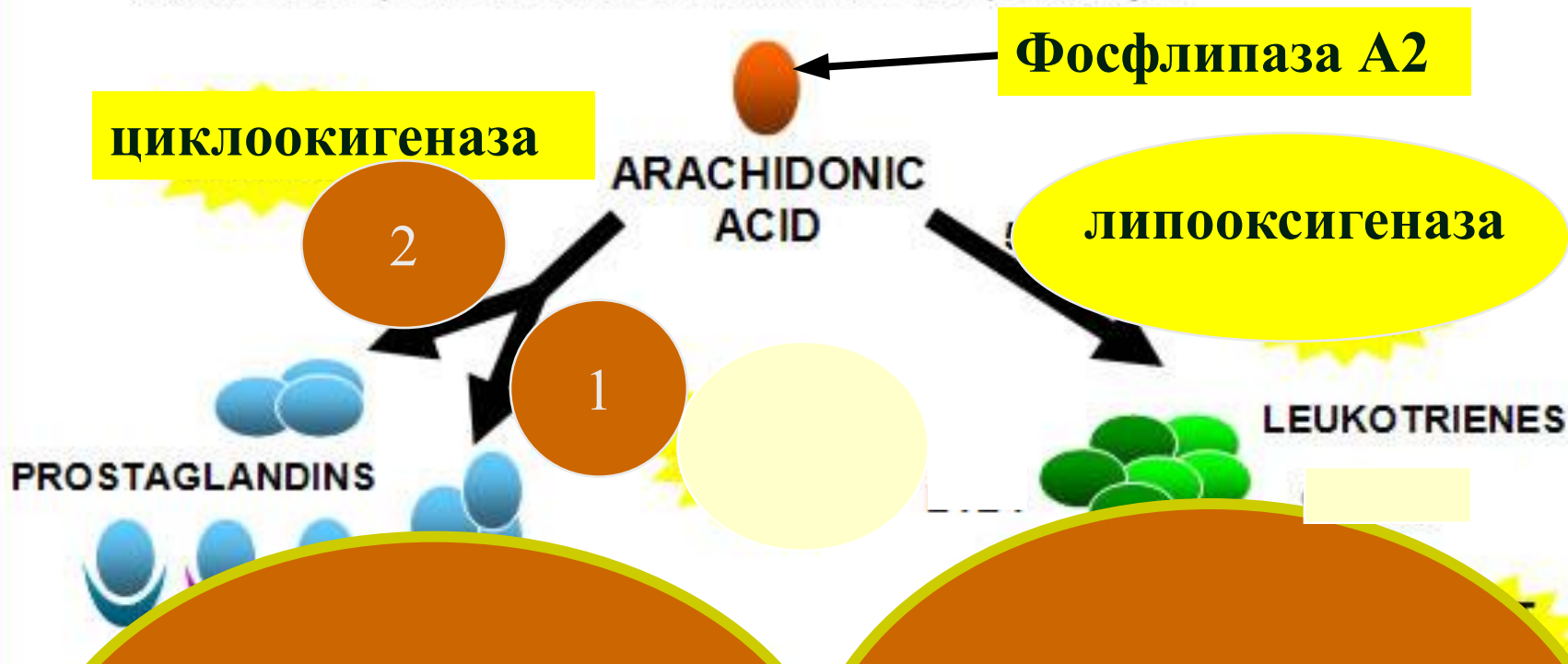


Вещество Р (нейропептид)

выделяется из нервных окончаний
при раздражении болевых
рецепторов

- оказывает сосудорасширяющее действие, способствует дегрануляции тучных клеток, хемоаттрактант для лейкоцитов, активирует синтез и высвобождение медиаторов воспаления.
- в 100 раз активнее гистамина

Метаболиты арахидоновой кислоты



**Pg - D2, E1, E2, F2a,
Tx A2, I2**

LT- A4, B4, C4, D4, E4

Усиление процессов воспаления и тромбообразования



Рg – действуют местно

- E1, E2 - сильное сосудорасширяющее действие, формирование боли
 - D2, F2a - вызывают спазм гладкой мускулатуры
-
- повышают активность лейкоцитов
 - активируют эндотелиальные клетки.



Лейкотриены - активны только при связывании с мембраной клетки

- Хемоаттрактанты
- Активируют лейкоциты и эндотелиоциты
- C4, D4, E4 (медленно реагирующая субстанция) - сокращают сосуды и бронхи, важны в аллергических реакциях

Цитокины-ИЛ-1, ИЛ-6, TNF

- **ИЛ- 1.** (ИЛ-1а и ИЛ-1В)
- Образуется в нейтрофилах, моноцитах, лимфоцитах, тканевых макрофагах, астроцитах мозга, мезенгиальных клетках

□ Действие

усиливает миграцию лейкоцитов, стимулирует Т и В лимфоциты, стимулирует лейкопоз



Тучная клетка

Моноцит

Макрофаг

T-Лимфоцит



Провоспалительные цитокины
IL₁ – IL₃ – IL₄ – IL₅ – IL₈ – GM-CSF – TNF α

Активация

Пролиферация

Освобождение гистамина



Лимфоцит

Нейтрофил

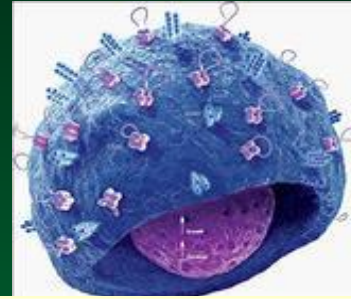
Макрофаг

Эозинофил

Тучная клетка

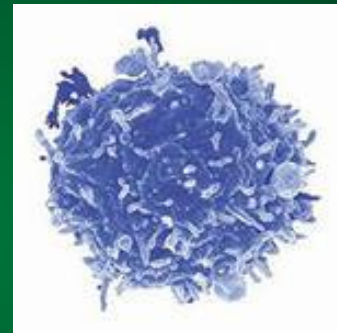


Интерлейкин 1



В лимфоцит

Активация,
Синтеза Ig



Т-лимфоцит

Активация,
синтеза
лимфокинов,
синтез ИЛ-2



фибробласт

↑ Пролиферация



ИНТЕРЛЕЙКИН-1



Мышцы

боль



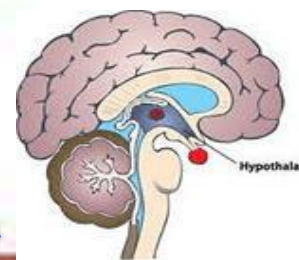
Суставы

боль



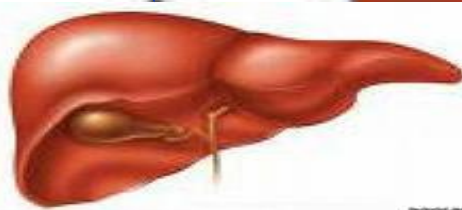
ЦНС

сонливость



Центр терморегуляции

лихорадка

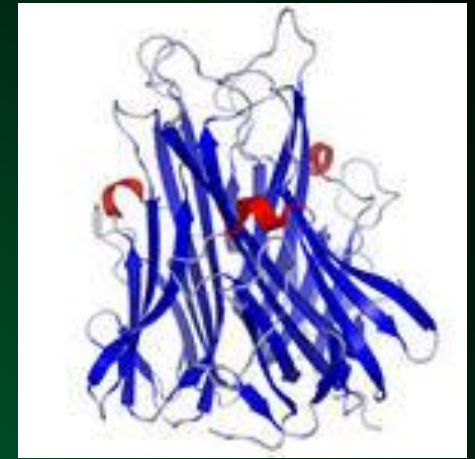


увеличение синтеза белков

- «острой фазы»



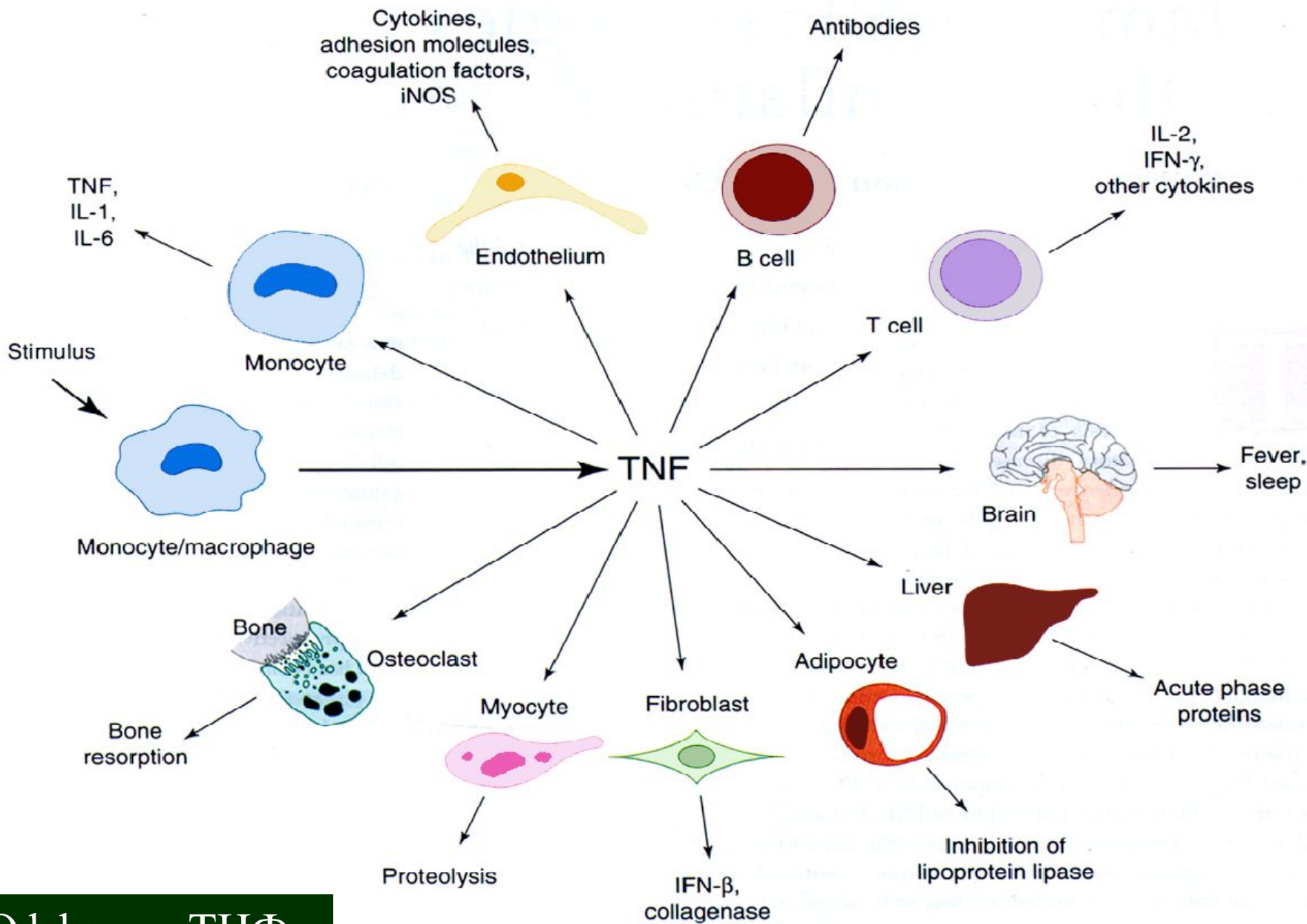
ТНФ (ФНО)



- Образуется в нейтрофилах, макрофагах
 - Действие
-

Активирует лейкоциты и эндотелиоциты, увеличивает проницаемость, вызывает резкие сосудистые расстройства, стимулирует образование лейкотриенов, простагландинов, тромбоксана.

.



Эффекты TNF



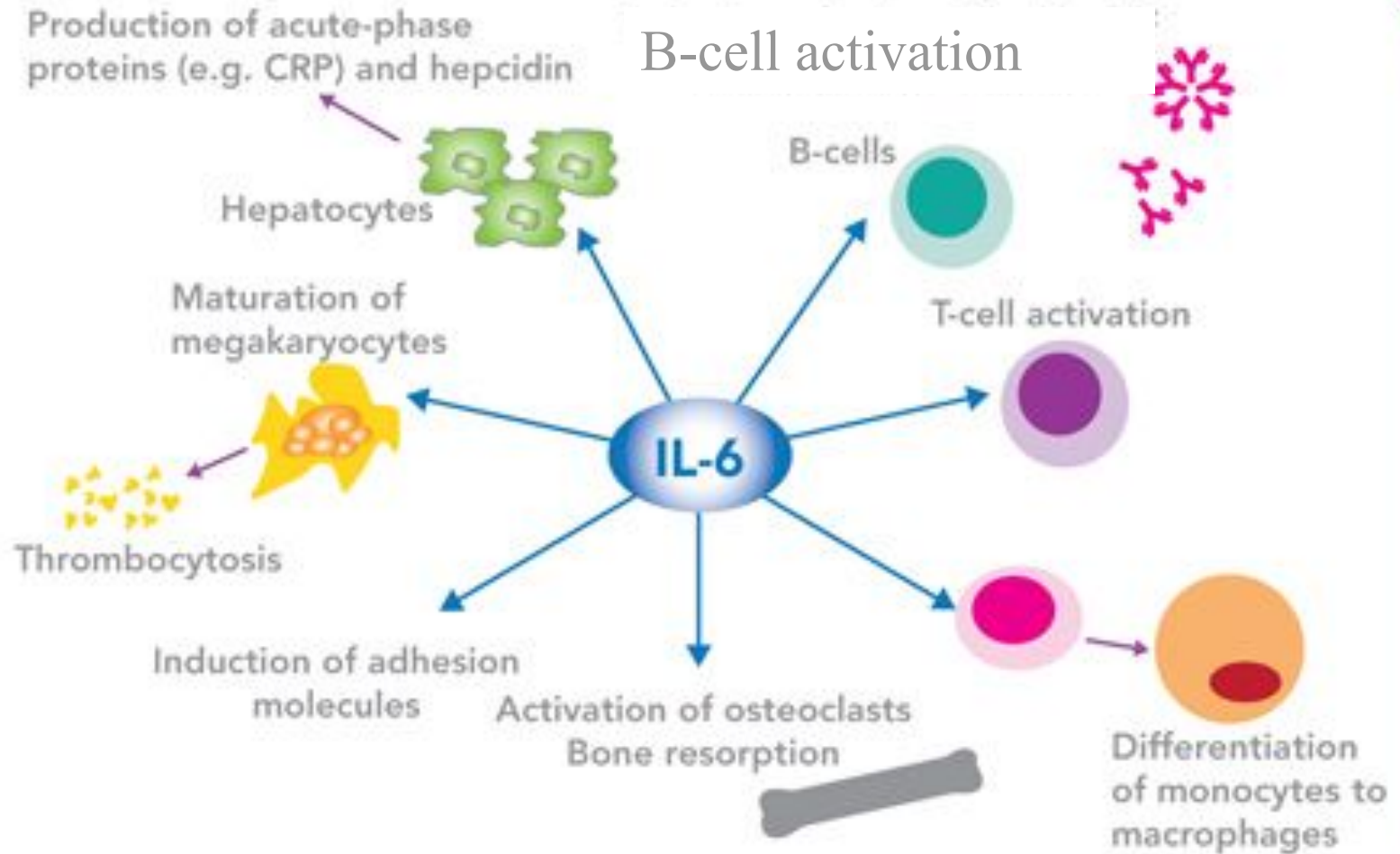
ИЛ-6



- Синтезируется гранулоцитами, макрофагами, Т лимфоцитами, эндотелиоцитами.
 - Действие
-

Активирует синтез белков «о. фазы» в печени, стимулирует лейкопоз, повышает температуру, индуцирует образование в передней доли гипофиза АКТГ, бета-эндорфина, в надпочечниках усиливает синтез глюкокортикоидов.

Эффекты ИЛ-6

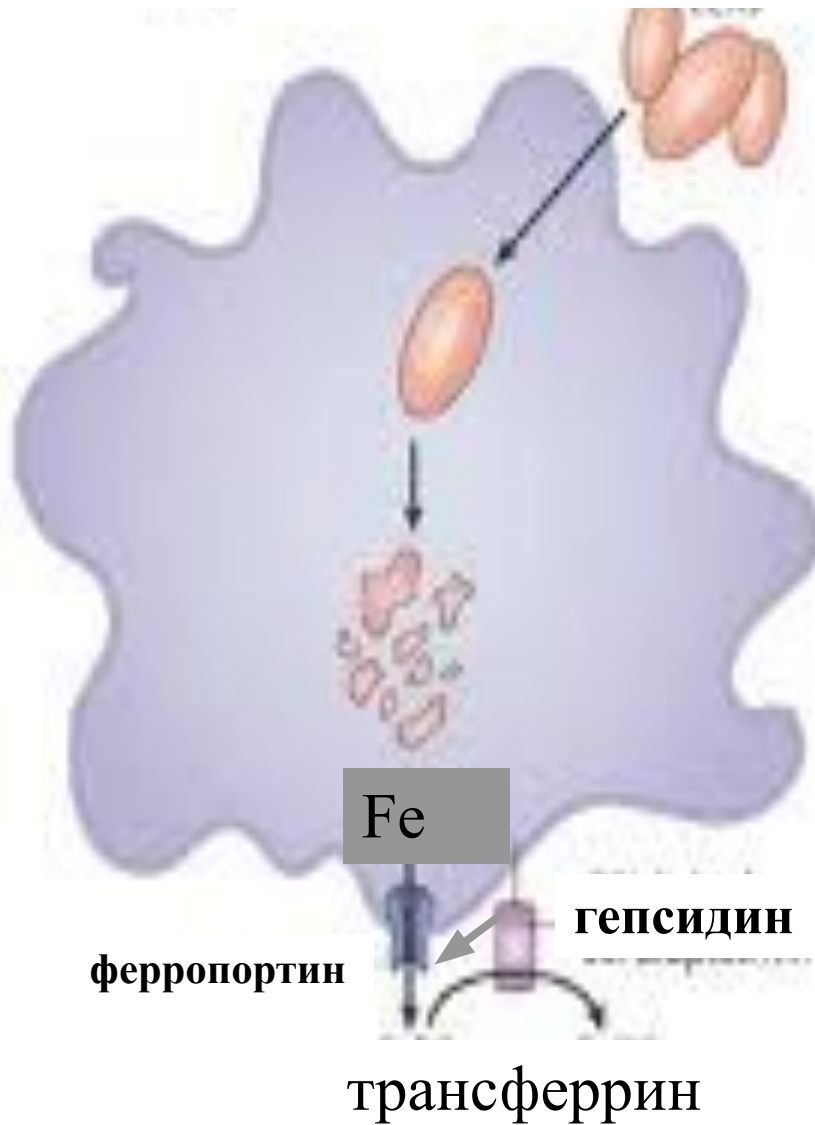


Гепсидин- антимикробный пептид, белок острой фазы, снижает железо в крови.

макрофаг

эритроциты

энтероцит



Гепсидин рецепторно связывается с ферропортином, комплекс интернализируется и разрушается. Железо не может выйти из клетки.



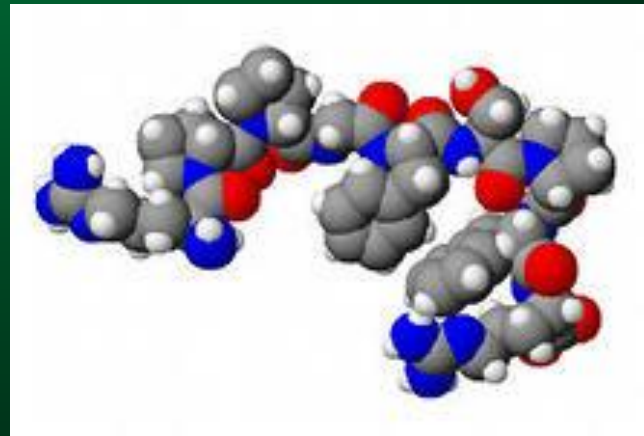
Значение

- Противомикробное действие гипсидина связано со снижением железа.
- Увеличение количества гипсидина при хронических инфекциях – причина железодефицитной анемии.
- Уровень ферропортина связан с наиболее агрессивной и рекуррентной формой рака. Обнаружили, что количество ферропортина в клетках, пораженных раком, было значительно ниже, чем в здоровых клетках молочной железы. «Причем чем агрессивнее рак, тем меньше в клетках содержится ферропортина»,



Плазменные (гуморальные) медиаторы

- **Брадикинин** появляется в крови в течение нескольких секунд после повреждения эндотелия капилляров.
- Образуется из белка кининогена





прекалликреин

кининогены

XIIa

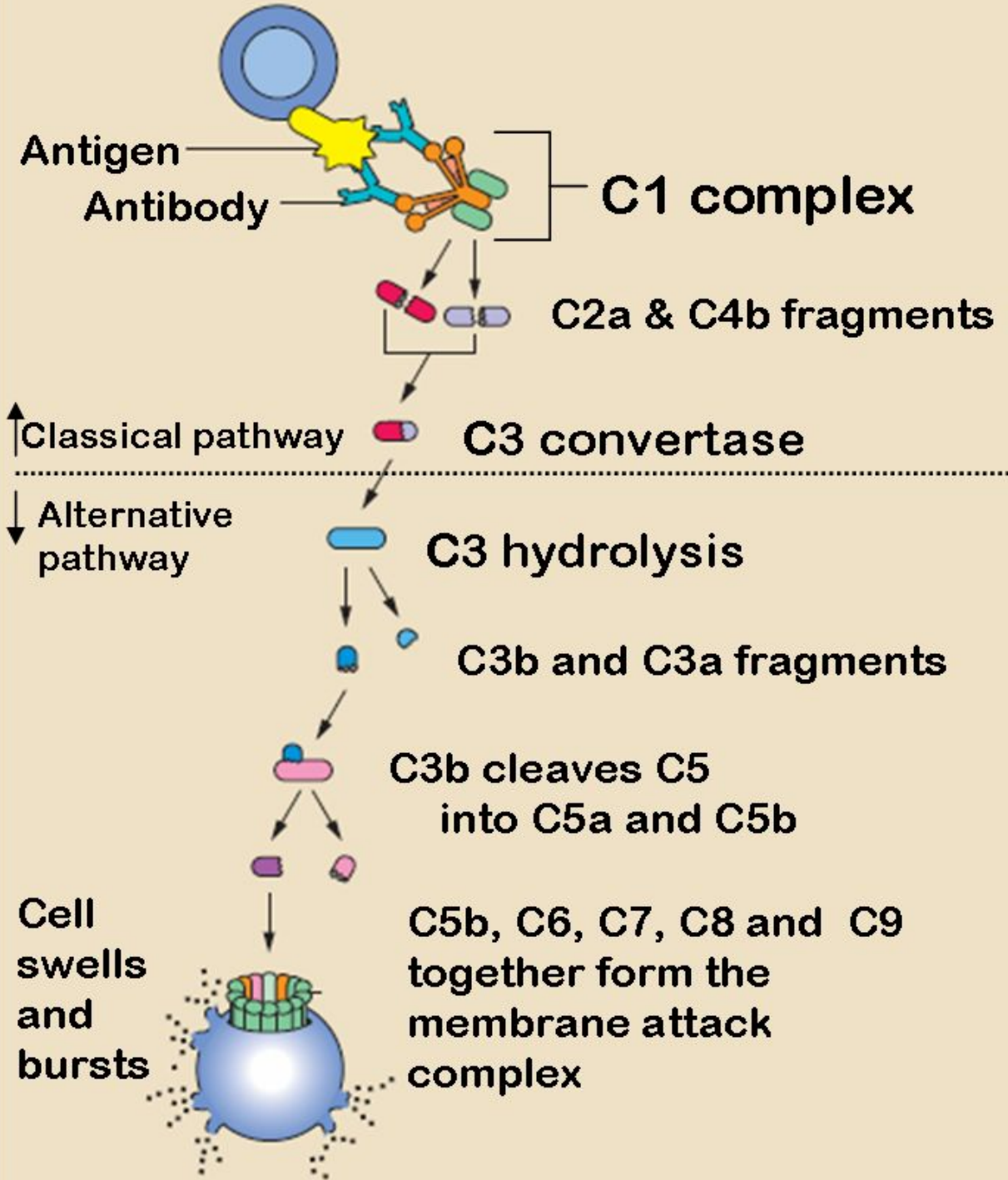
калликреин

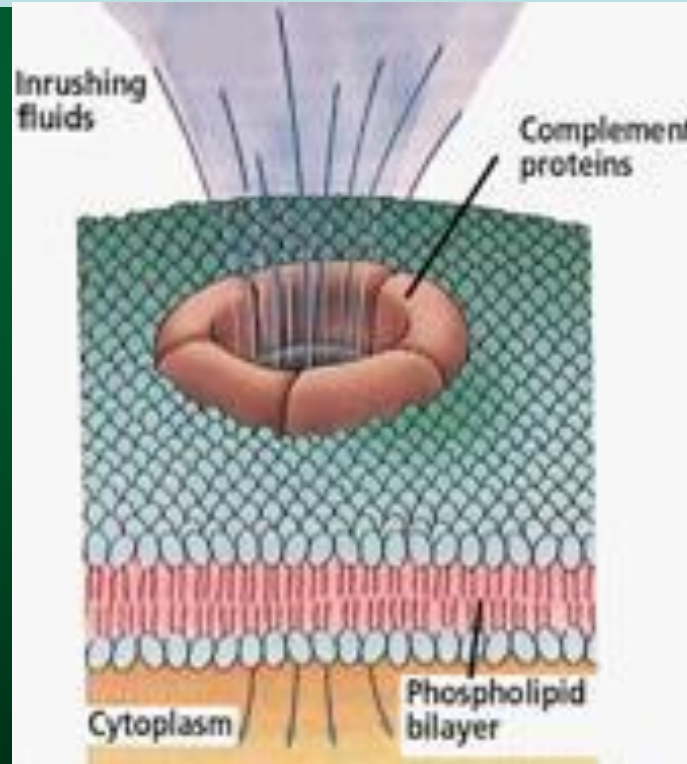
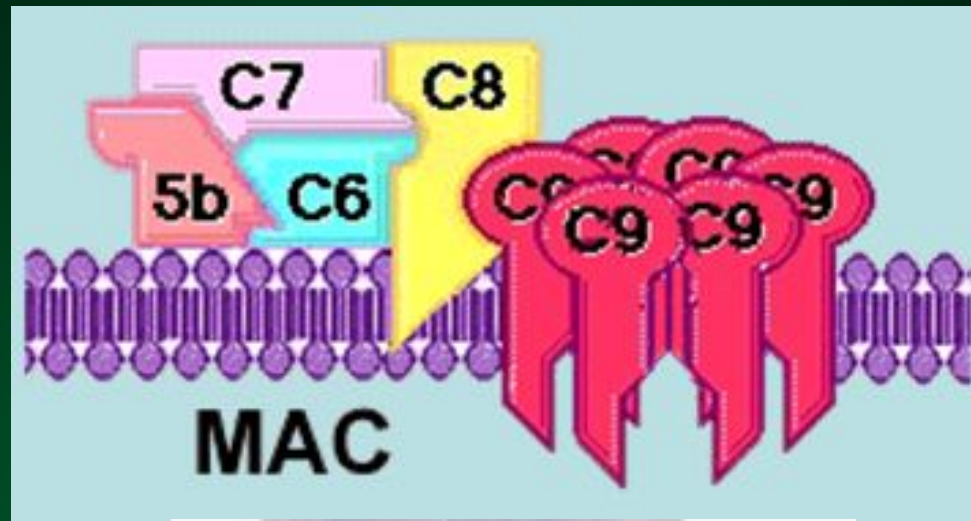
брадикинин

**расширяет мелкие артериолы, капилляры,
вызывает увеличение проницаемости, боль,
экссудацию и эмиграцию лейкоцитов**



Система компонента







Система комплемент - C3a, C5a (анафилатоксин)

- Повышают проницаемость
- Активируют лейкоциты
- хемоаттрактанты



Продукты свертывания крови

- Фибрин- хемоаттрактант
- Продукты деградации фибрина - хемоаттрактанты, повышают проницаемость сосудов, активируют клетки воспаления.



Примечания : 1- эндотелиоцит

Initiating Event
Trauma, infection,
necrosis, foreign particle,
neoplasm

Vasoactive Actions

Chemotactic Actions

Vasodilation

Increased permeability

Stimulation
of nerves

Vasoconstriction

Edema



Neutrophils

Acute

Platelets



Macrophages

Chronic



Lymphocytes

Production
of
Mediators

Vasoactive Substances
Histamine
Serotonin
Bradykinin
Prostaglandins

Chemotactic Factors
Fibrin
Collagen
Mast cell chemotactic factors
Bacterial peptides

Both Vasoactive and Chemotactic Effects
Complement components
Interferon
Interleukin
Some products of arachidonic acid metabolism
(leucotriene)
Platelet activators



Расстройства кровообращения и микроциркуляции в воспаленной ткани

□ Впервые описал
Ю. Конгейм
на брыжейке лягушки



Рис. 2. Воспаление брыжейки лягушки, эмбриона лейкоцитов на сосудах: а — эмбриональные лейкоциты; б и в — взрослые лейкоциты; г — гранулоциты; д — красные кровяные тельца в ткани.



Сосудисто-экссудативные изменения в очаге воспаления

□ включают ряд стадий:



кратковременный спазм



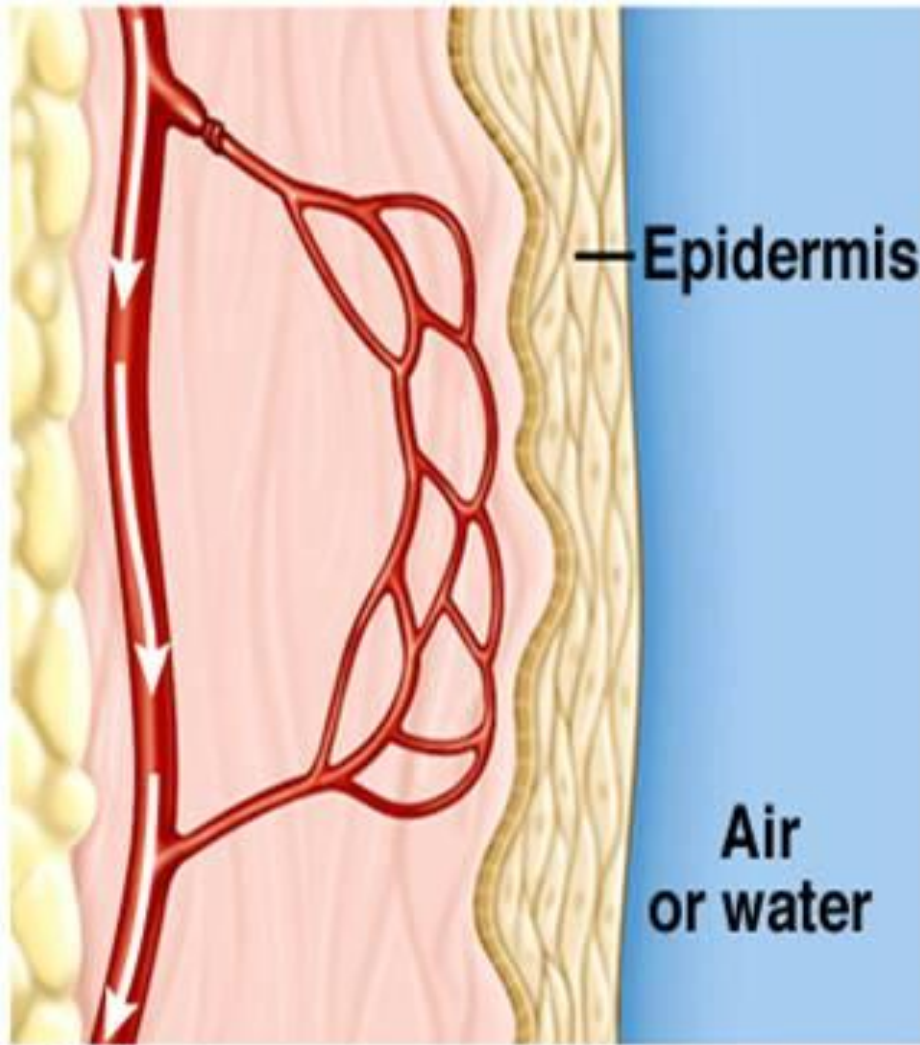
артериальная гиперемия



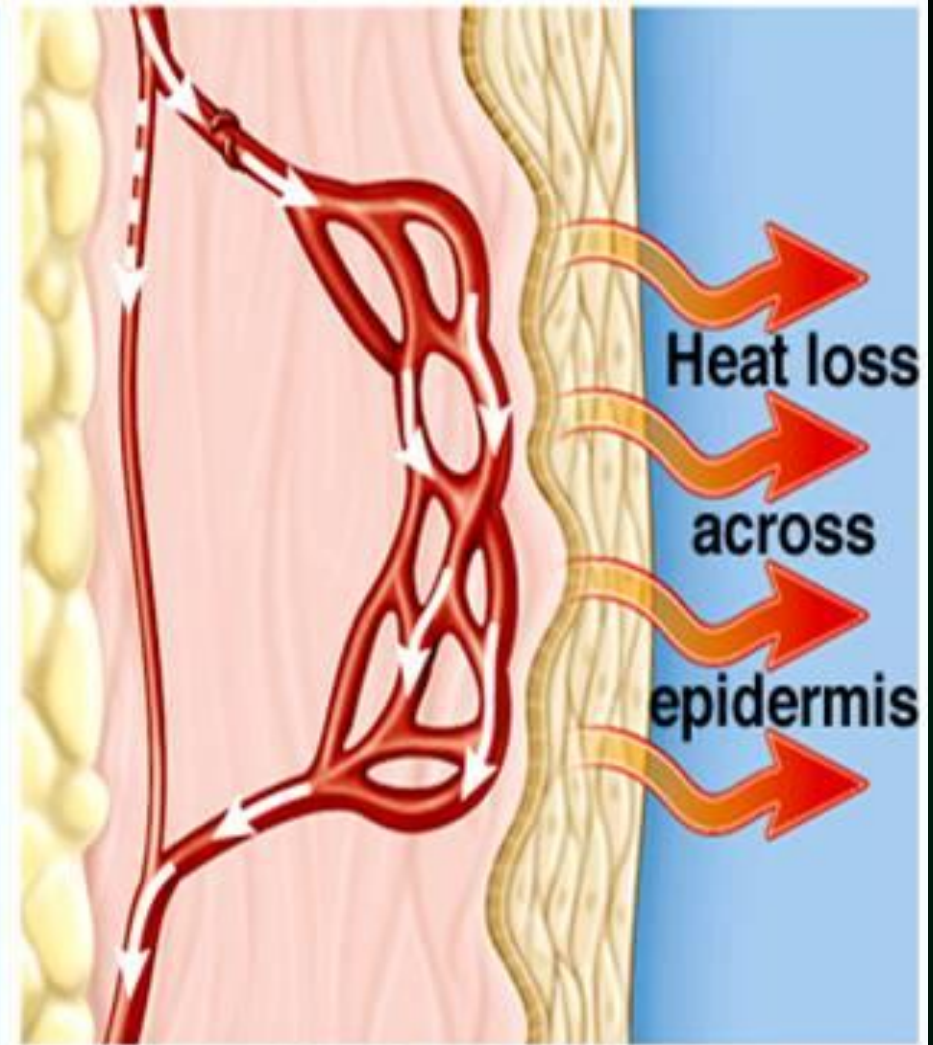
венозная гиперемия



стаз



Vasoconstriction



Vasodilation

?



Кратковременный спазм . Механизм

флогогенный фактор



**раздражение афферентного
нервного волокна**



**активация симпатического отдела
вегетативной нервной системы**



выделение катехоламинов



спазм



Артериальная (активная) гиперемия. Механизм.

Разрушение МАО
катехоламинов

Аксон-рефлекс

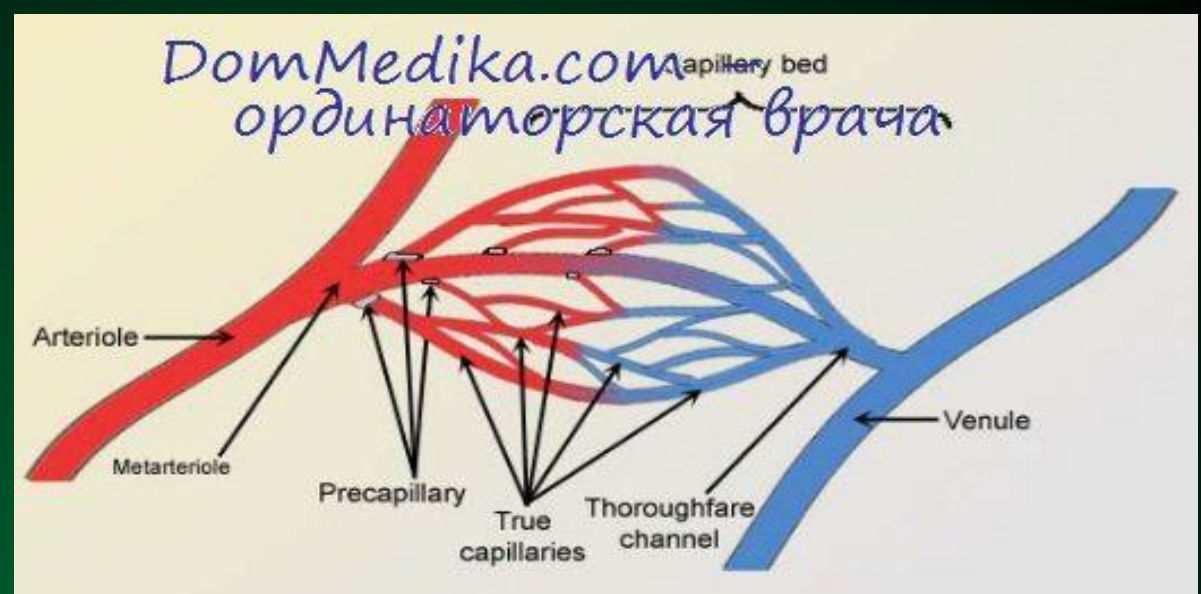
Медиаторы: гистамин,
брадикинин, серотонин

Продукты обмена
(молочная кислота,
АДФ, АМФ, К, Н)

Артериальная
гиперемия

Характер кровотока:
усиленный приток при
адекватном оттоке

рецепторно



При микроскопии участка ткани наблюдаются расширение артериол и увеличение скорости кровотока в капиллярах. Гидродинамическое давление в артериолах и капиллярах возрастает, увеличивается число истинных капилляров. Артериальная гиперемия, возникающая после спазма, устраняет неблагоприятные последствия спазма



Венозная (пассивная) гиперемия

агглютинация
эритроцитов

краевое стояние
лейкоцитов

агрегация
тромбоцитов

Отек эндотелиальных
клеток

**Внутрисосудистые
факторы**

сдавление вены
экссудатом


утрата эластичности
сосуда

уменьшения возбудимости
нервно-мышечных элементов,

Внесосудистые факторы



Нарушение оттока



Предстаз - периодические маятникообразные движения крови «вперёд - назад». Причина - механическое препятствие оттоку крови по посткапиллярам, венулам и венам. Препятствие - агрегаты форменных элементов крови в просвете сосуда, пристеночные микротромбы. Во время систолы кровь движется от артериол к венулам, а во время диастолы — от венул к артериолам



Стаз- остановка кровотока



Стаз характеризуется

прекращением тока крови и лимфы в очаге воспаления.

Длительный стаз ведёт к развитию дистрофических изменений в ткани и гибели отдельных её участков.





Экссудация

- **Выход жидкой части крови в воспаленную ткань называется экссудацией, а вышедшая в ткань жидкость — экссудатом.**



Нарушение оттока

увеличением
кровяного
(фильтрационного)
давления в венозной
части капилляров

повышение
проницаемости
капиллярной
стенки

Медиаторы
воспаления

Разрушение клеток,
лимфостаз

увеличение
осмотического и
онкотического
давления в очаге
воспаления

ЭКССУДАЦИЯ

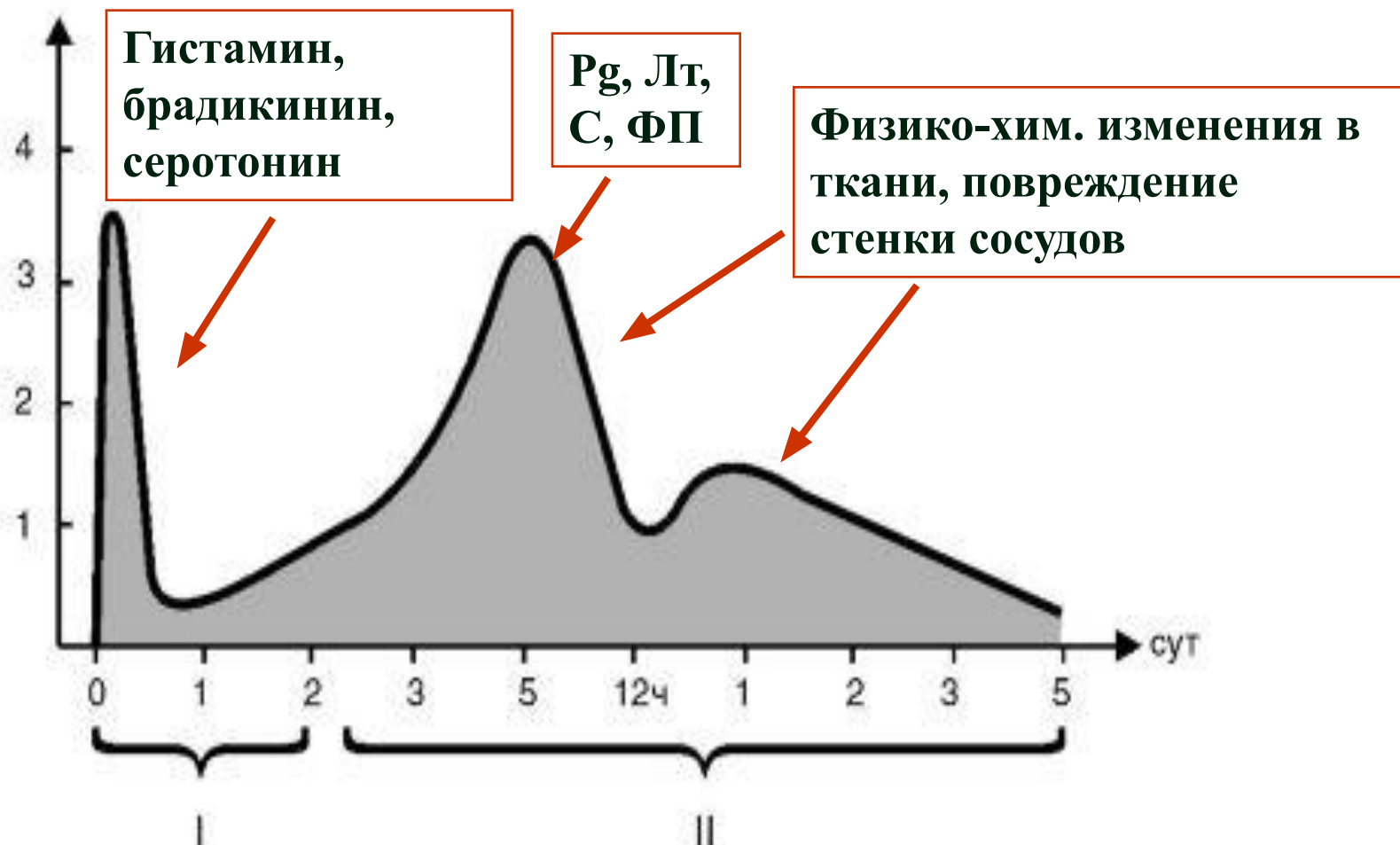




Экссудация




отек



Динамика экссудации. 1 - немедленная фаза

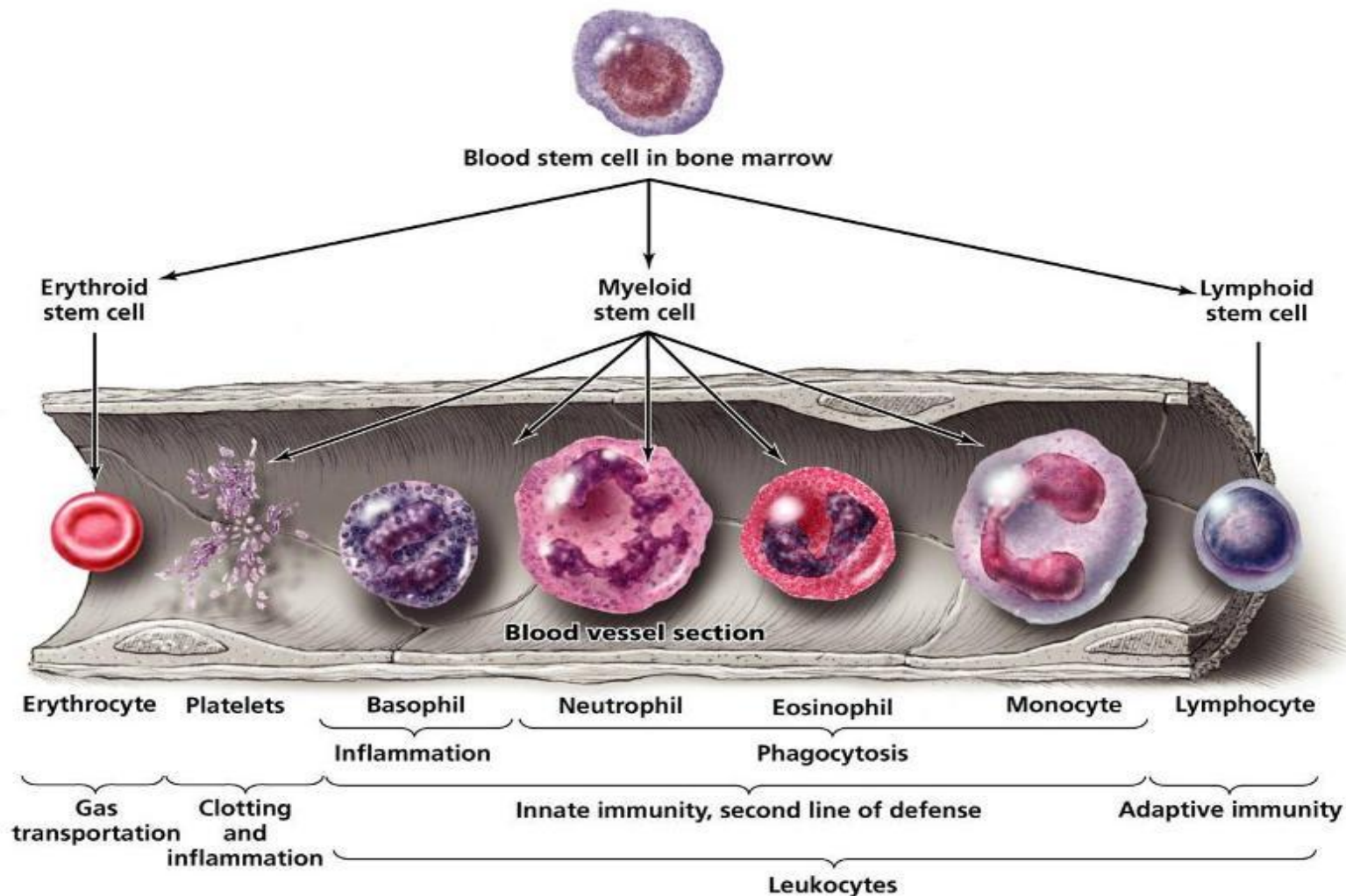
II- замедленная фаза.



Отек (oedema) - скопление
избыточного количества
жидкости в тканях



Воспаление. Лейкоциты. Эндотелий.

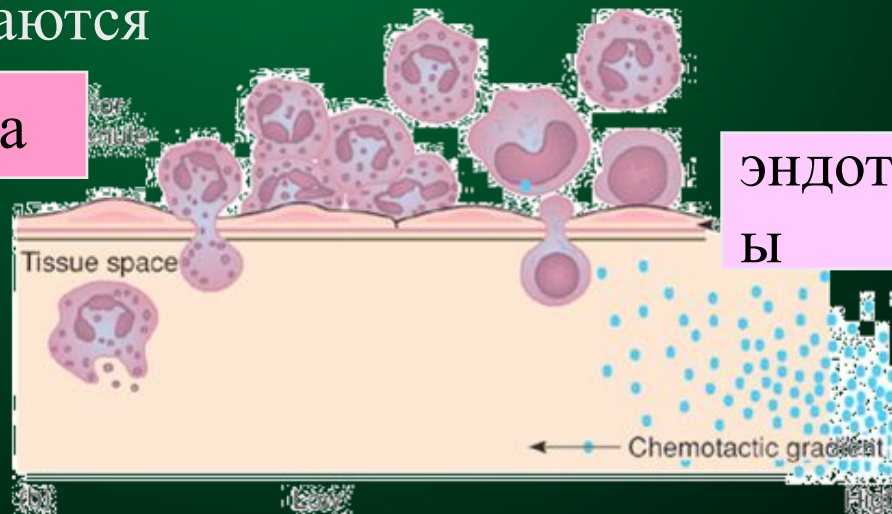


Это интересно

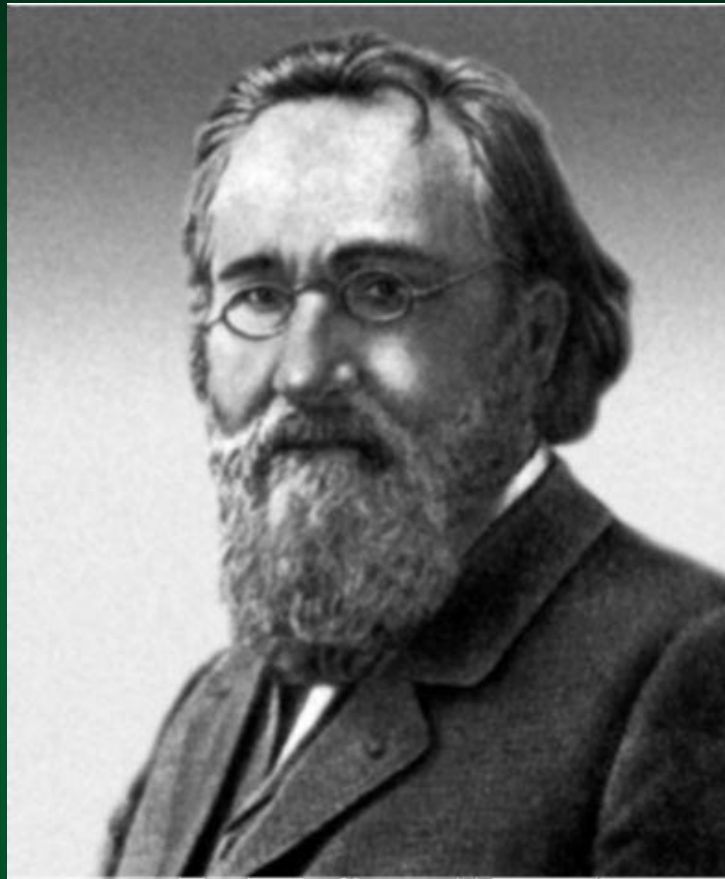


- Время образования зрелых нейтрофилов из стволовой клетки – 10-12 суток
- В крови взрослого человека нейтрофилы составляют 65-75% от общего числа лейкоцитов
- За сутки у взрослого человека образуется $1,5 \times 10^9$ нейтрофилов на кг массы тела. Столько же покидает кровь
- В крови нейтрофил находится до 8 часов, затем уходит в ткани и продолжает жить 2-5 суток. Из тканей нейтрофилы в кровотоки не возвращаются

венула



ЭНДОТЕЛИОЦИТ
Ы



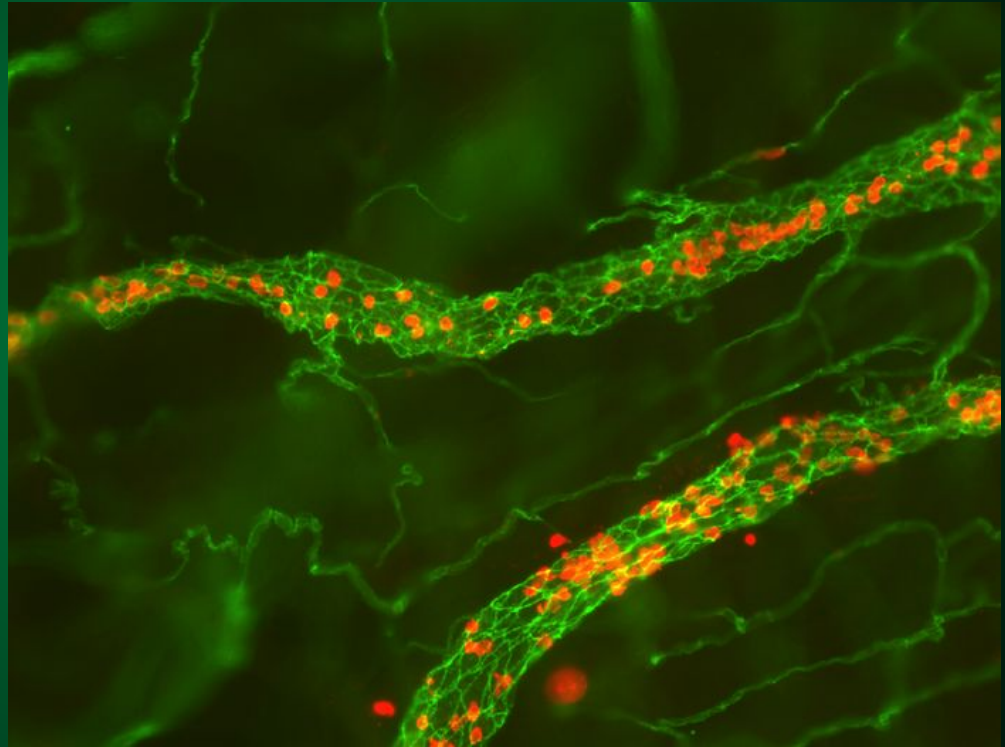
Мечников И.И. Лауреат Нобелевской премии
1908г.

Эндотелий самый большой эндокринный «орган» в организма, если эндотелий взрослого человека разложить в один слой, то это будет большое футбольное поле.



Эндотелий – активный участник процесса воспаления

□ Эмиграция лейкоцитов – это сложный процесс взаимодействия лейкоцитов и эндотелиоцитов за счет молекул адгезии.





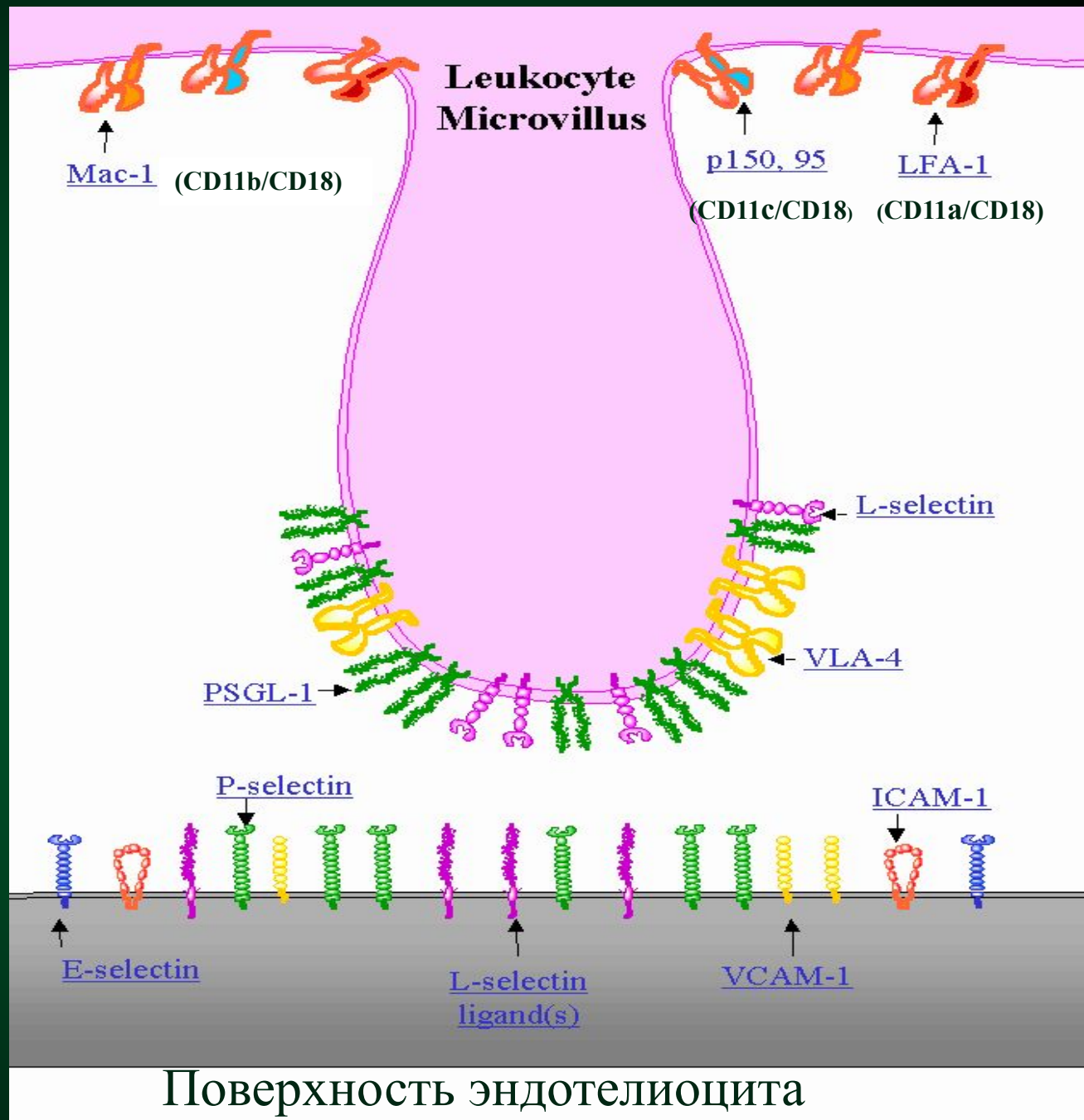
Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления представлена на стадии сосудисто- экссудативных изменений

- 1. характер движения лейкоцитов определяется **видом адгезивных молекул** на эндотелии
- 2. порядок движения лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов) определяется **видом адгезивных молекул** на эндотелии
- 3. медиаторы воспаления увеличивают **представительство адгезивных молекул** на эндотелии и лейкоцитах



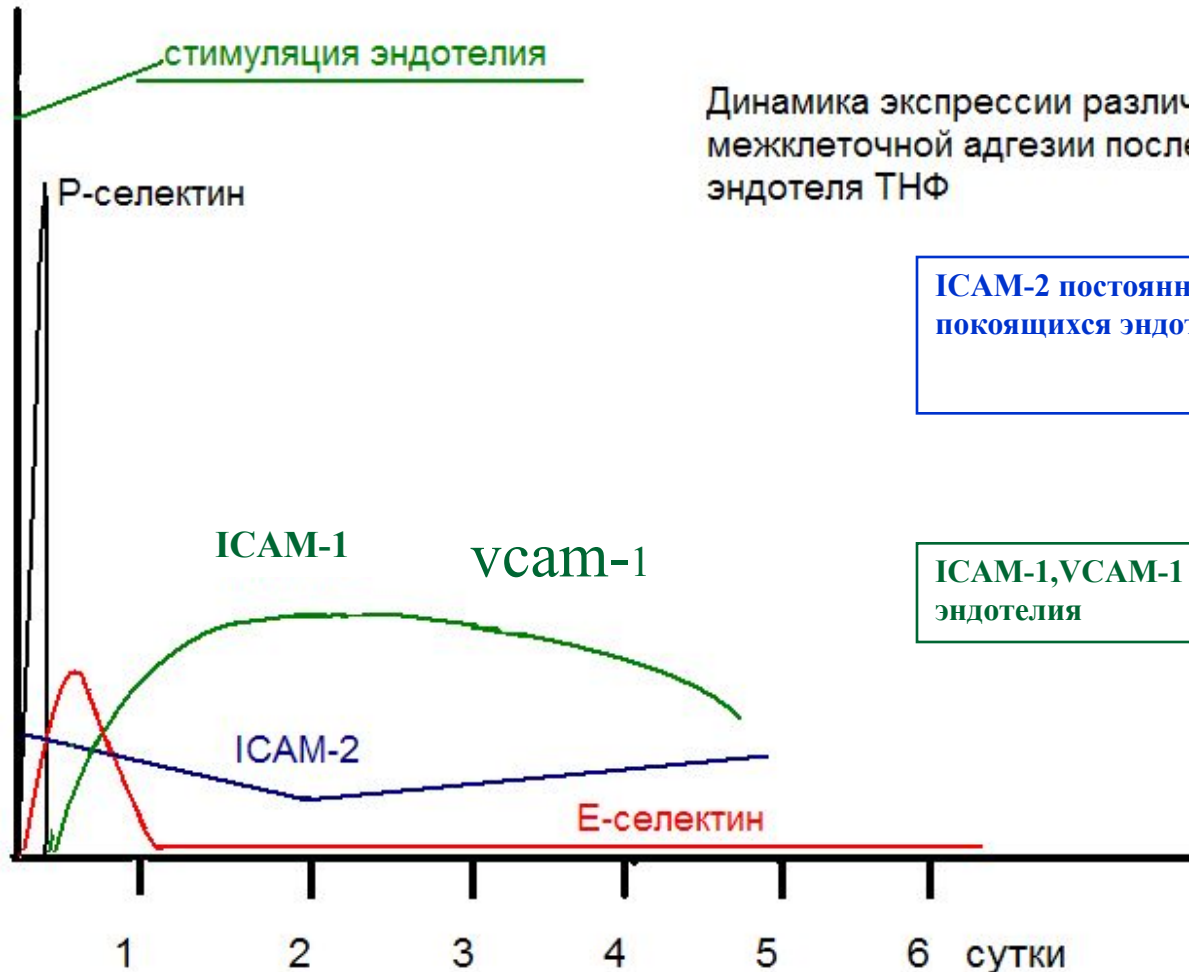


Адгезивные молекулы на нейтрофильном лейкоците и эндотелиоците

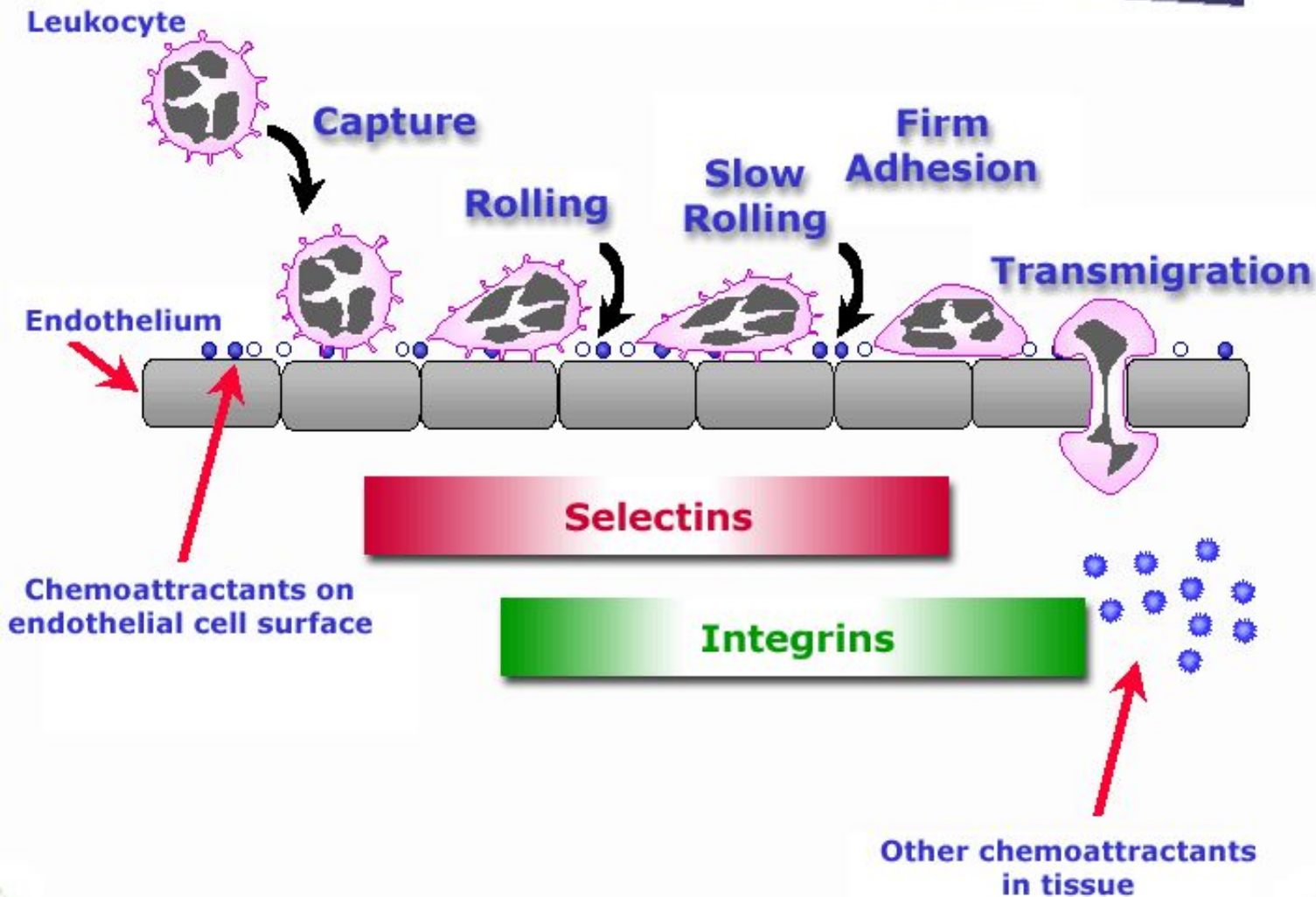


Поверхность эндотелиоцита

3. Представительство адгезивных молекул на эндотелии в динамике воспаления различно



Progressive Activation



4. хемоаттрактанты на эндотелии определяют краевое стояние лейкоцитов



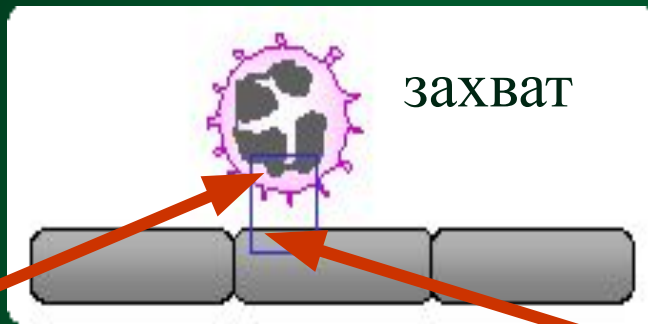
Этапы эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления



1.

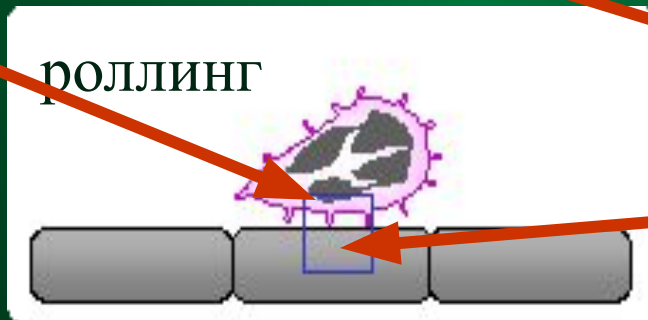
PSGL-1

L-селектин



захват

2.



роллинг

P-селектин

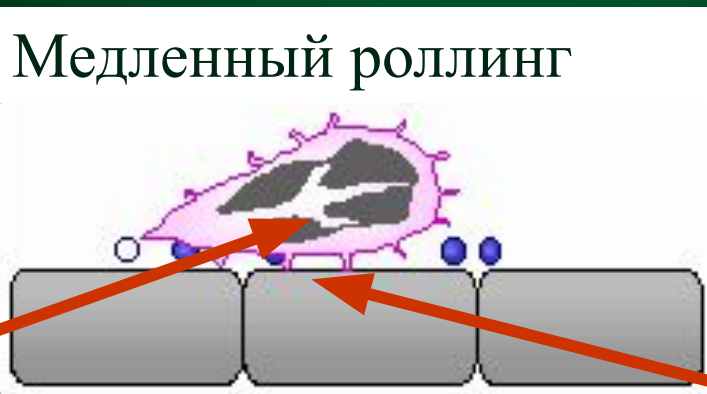
L-селектин
лиганд

Пик выработки P-селектина - 10 минута от начала воспаления

Этапы эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления

Часы (4-12)

3.



CD18

E-селектин

4.

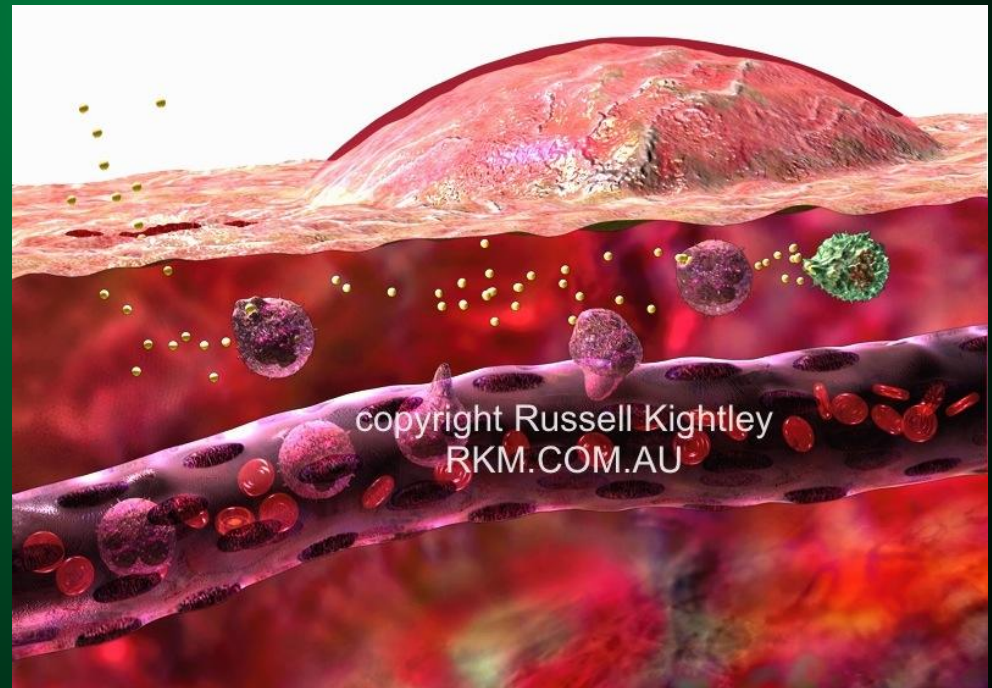
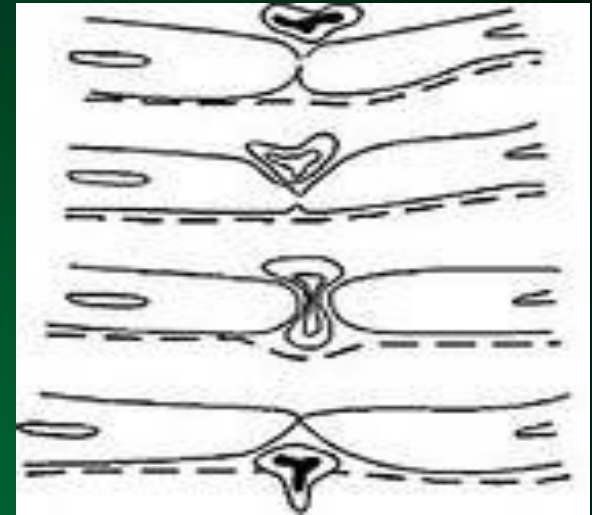


Уменьшается экспрессия Р-селектина, L-селектина, возрастает экспрессия E-селектина



Трансмиграция лейкоцитов в очаг воспаления

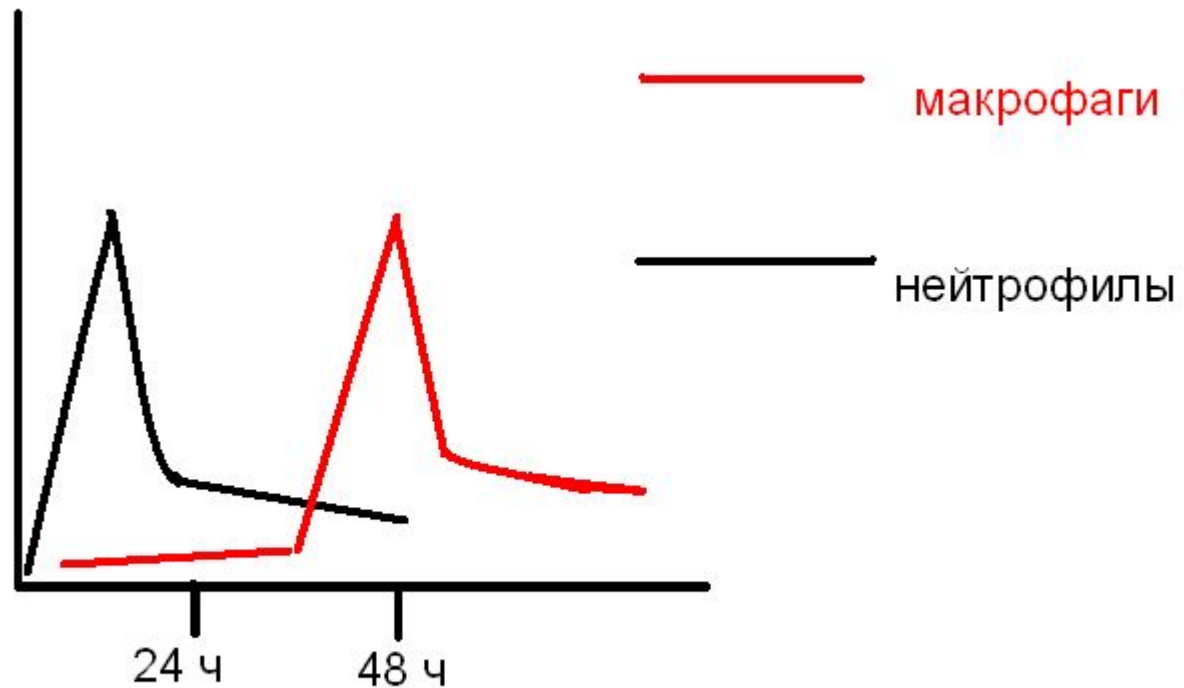
Необходимы: ИЛ-8
(выделяется активированными
эндотелиоцитами), хемокины,
ферменты, разрушающие
межклеточный матрикс
(металлопротеиназы,
коллагеназа, эластаза и др).





Смена клеточных популяций в очаге воспаления



- Через 4 часа в сосудистом русле уменьшается число нейтрофилов и увеличивается число моноцитов и лимфоцитов, что полностью совпадает со сменой фенотипа адгезивных молекул, экспрессируемых эндотелиальными клетками.
- В первые 6-24 часа доминирующее значение имеют нейтрофилы, через 48 часов – моноциты.

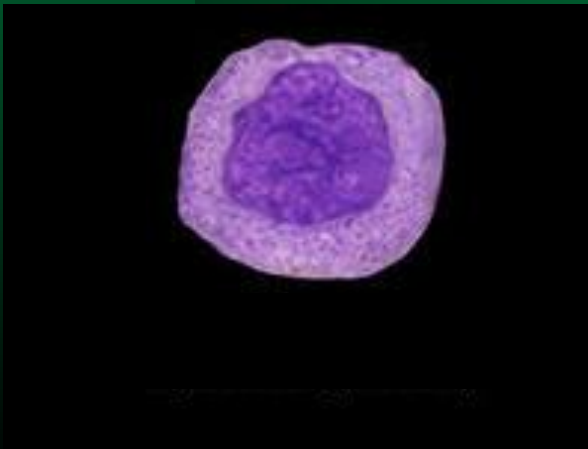


Это обусловлено появлением на эндотелии адгезивных молекул для моноцитов и лимфоцитов: ICAM-1, -2, -3 и VCAM-1;
лиганды для ICAM и VCAM → LAF-1 и VLA-4

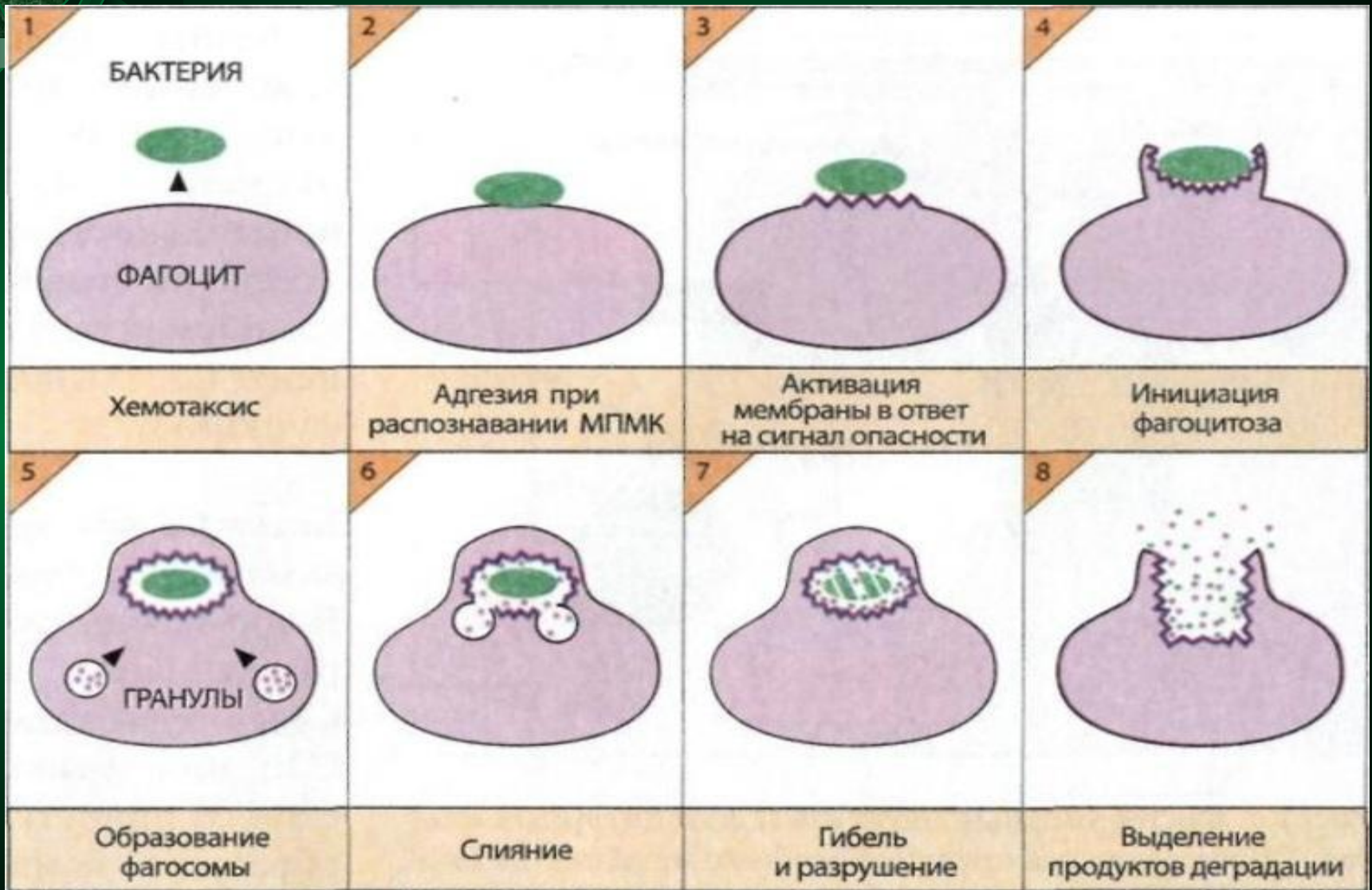


Это обусловлено

-  снижением экспрессии и разрушением E-селектина
-  выделением нейтрофилами и эндотелиоцитами моноцитарного хемотаксического протеина (MCP –1)
-выделением из тромбоцитов тромбоцитарного и трансформирующего факторов роста
(хемоаттрактанты для моноцитов)



Фагоцитоз, стадии



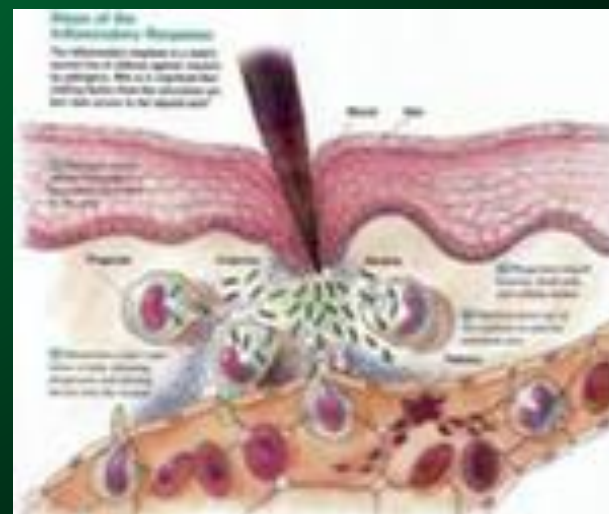
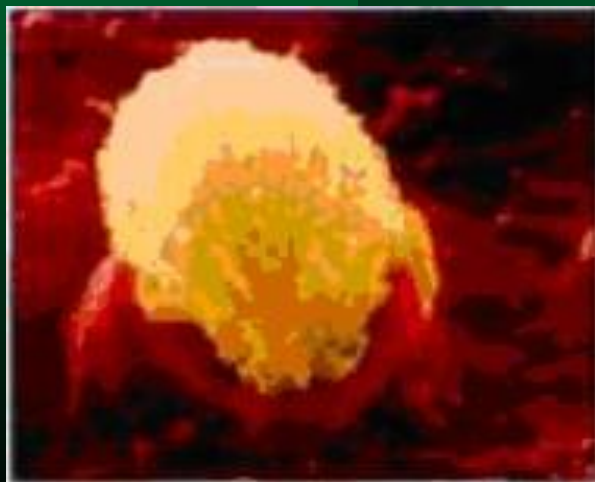
По Ройту А. 1991г.



Хемотаксис – целенаправленное движение фагоцита к объекту фагоцитоза.

Миграцию фагоцитов к объекту фагоцитоза усиливают:

1. специальные цитокины – β -хемокины, их выделяют макрофаги, моноциты, лимфоциты,
2. хемоаттрактанты, выделяемые объектами фагоцитоза: компоненты бактериальной клетки, пептиды и т.п.



Лейкоцит движется при помощи выбрасывания псевдоподии в направлении движения.



- Эта псевдоподия состоит из сети филаментов, построенных из актина и сократительного белка – миозина.

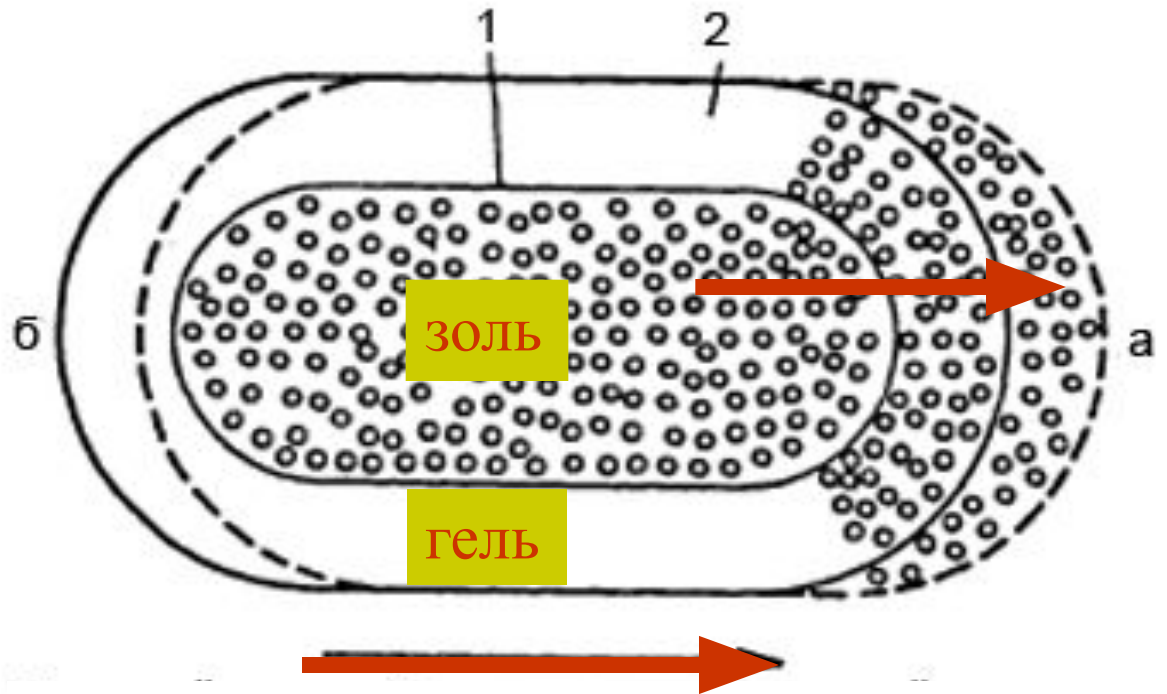
- Актиновые мономеры (G-актин) перестраиваются в линейные полимеры (F-актин), направленные к краю псевдоподии.
- Этот процесс контролируется действием ионов Ca и фосфоинозитолом



Механизмы движения фагоцитов

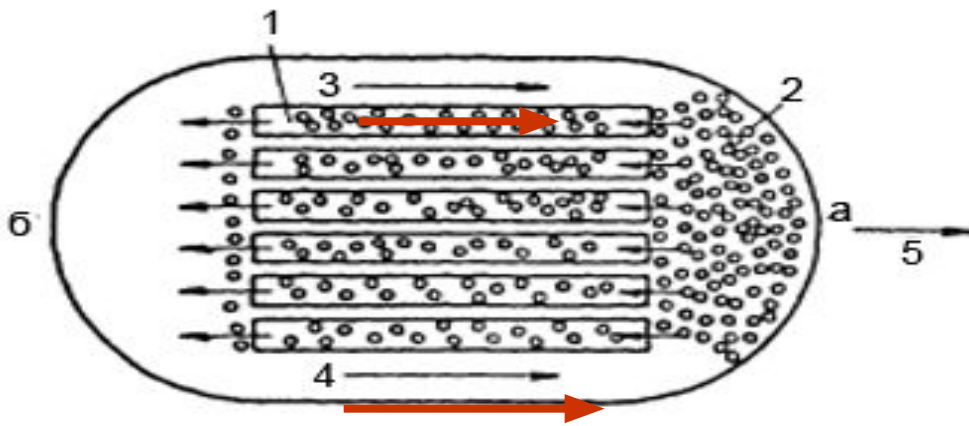
- За счет наличия акто-миозиновой системы, движение аналогично мышечному сокращению
- Протоплазма фагоцита состоит из центрального жидкого слоя (золя) и более плотного наружного - **кортикального геля**. При движении на переднем полюсе лейкоцита кортикальный гель превращается в золь.





А - передний полюс лейкоцита; Б - задний полюс лейкоцита; 1 - центральная часть лейкоцита (золь); 2 - наружная часть лейкоцита (кортикальный гель). Стрелкой обозначено направление движения лейкоцита.


В «разжиженную» часть лейкоцита переливается золь его центральной части, в результате чего лейкоцит укорачивается сзади и удлиняется впереди



Второй способ передвижения лейкоцита:

- А - передний полюс лейкоцита;
- Б - задний полюс лейкоцита;
- 1 - микротрубочки цитоскелета;
- 2 - разжиженная часть кортикального геля; 3, 4 - направление движения микротрубочек;
- 5 - направление движения лейкоцита.

Когда лейкоцит находится в спокойном состоянии микротрубочки цитоскелета расположены хаотически. При движении трубочки меняют свое расположение в цитоплазме и ориентируются точно по направлению движения. Разжиженная часть кортикального геля с переднего полюса лейкоцита засасывается в эти трубочки и с силой выбрасывается из них назад. Возникает реактивная тяга: трубочки начинают двигаться в противоположном направлении и толкают лейкоцит вперед.

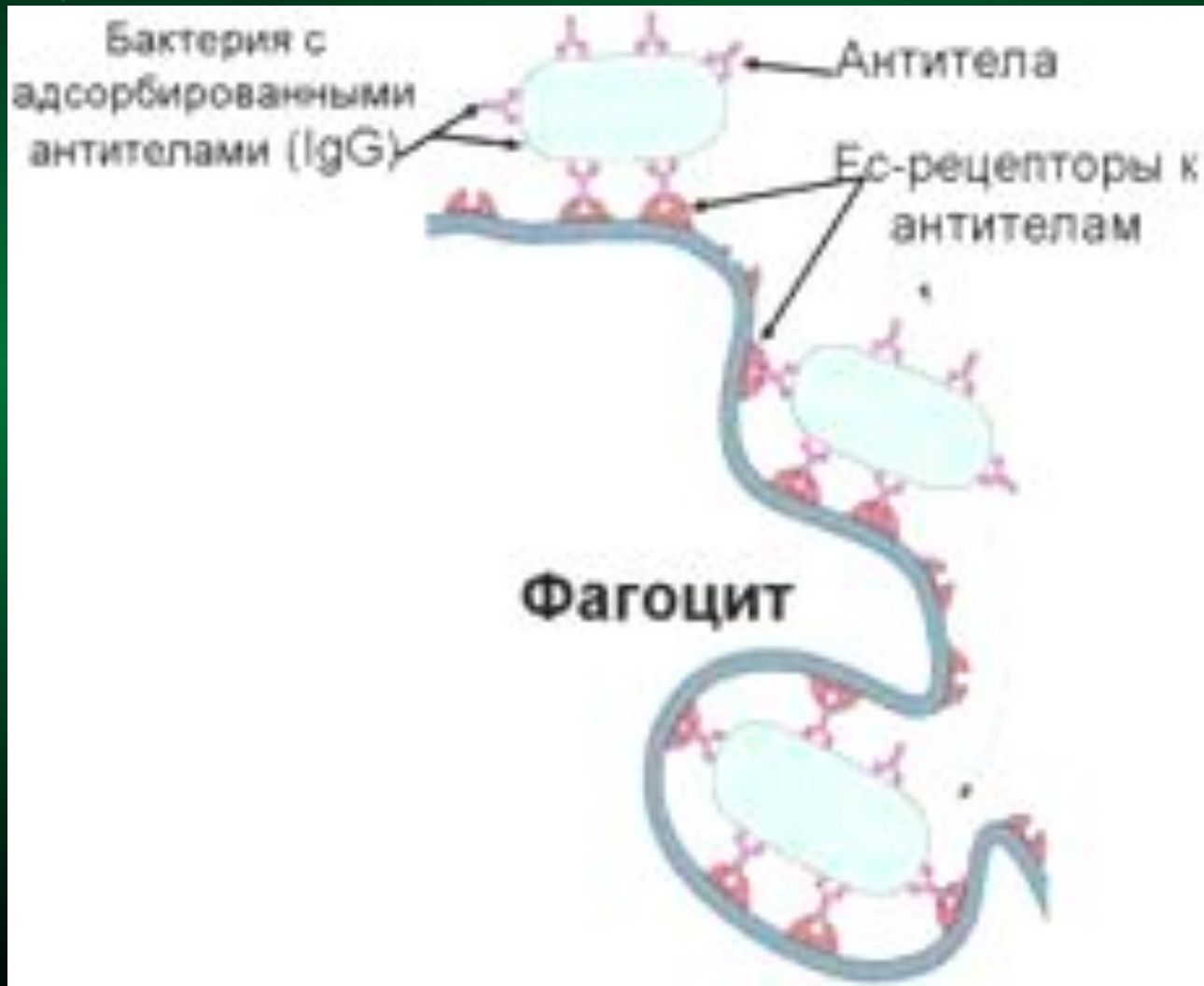


Адгезия объекта фагоцитоза на поверхности фагоцита

□ Осуществляется двумя механизмами.

1. Неиммунный (первичный) фагоцитоз осуществляется за счет неспецифической адсорбции объекта фагоцитоза на поверхности фагоцита.

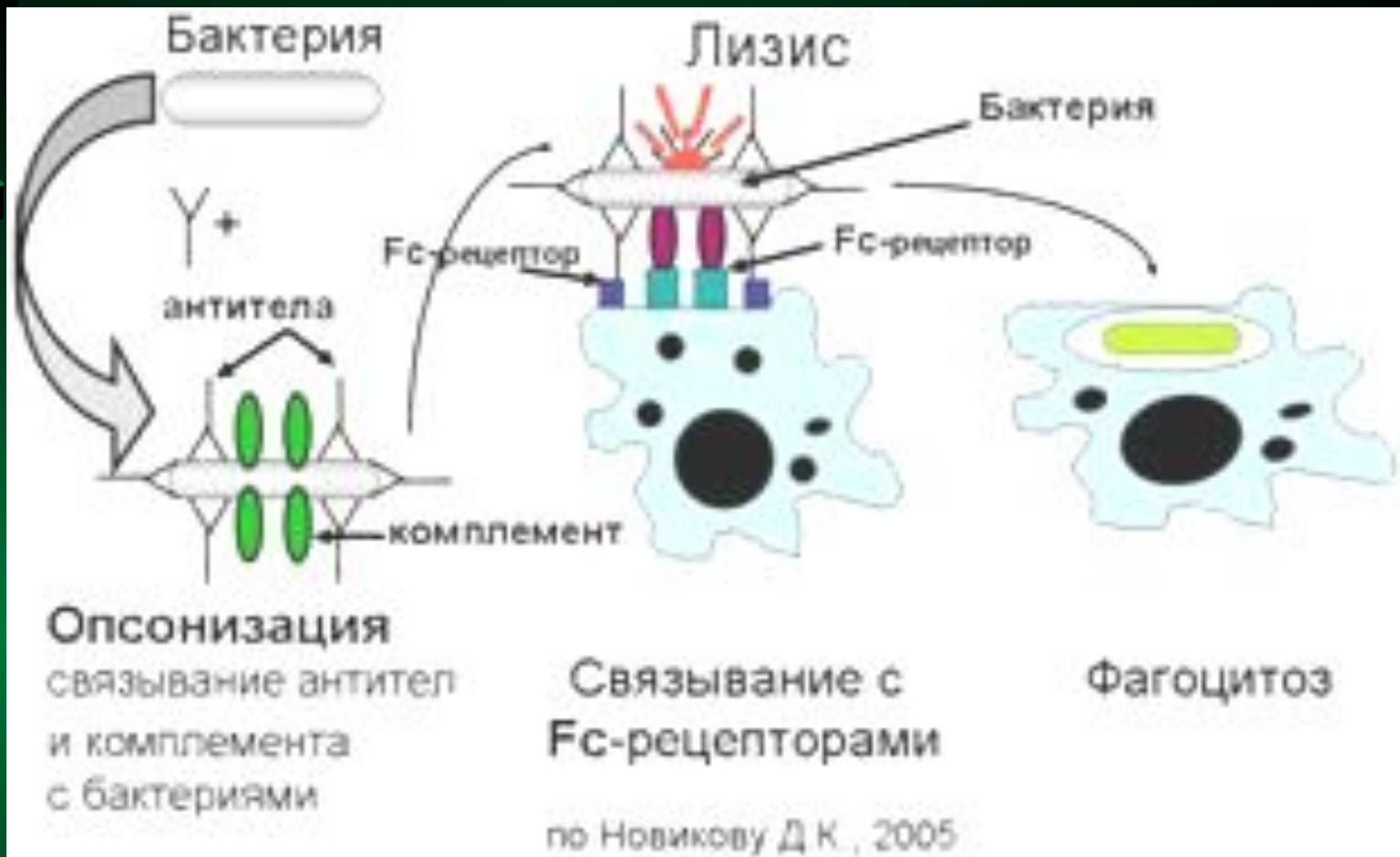
2. Иммуный механизм осуществляется за счет расположенных на поверхности фагоцита рецепторов к Fc-фрагменту антител (Fc-рецепторы).





Этот процесс активируется за счет опсонизации, а вещества, ответственные за такую активизацию, называются опсонинами

Под опсонизацией (от лат. *opsōnō* – усиливающий) понимают соединение объекта фагоцитоза (в частности, микроорганизма) с особым растворимым белком, обуславливающим более эффективные и адгезию объекта фагоцитоза на поверхности фагоцита и его дальнейшее поглощение.



К опсонинам можно отнести четыре вида белков.

1. С-реактивный белок. 2. Маннозосвязывающий лектин.

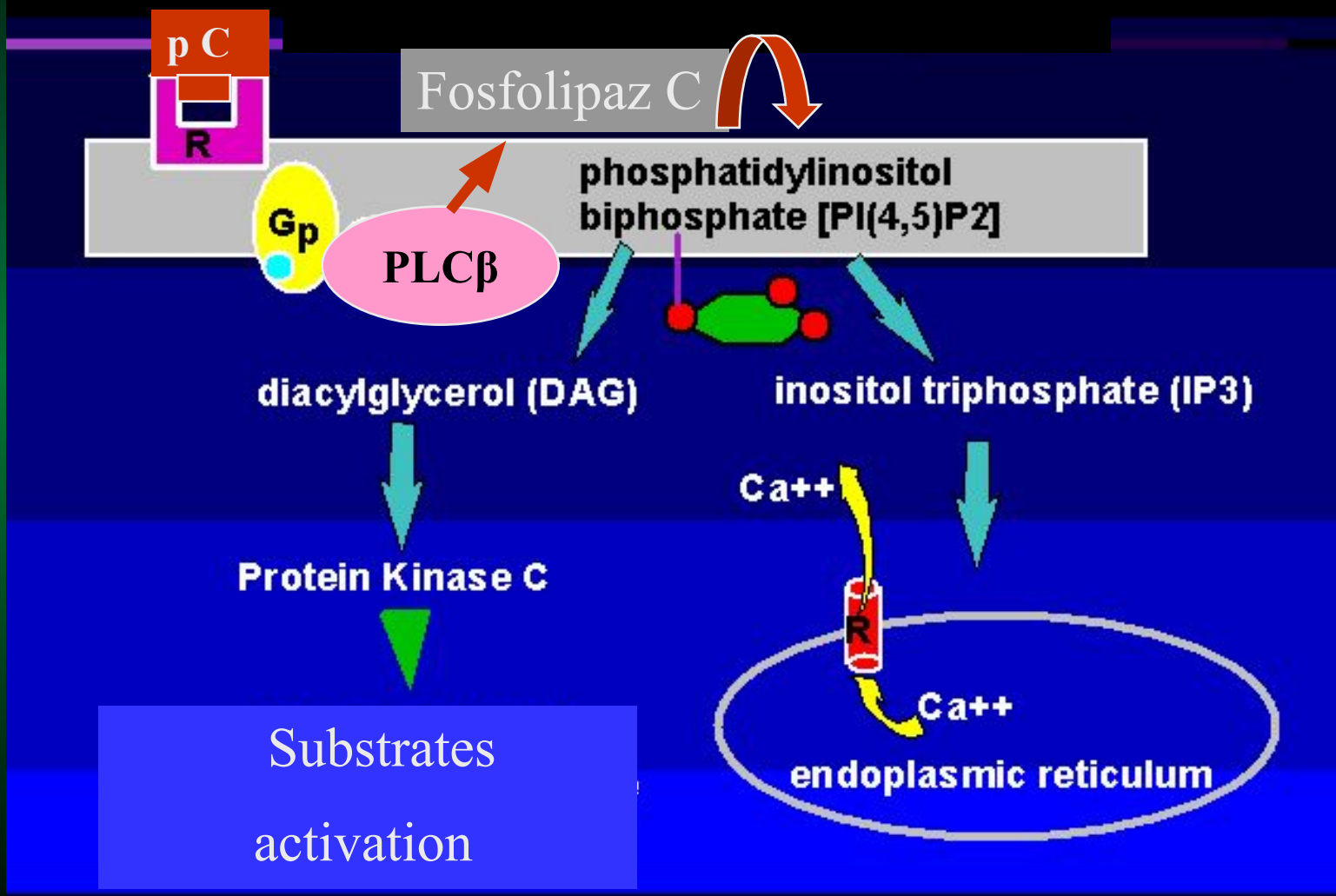
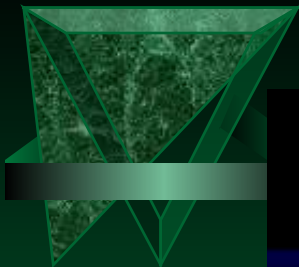
3. Активную фракцию комплемента C3b. 4. Иммуноглобулины (антитела).



Активация мембраны - подготовка объекта к погружению.

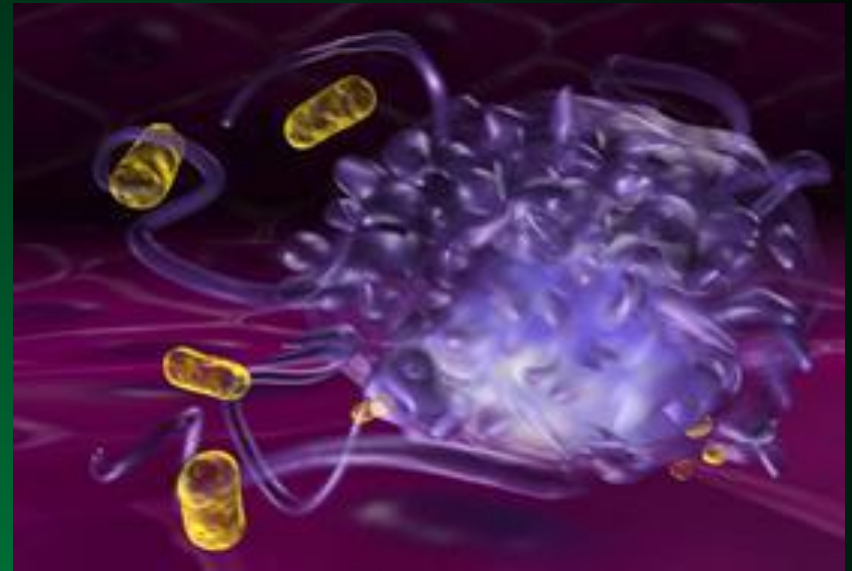
- Решающая роль принадлежит белку C. При взаимодействии с ними клеточных рецепторов активируется фосфолипаза C, которая катализирует расщепление фосфоинозитола до диацилглицерола и инозитол-3-фосфата. Диацилглицерол активирует протеинкиназу C, инозитол-3-фосфат обуславливает мобилизацию ионов Ca²⁺ из внутриклеточных депо







ЭНДОЦИТОЗ



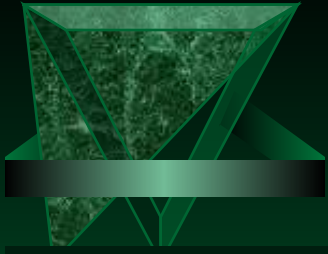
1. инвагинация мембраны фагоцита в месте прикрепления объекта фагоцитоза.
2. фагоцит обволакивает объект фагоцитоза большими псевдоподиями
3. Образуется фагосома.
4. Образуется фаголизосома.



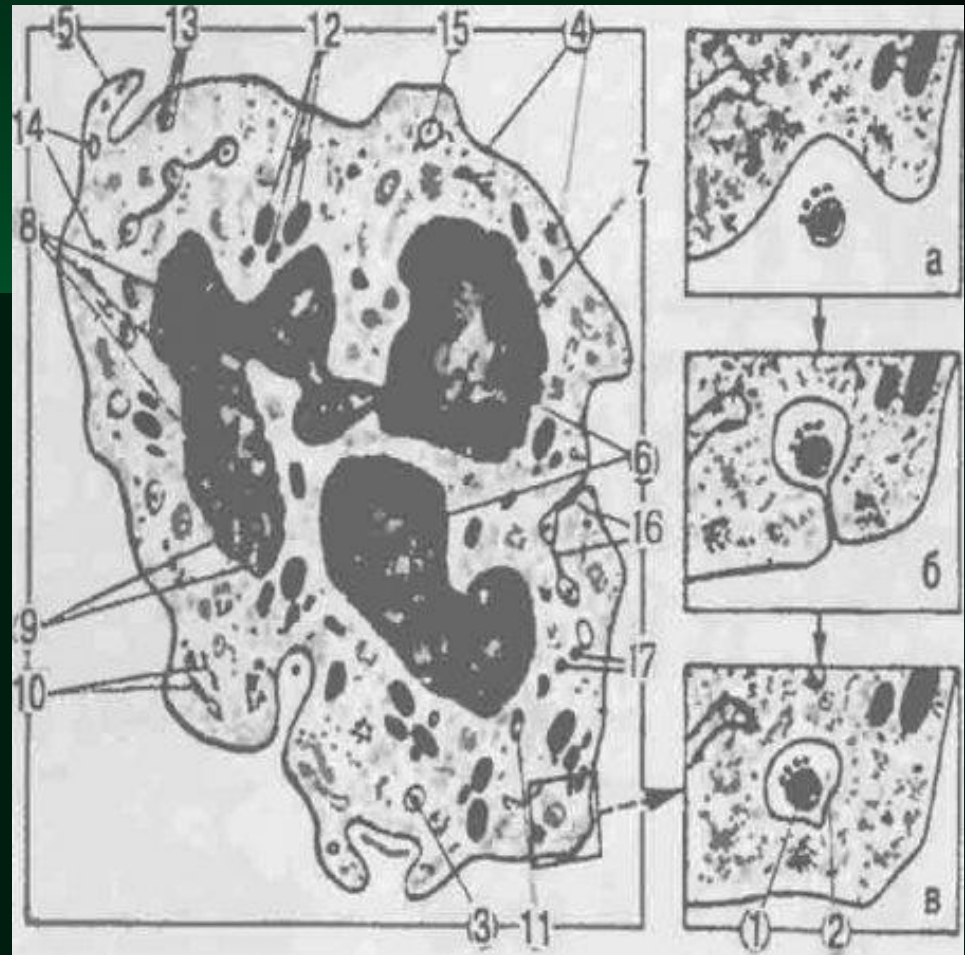


Механизм

- Инвагинацию мембраны и формирование фагосомы обеспечивают сокращение актиновых волокон и изменения коллоидов.
- Вследствие сокращения актиновых волокон и изменения вязкости цитоплазмы (желатинизации) частица полностью охватывается мембраной фагоцита, которая «застегивается» над частицей
- Желатинизация представляет собой процесс сшивки нитей филаментов актиногелином



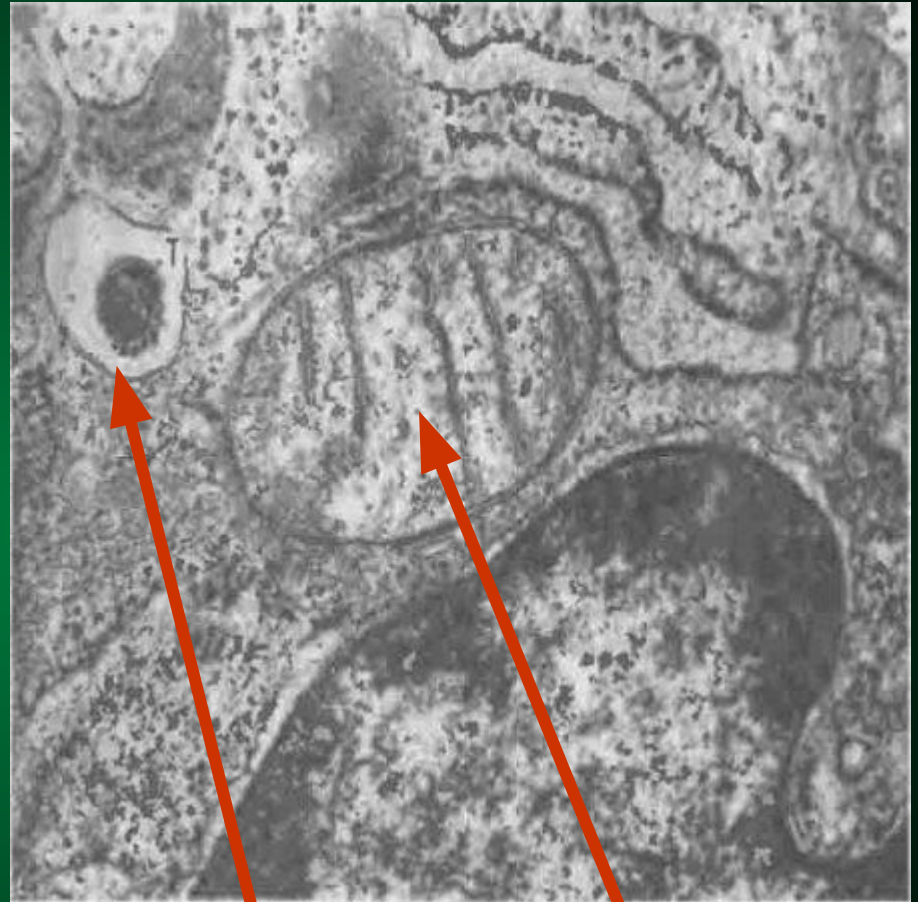
Фагоцитоз бледной трепонемы нейтрофильным лейкоцитом. а, б, в — формирование фагосомы. 1 — бледная трепонема; 2 — мембрана фагосомы; 3 — фагосома; 4 — плазматическая мембрана; 5 — псевдоподии; 6 — ядро фагоцита; 7 — ядрышко фагоцита; 8 — хроматин ядра фагоцита; 9 — мембрана ядерной оболочки; 10 — гранулярный эндоплазматический ретикулум; 11 — митохондрия. 12 — лизосомы; 13 — рибосомы; 14 — пиноцитозные пузырьки; 15 — пищеварительная вакуоль; 16 — инвагинация плазматической мембраны при формировании фагосомы; 17 — цитоплазматические гранулы.



Фаголизосома

В этом процессе обеспечивают стыковку и слияние белки rab-семьи (GTP-связывающие молекулы), а также белки аннексинЫ.

Особую роль в процессе слияния играют белки rab-5 и rab-7.



□ СЛИЯНИЕ ФАГОСОМЫ С ЛИЗОСОМОЙ

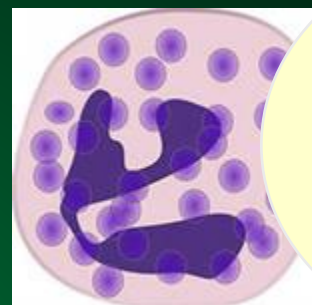
Киллинг



активация

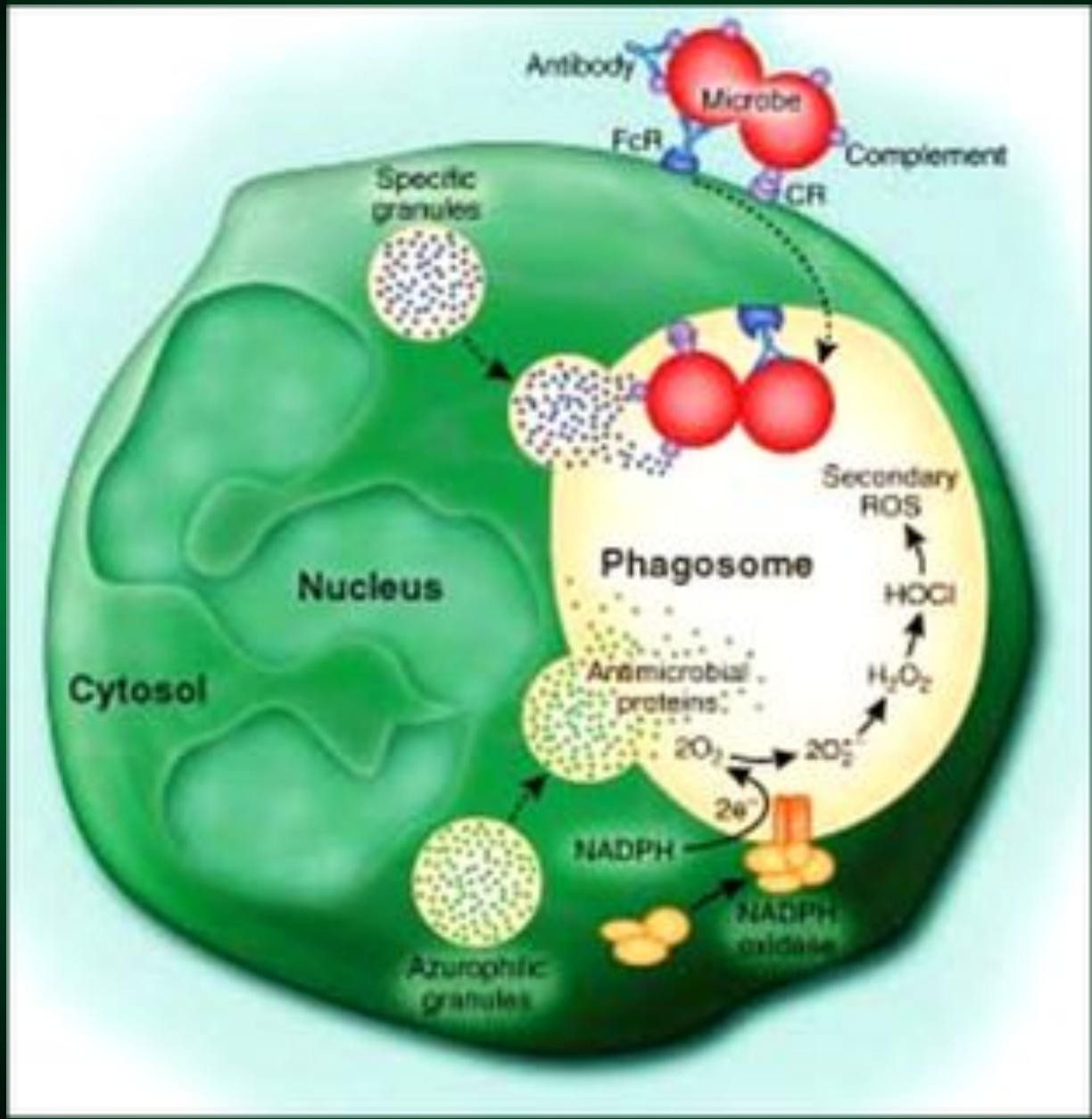
Потребление
кислорода

Потребление
глюкозы



Респираторный взрыв

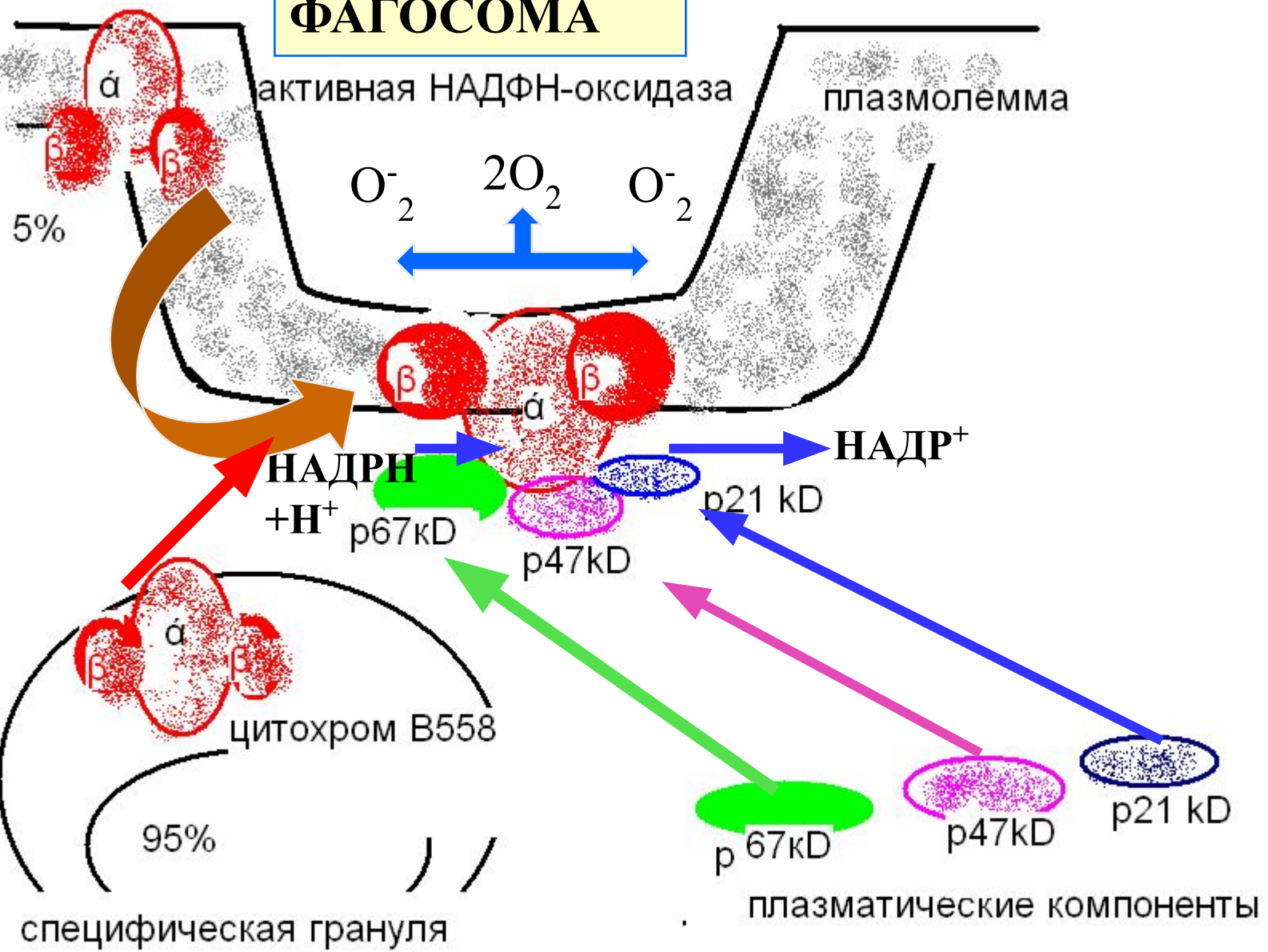
В течении нескольких секунд потребление кислорода возрастает в 10—50 раз. Результатом является образование в фагоците супероксид-анион-радикала O_2^- и оксид азота NO^\bullet



ФАГОСОМА

активная НАДФН-оксидаза

плазмолемма



НАДРН
+H⁺

НАДР⁺

цитохром B558

p 67kD

p47kD

p21 kD

плазматические компоненты

специфическая гранула

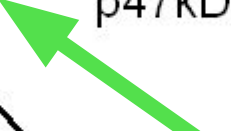
5%

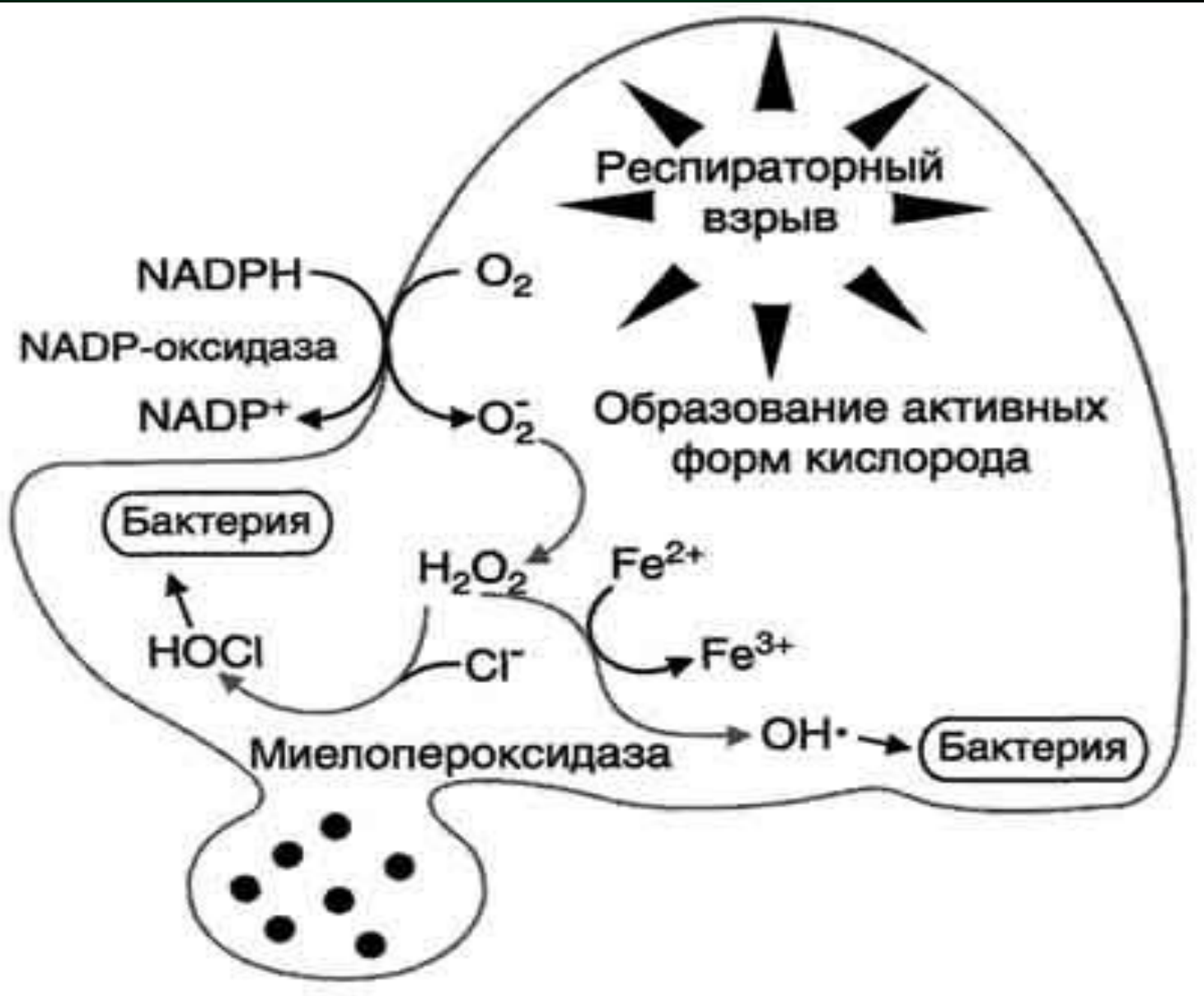
95%

O₂⁻

2O₂

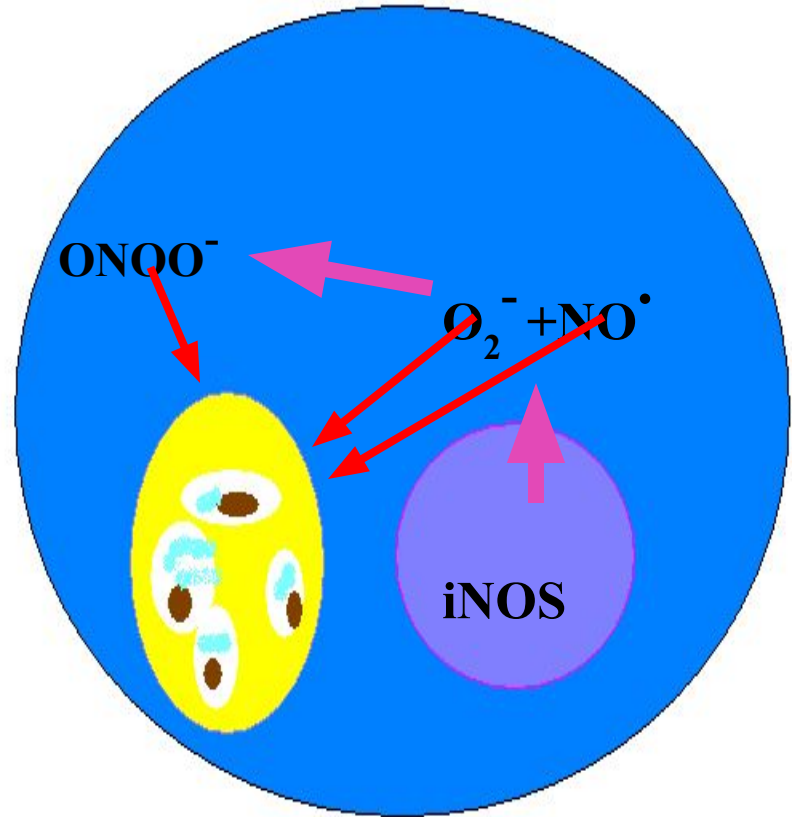
O₂⁻





Фагоцит (нейтрофил, макрофаг)

активация





Кислород зависимые бактерицидные компоненты, последствия



Бактерицидное действие

Разрушают поврежденные клеточные структуры

Регулируют транспорт веществ

Активируют клетки воспаления

Инактивируют ферменты

Усиливают адгезию и хемотаксис клеток воспаления

Индукцируют апоптоз в клетках воспаления

Усиливают образование и выделение медиаторов воспаления



Факторы вторичной
альтерации



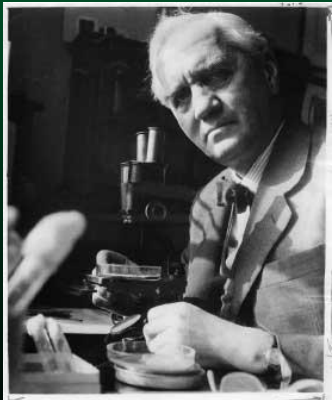
Кислород независимые бактерицидные компоненты

- Кислая среда – ограничивает размножение бактерий
- ВР1 (группа катионных белков)- лизируют бактерии

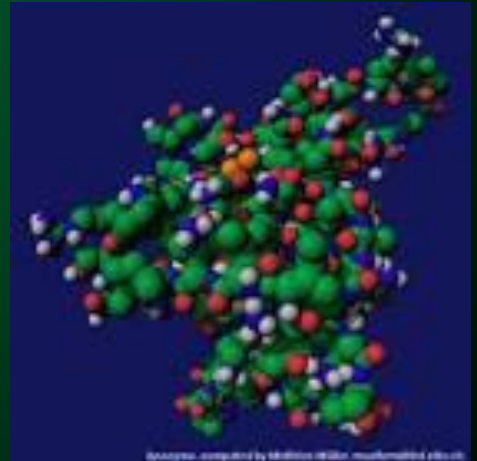


Далее

- САР-37- катионные протеазы (катепсин, азуроцидин)
- Лактоферрин –железосвязывающий белок. Тем самым, он лишает бактерий железа - необходимого для их роста и жизнедеятельности вещества.
- Лизоцим – катионный белок.



Открыл Александр
Флеминг



© 2000-2001, computed by Molecular Model, modified by J. Drenth

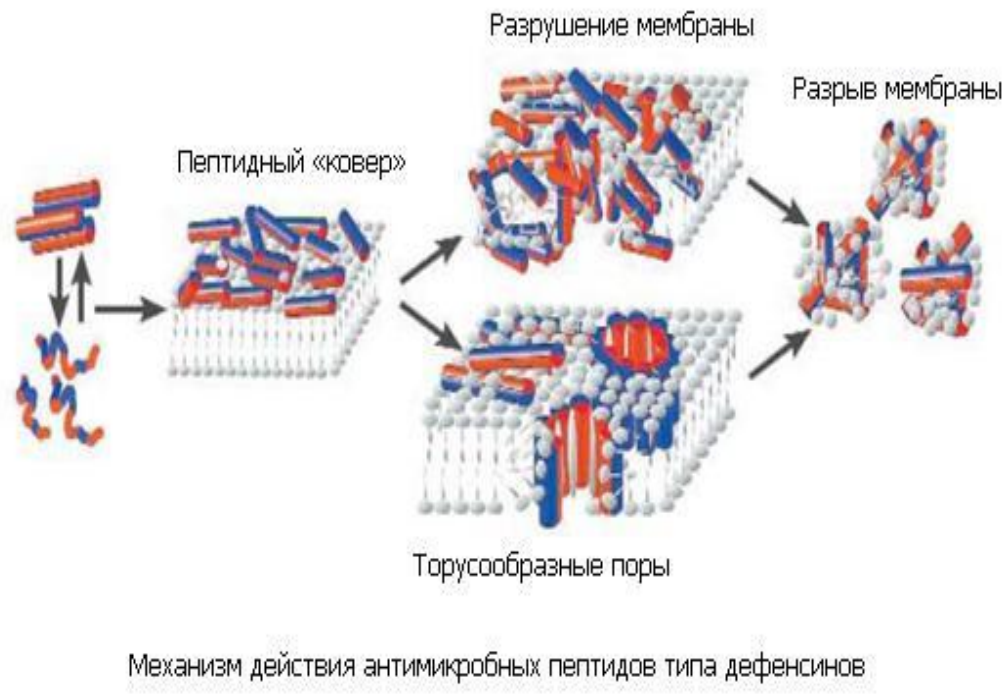
Дефенсины- семейство низкомолекулярных катионных белков (менее 4кДа)

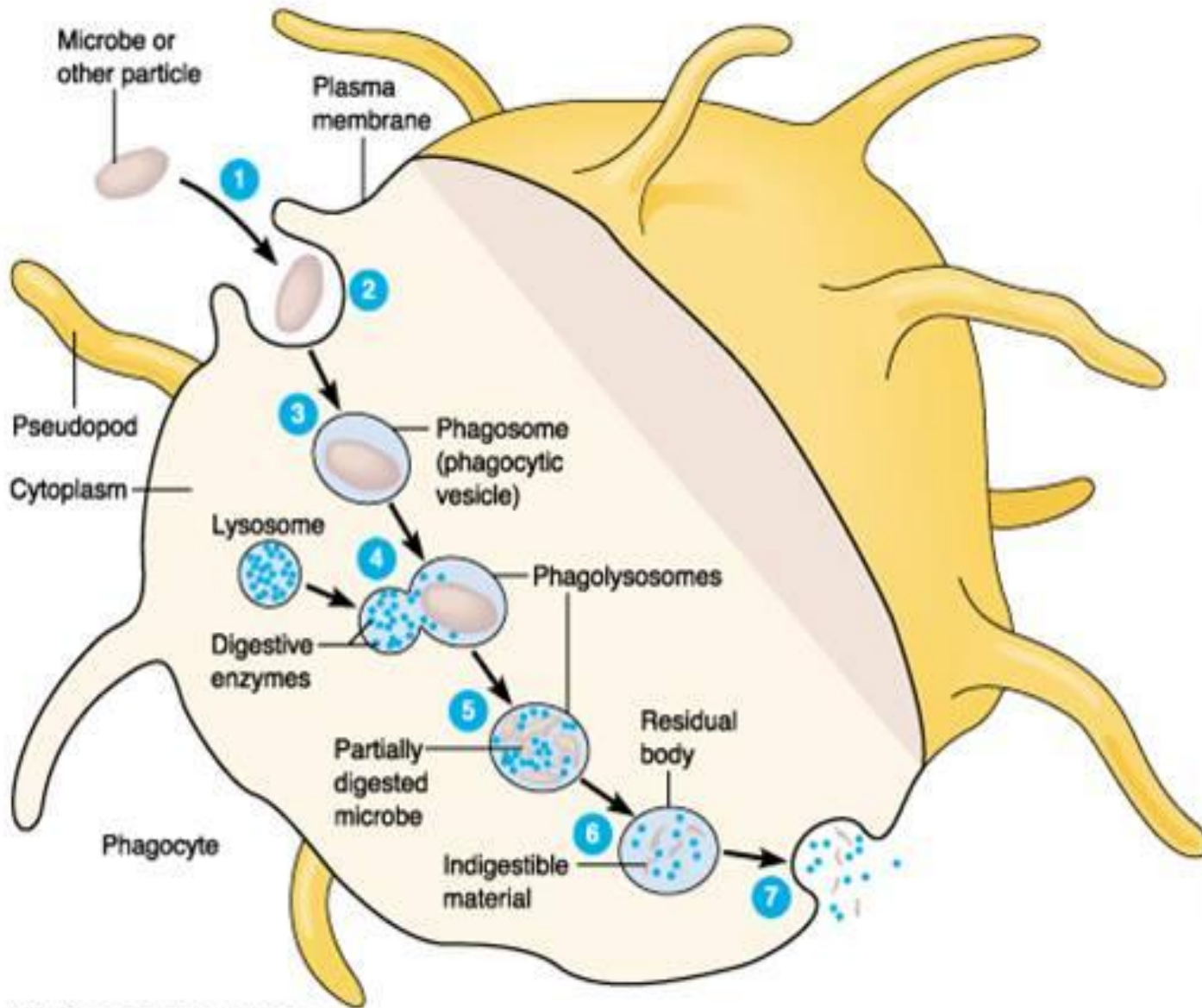


Противомикробные
электростатическим
бактериями.

свойства дефенсинов
взаимодействием с

обусловлены их
грамотрицательными





- 1 Chemotaxis and adherence of microbe to phagocyte.
- 2 Ingestion of microbe by phagocyte.
- 3 Formation of a phagosome.
- 4 Fusion of the phagosome with a lysosome to form a phagolysosome.
- 5 Digestion of ingested microbe by enzymes.
- 6 Formation of residual body containing indigestible material.
- 7 Discharge of waste materials.

(a) Phases of phagocytosis



Клеточные паттернраспознающие молекулы(рецепторы)

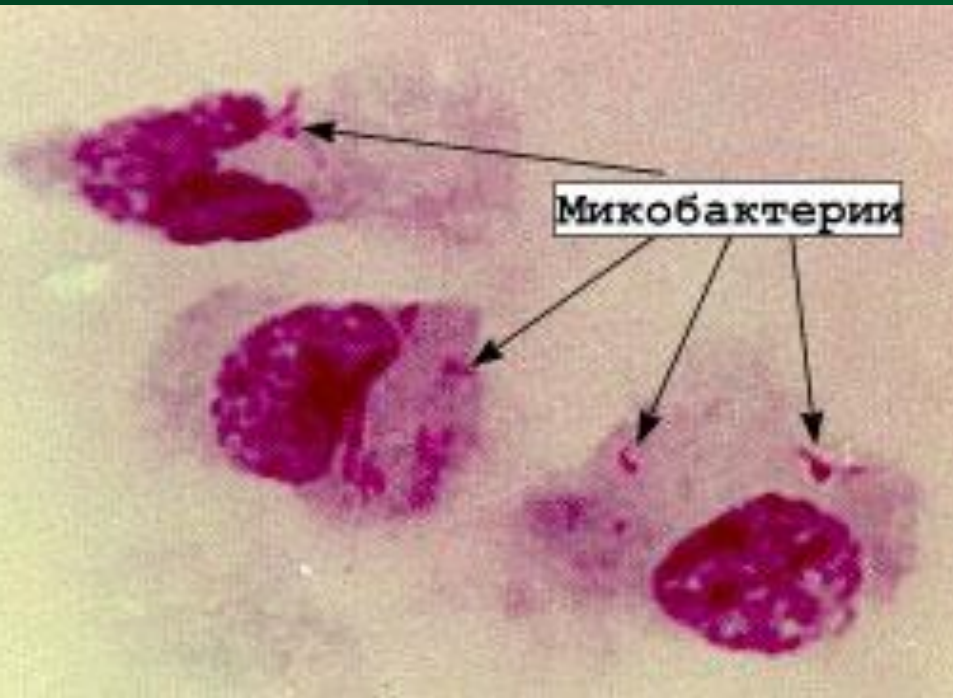


Завершённость фагоцитарных реакций.

- Фагоцитоз может быть завершённым, завершающимся гибелью захваченного микроба, и незавершённым, при котором микробы не погибают. Примером незавершённого фагоцитоза является фагоцитоз гонококков, туберкулезных палочек и лейшманий.



Незавершенный фагоцитоз (эндоцитобиоз)





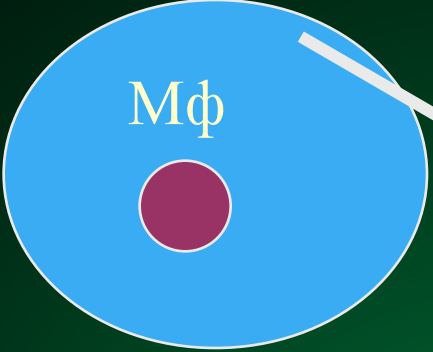


3. Стадия пролиферации

- Стимуляторами пролиферации являются факторы роста, продуцируемые макрофагами, тромбоцитами, лимфоцитами, эндотелиоцитами, фибробластами, гладкомышечными клетками.
- Ведущая роль принадлежит макрофагам







Ангиопоэтины

Гипоксия - HIF-1

Ангиогенез

Фактор роста (ФР)
фибробластов,
тромбоцитарные ФР, ФР
гепатоцитов

ФАКТОР РОСТА
ЭНДОТЕЛИЯ, ИЛ-1, TNF

Ферменты, разрушающие
внеклеточный матрикс

Контроль ангиогенеза –
ингибиторы,
трансформирующий
фактор роста



Стадии

1. Продукция АРФ
2. Соединение АРФ с рецептором
3. Активация Э.К. и выделение протеолитических ферментов
4. Разрушение базальной мембраны
5. Пролиферация Э.К.
6. Миграция Э.К.
7. Ремоделирование сосудов
8. Образование сосудистых трубок
9. Соединение и дифференцировка сосудистых петель в артериальные и венозные сосуды.
10. Созревание новых кровеносных сосудов путем пристеночного присоединения других типов клеток (гладкомышечных, перicyтов), и стабилизация сосудистой архитектуры



Ответ «острой фазы»

- Термин «острая фаза» впервые был использован О.Т. Avery в 1941 г. для обозначения изменений в сыворотке крови больных с инфекционными заболеваниями.
- Комплекс последовательных реакций, возникших в ответ на инфекционные возбудители, физические и химические повреждающие воздействия или опухолевый процесс, называют ответом острой фазы (ООФ).



Повреждающие факторы:

- хирургическая операция
- ожог
- бактериальная инфекция
- рост и развитие опухоли
- химические агенты
- другие

Местная реакция:

- изменение просвета кровеносных сосудов
- агрегация тромбоцитов и образование тромба
- аккумуляция нейтрофилов и макрофагов
- высвобождение протеаз и других лизосомальных ферментов
- образование кининов, простагландинов и других медиаторов

Общая реакция:

- боль
- ↑ температура
- лейкоцитоз
- ↓ Fe и Zn в сыворотке
- ↑ секреции гормонов
- ↑ синтеза белков ОФ



Острая фаза воспаления

ИСХОД

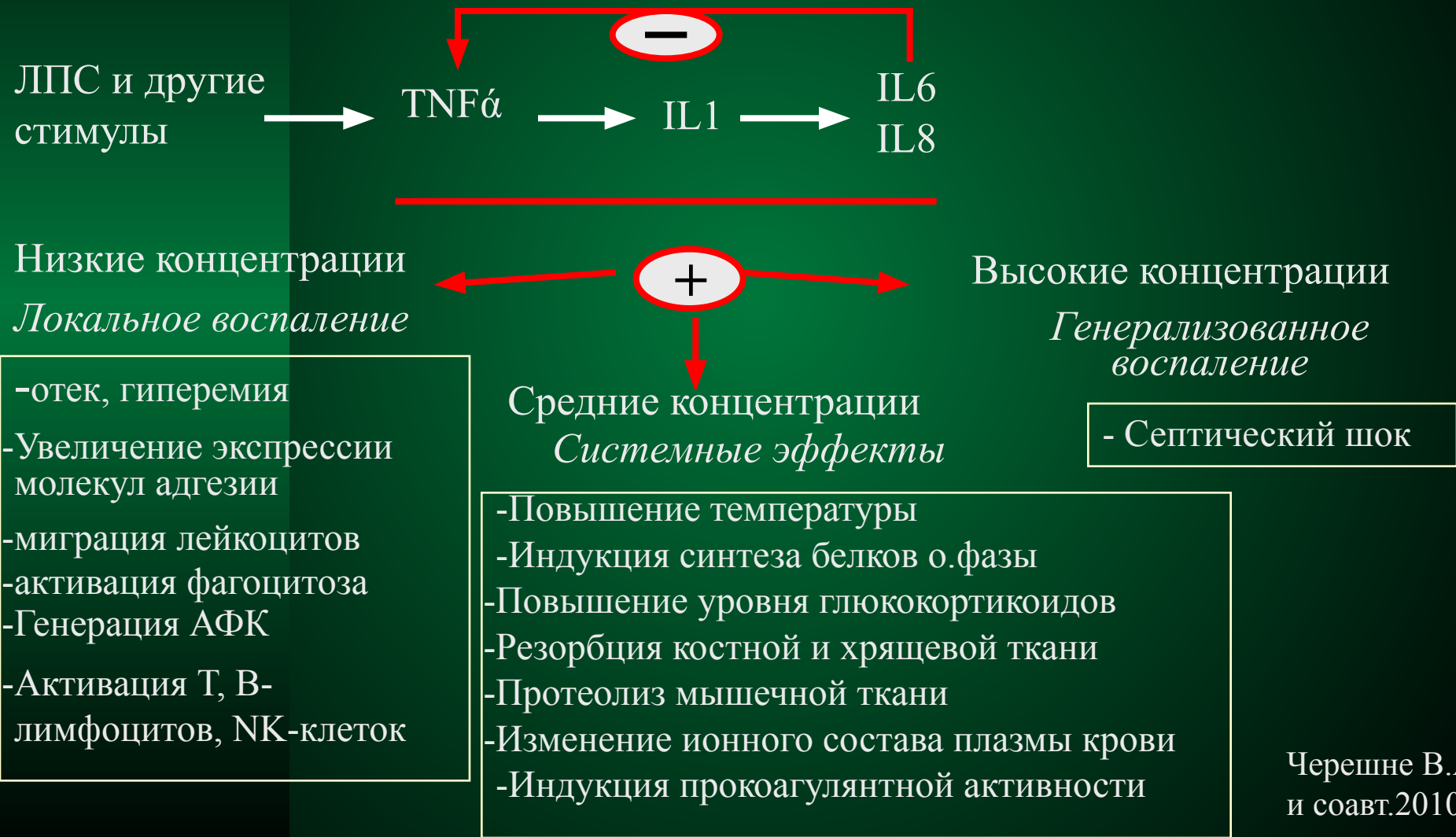
Повреждение и некроз клеток

Репаративные процессы



Провоспалительные цитокины

Каскад провоспалительных цитокинов





Противовоспалительные цитокины

ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ТФРβ.

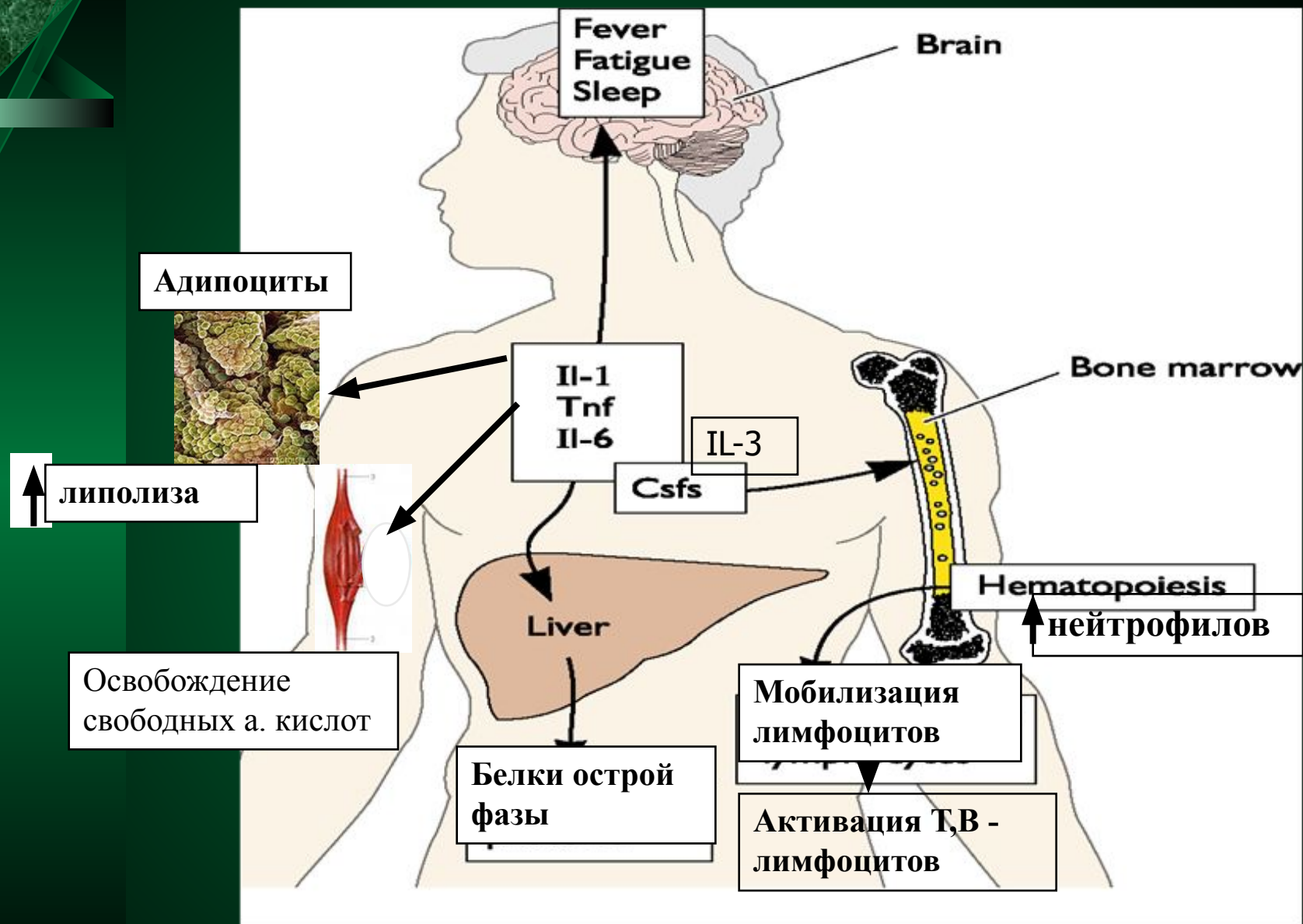
подавляют транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, блокируя их синтез

индуцируют синтез рецепторных антагонистов провоспалительных ИЛ

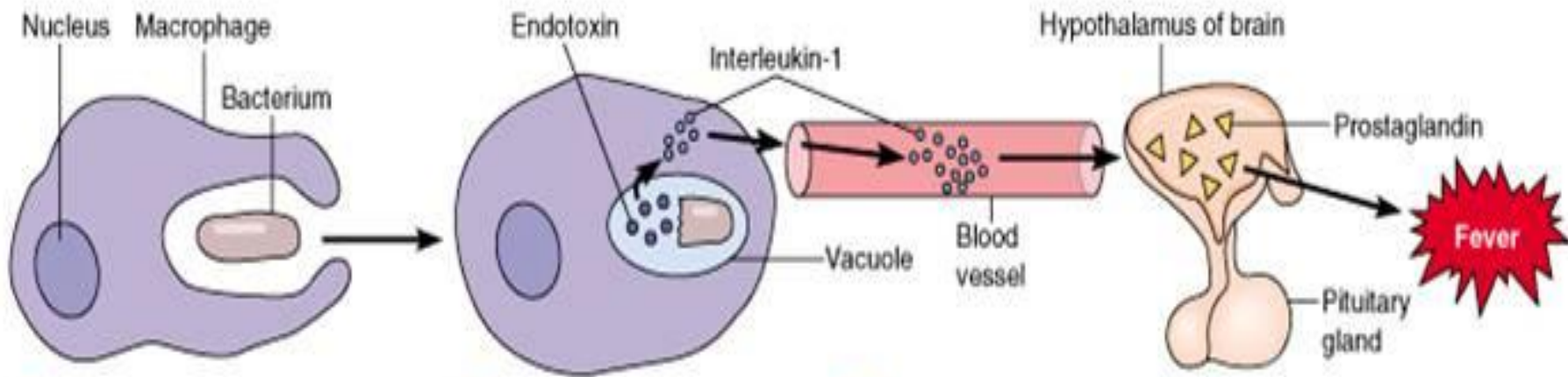
снижают плотность провоспалительных рецепторов на клетках

подавляют продукцию ПГЕ₂, кислородных радикалов респираторный взрыв

подавляют пролиферативную и функциональную активность лимфоцитов и НК-клеток.



Общая реакция организма



1 A macrophage ingests a gram-negative bacterium

2 The bacterium is degraded in a vacuole, releasing endotoxins that induce the macrophage to produce interleukin-1 (IL-1)

3 IL-1 is released by the macrophage into the bloodstream, through which it travels to the hypothalamus of the brain

4 IL-1 induces the hypothalamus to produce prostaglandins, which reset the body's "thermostat" to a higher temperature, producing fever

