



РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

М.Р. Карпова

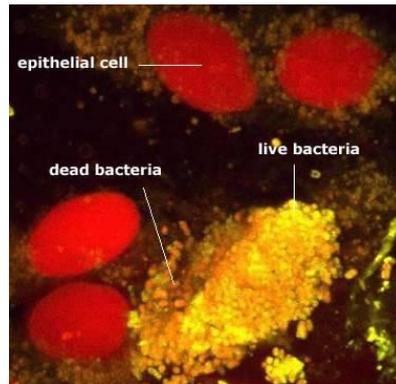
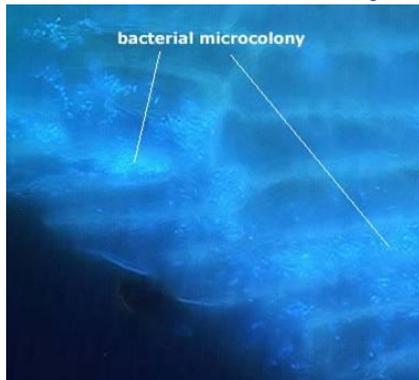
Понятие о резистентности организма

- Защита организма от антигенов (поддержание гомеостаза):
 - факторы неспецифической **резистентности**;
 - специфические факторы **иммунитета**.

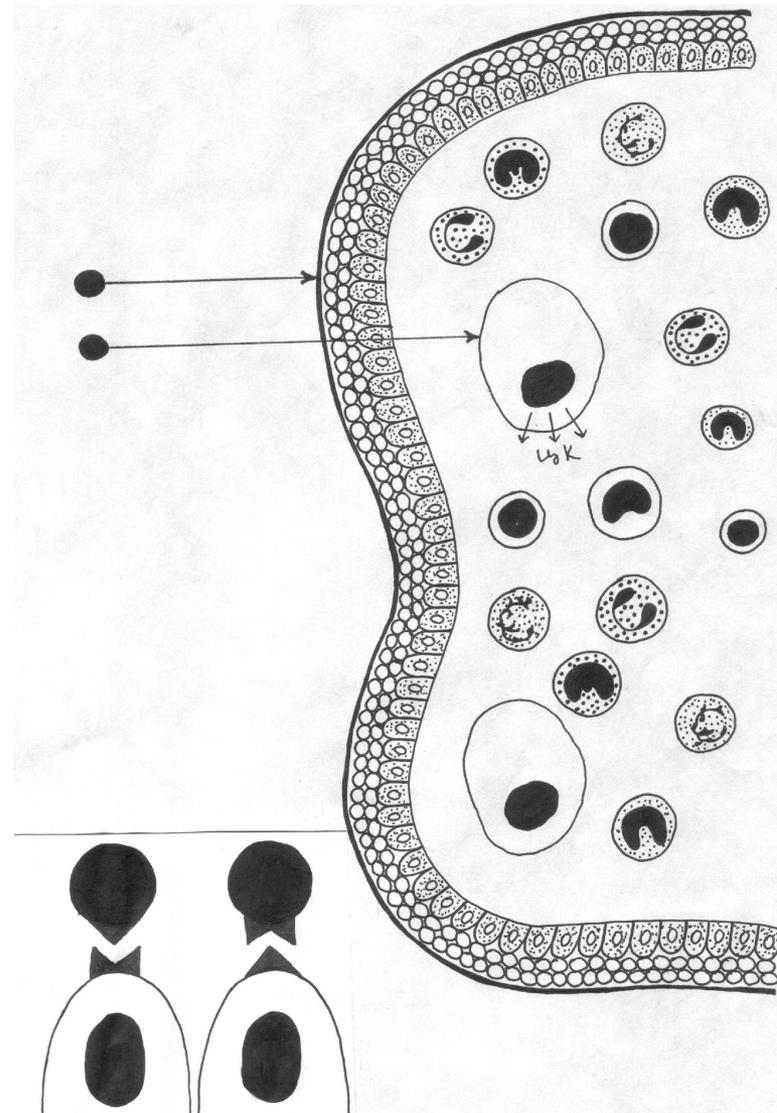
Факторы резистентности

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

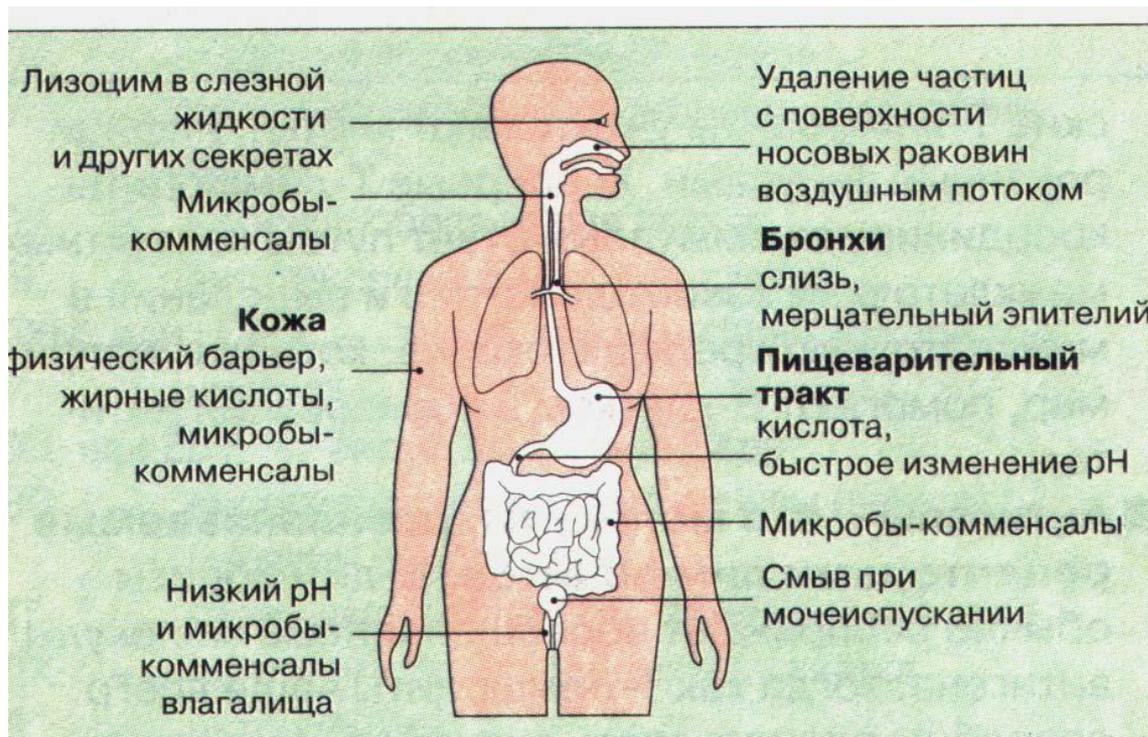
Нормальная микрофлора



- **Антагонизм к патогенам:**
 - конкуренция за питательные вещества,
 - изменение pH среды,
 - продукция бактериоцинов.
- **Колонизационная резистентность.**
- Созревание и поддержание функциональной активности **иммунной системы.**



Кожа и слизистые оболочки



Слизистые оболочки:

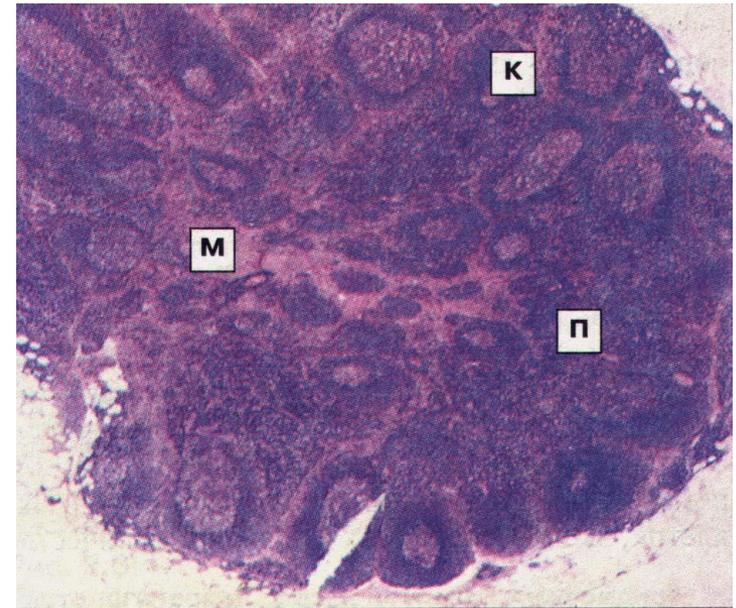
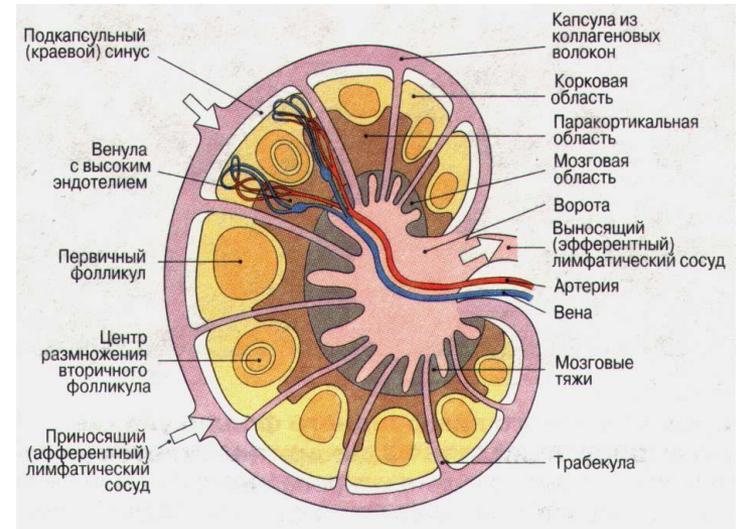
- **кожного типа** – полости рта, глотки, пищевода, мочевыводящих путей, влагалища;
- **кишечного типа** – просветы желудка, кишечника, воздухоносных путей, матки и маточных труб.

Лимфатические

узлы

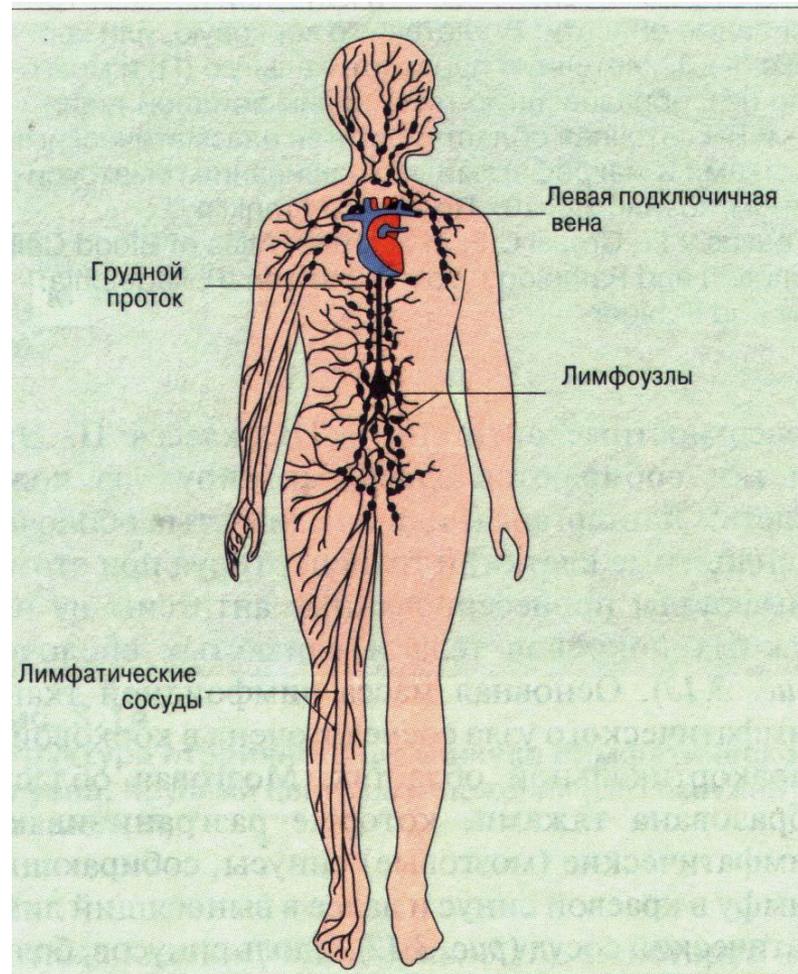
Лимфоузел:

- В-клеточная корковая область (**кортекс**),
- Т-клеточная (**паракортикальная**) область,
- центральная «**МОЗГОВАЯ**» область (содержит Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги).



Лимфатическая система

- Лимфатические узлы – **барьер** проникновения возбудителя во внутреннюю среду организма.
- **Гисто-гематические барьеры**, препятствующие проникновению возбудителей и чужеродных субстратов из крови в головной мозг, репродуктивную систему, глаз.
- **Мембрана** каждой клетки – барьер для проникновения в клетку.

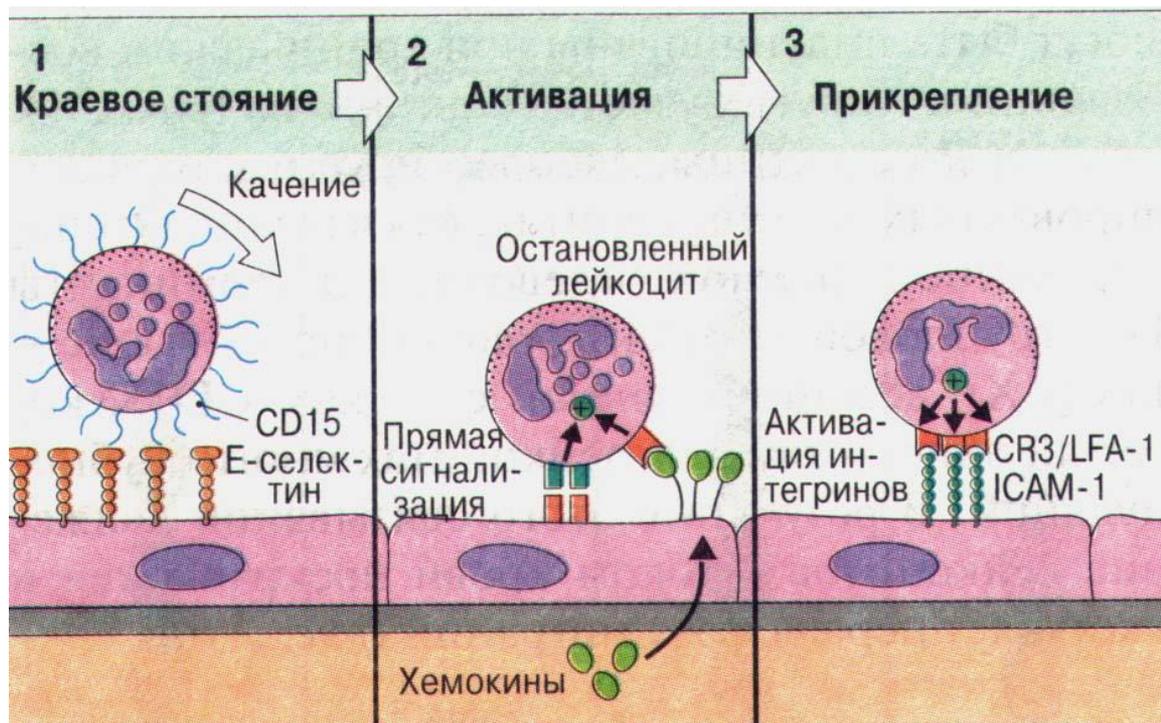


Воспаление

- *Воспаление - это реакция организма, обеспечивающая привлечение лейкоцитов и растворимых компонентов плазмы в очаги инфекции или повреждения ткани.*
- Три основные проявления:
 - увеличение кровоснабжения инфицированной области;
 - повышение проницаемости кровеносных капилляров благодаря сокращению эндотелиальных клеток;
 - усиление миграции лейкоцитов из венул в окружающие ткани в направлении воспалительного очага.

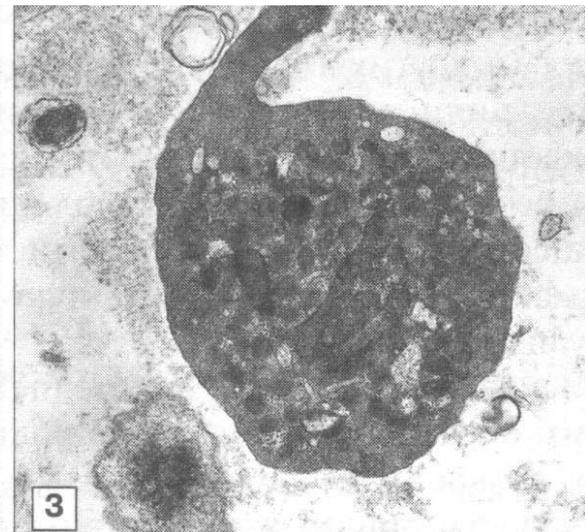
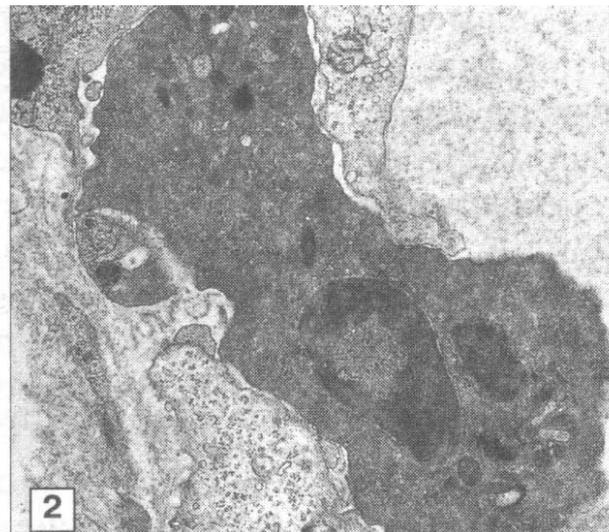
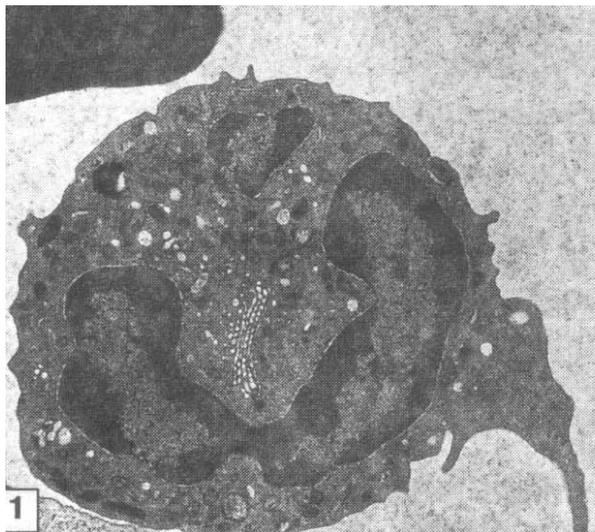
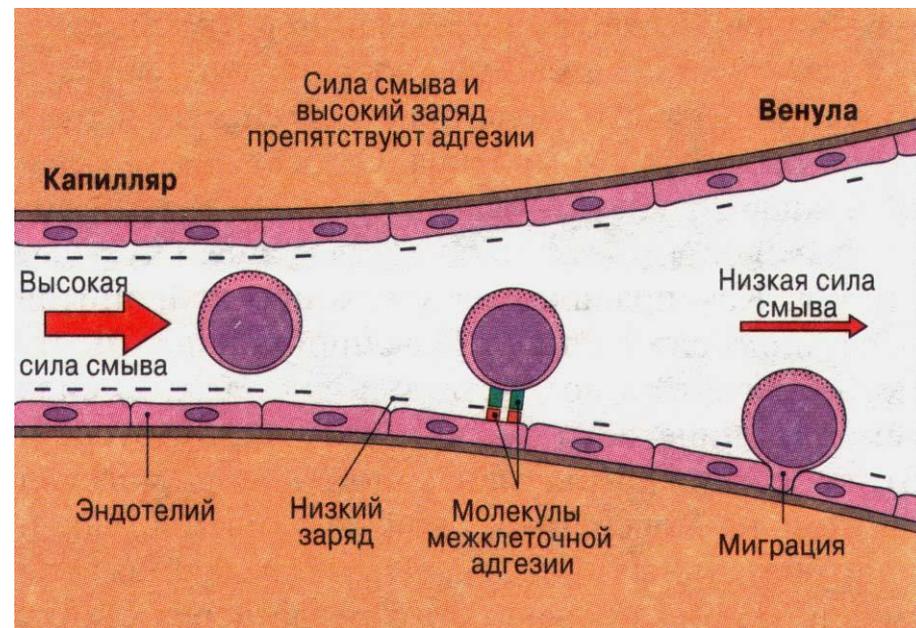
Воспаление

- **Адгезия** к сосудистому эндотелию воспаленных тканей.
- **Хемотаксис** – миграция в направлении очага инфекции под влиянием химического притяжения.
- Хемотаксические молекулы (C5a) определяют направление миграции лейкоцитов.



Воспаление

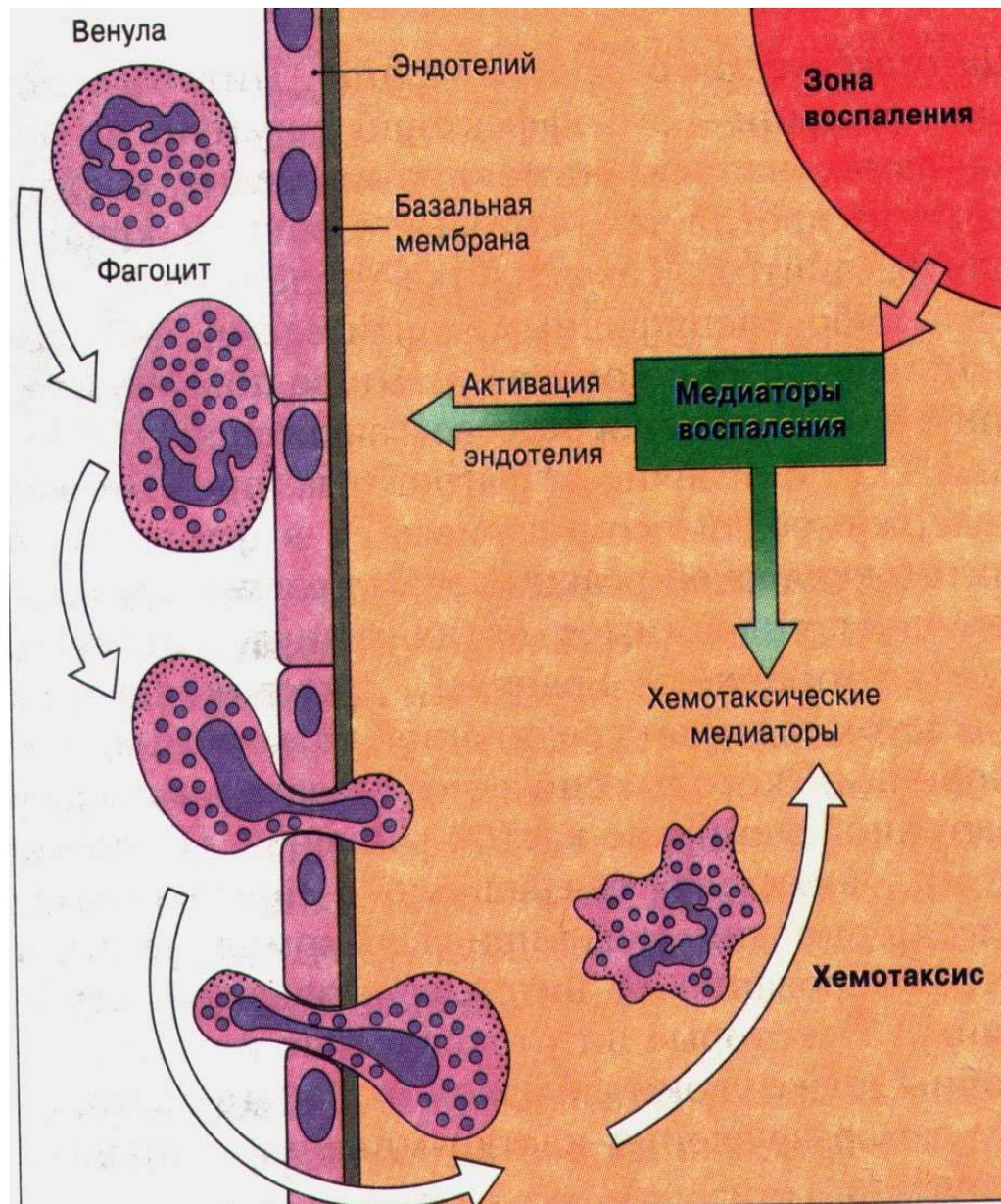
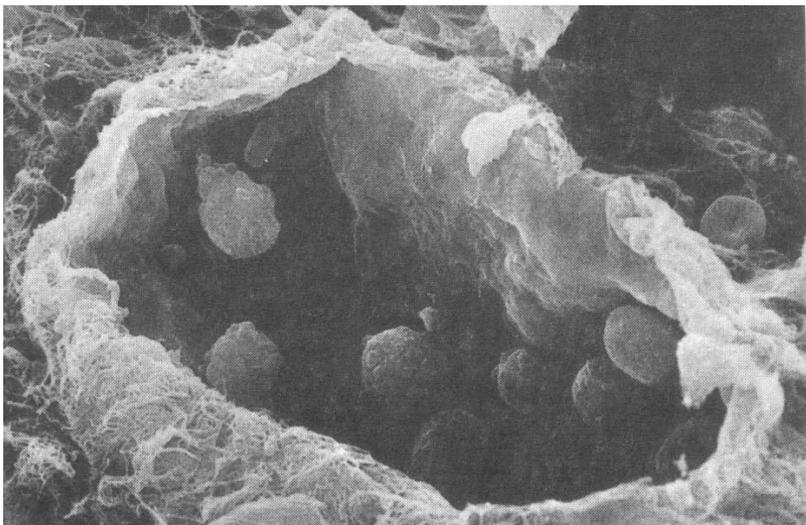
- **Диapedез.**
- Ранний период – нейтрофилы, позднее – моноциты и лимфоциты.



Медиаторы воспаления

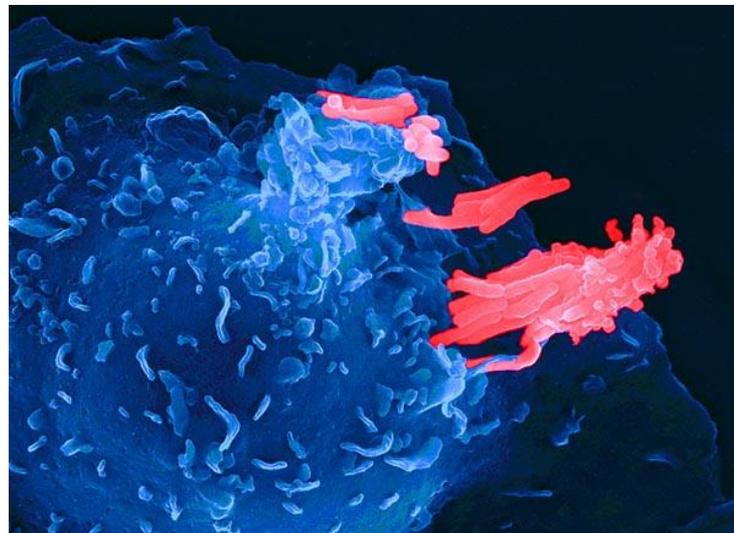
Медиатор	Происхождение	Эффекты
Гистамин	Тучные клетки, базофилы	Повышение проницаемости сосудов, сокращение гладких мышц, хемокинез
Серотонин	Тромбоциты, тучные клетки	Повышение проницаемости сосудов, сокращение гладких мышц
Хемотаксический фактор для нейтрофилов	Тучные клетки	Хемотаксис нейтрофилов
ИЛ-8	Моноциты, лимфоциты	Привлечение полиморфноядерных гранулоцитов и моноцитов
С3а	Компонент комплемента	Дегрануляция тучных клеток, сокращение гладких мышц

Воспаление

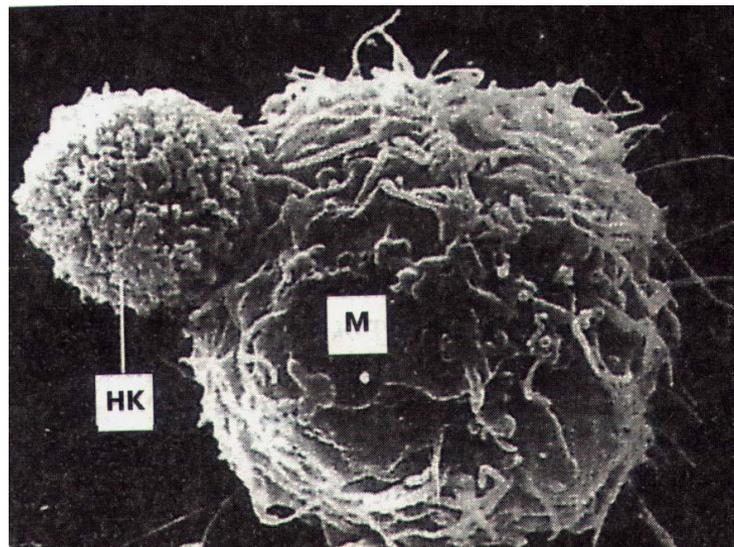


Клеточные факторы резистентности:

Фагоциты

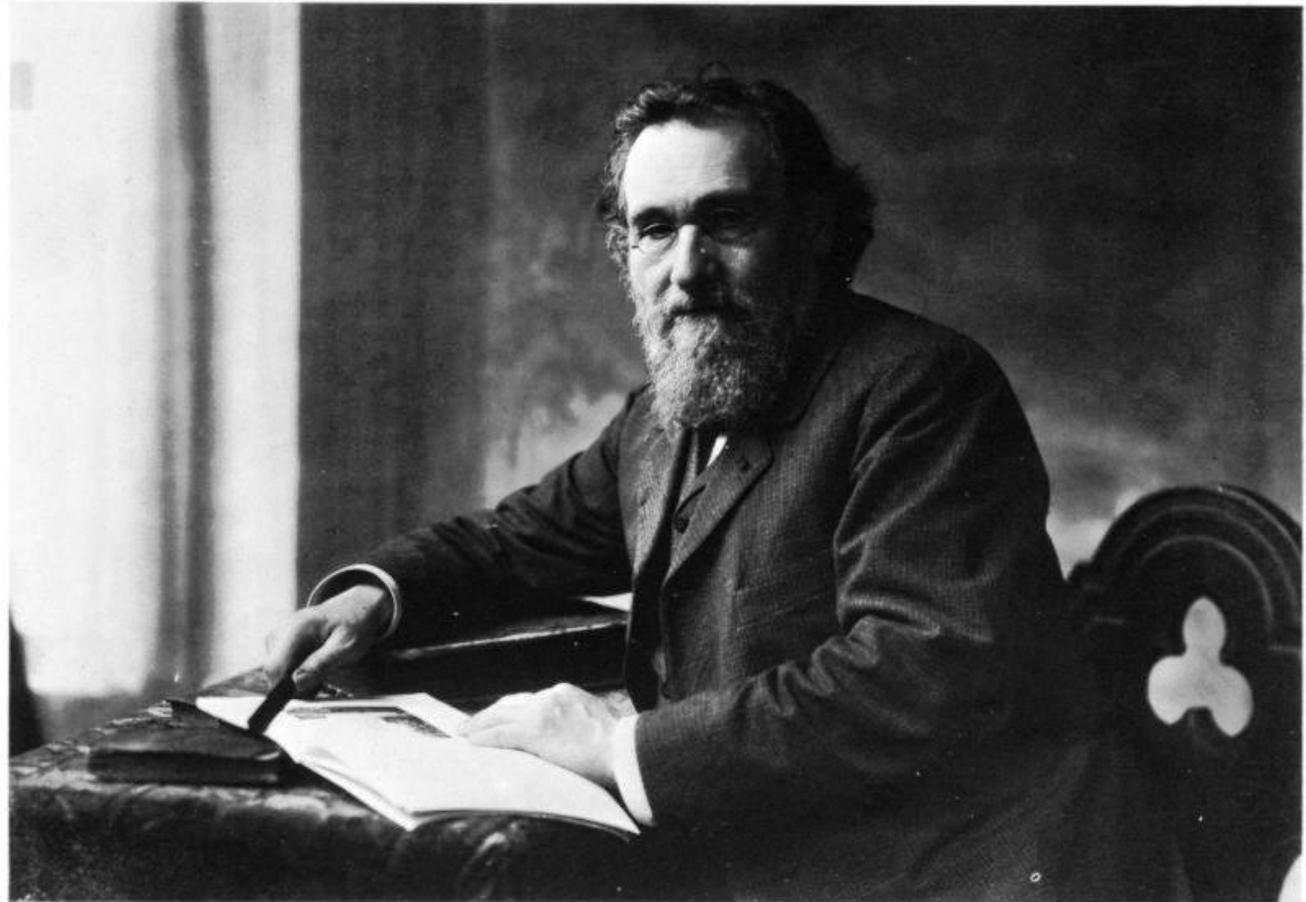


Естественные киллеры



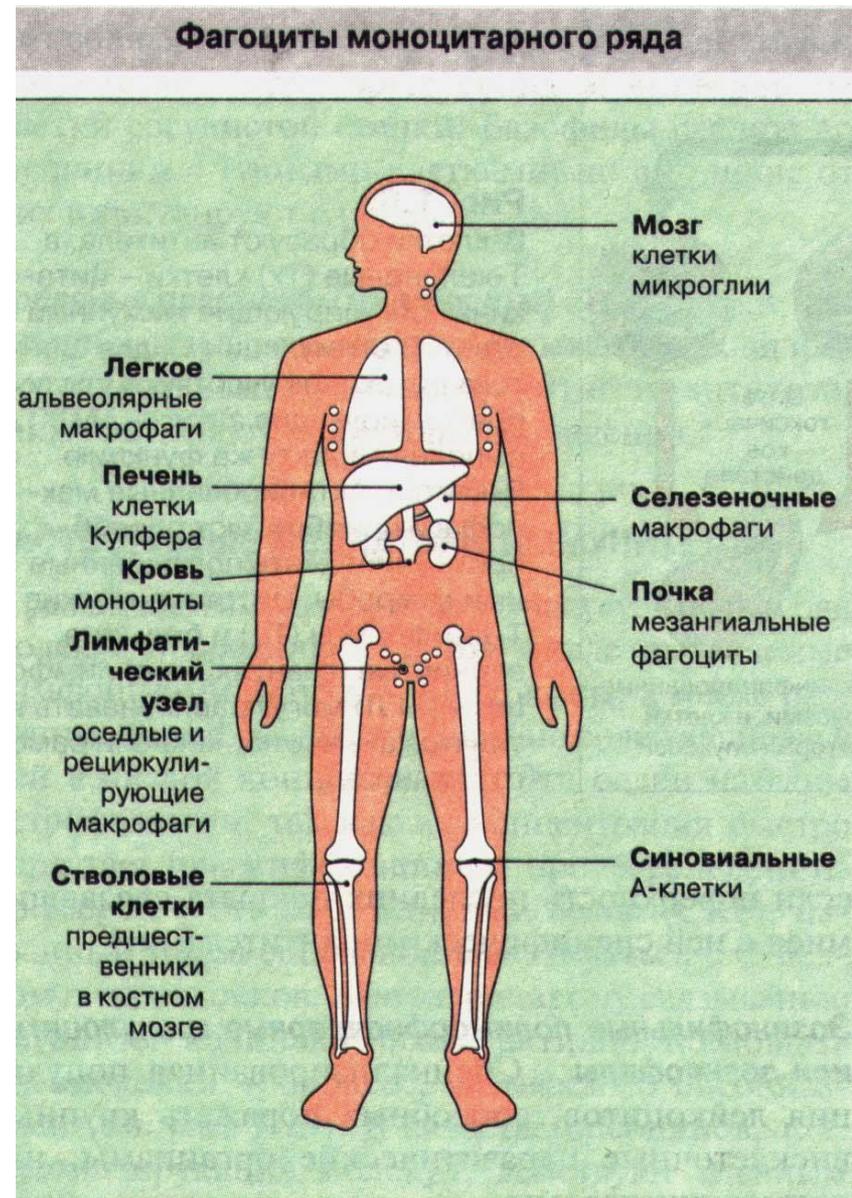
Фагоцитоз

- **Фагоцитоз** (от греч. *phagos* – пожираю, *cytos* – клетка) открыт и изучен **И.И. Мечниковым**.
- **1908** г. И. И. Мечникову и П. Эрлиху присудили **Нобелевскую премию** за исследования по иммунитету.



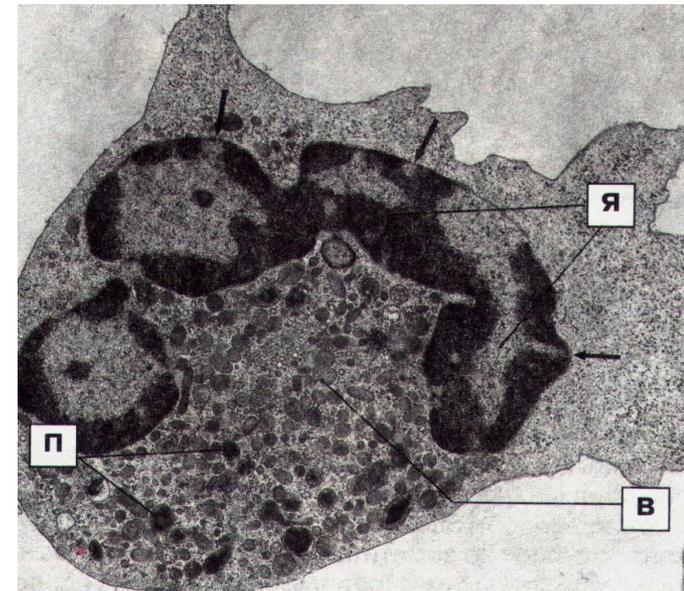
Фагоциты

- нейтрофилы и эозинофилы крови,
- моноциты крови,
- тканевые макрофаги (альвеолярные, перитонеальные и др.),
- клетки Лангерганса (белые отростчатые эпидермоциты) и Гренштайна (эпидермоциты кожи),
- клетки Купфера (звездчатые ретикулоэндотелиоциты),
- эпителиоидные клетки и др.



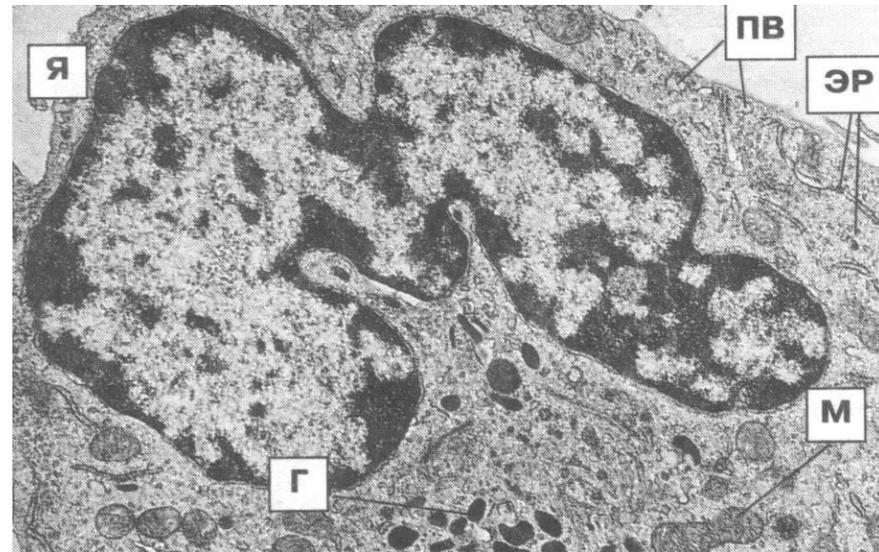
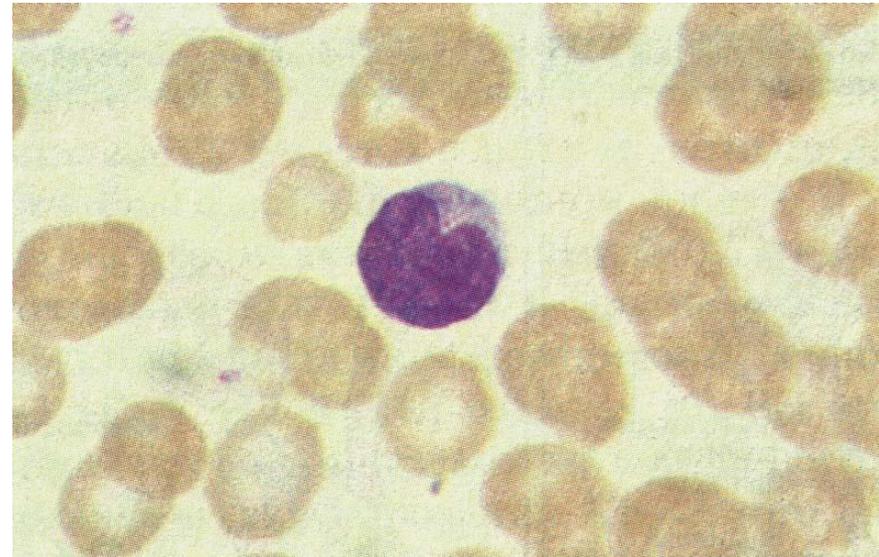
Нейтрофилы

- Нейтрофилы обладают гранулами двух типов:
 - **первичные (азурофильные) гранулы** – лизосомы, содержащие кислые гидролазы, миелопероксидазу и мурамидазу (лизоцим);
 - **вторичные (специфические) гранулы** содержат лизоцим, лактоферрин, антибиотические белки – дефензины, белок, индуцирующий проницаемость бактериальных клеток.
- **Хемоаттрактанты:** ЛПС, фракции комплемента, ИЛ1, ИЛ8 и др.



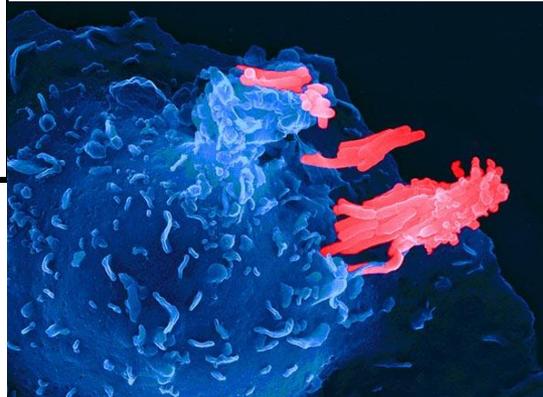
Мононуклеарные фагоциты:

- **Макрофаги** –
устранение
корпускулярных
антигенов;
- **Антиген-
презентирующие
клетки (АПК)** –
поглощение,
процессинг и
представление
антигенов Т-клеткам.

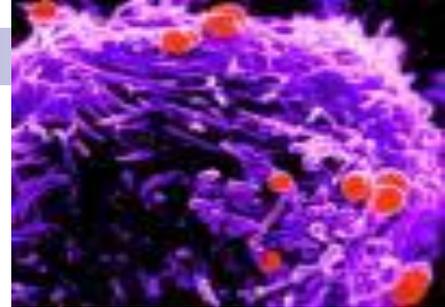


Фагоциты

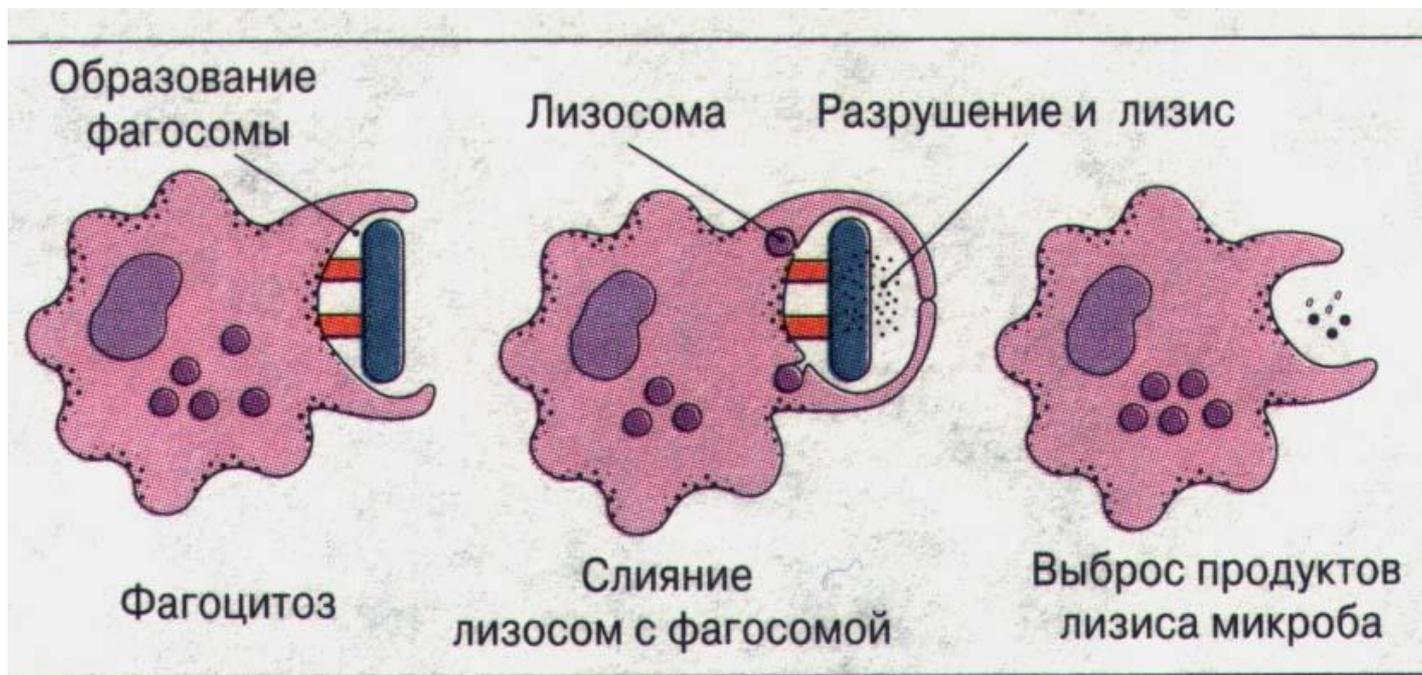
Свойства	Нейтрофилы	Моноциты
Содержание в периферической крови	от 60 до 70%	от 1 до 6%
Полупериод циркуляции в крови	6,5 ч	22 ч
Степень зрелости	зрелые	созревают в тканевые макрофаги

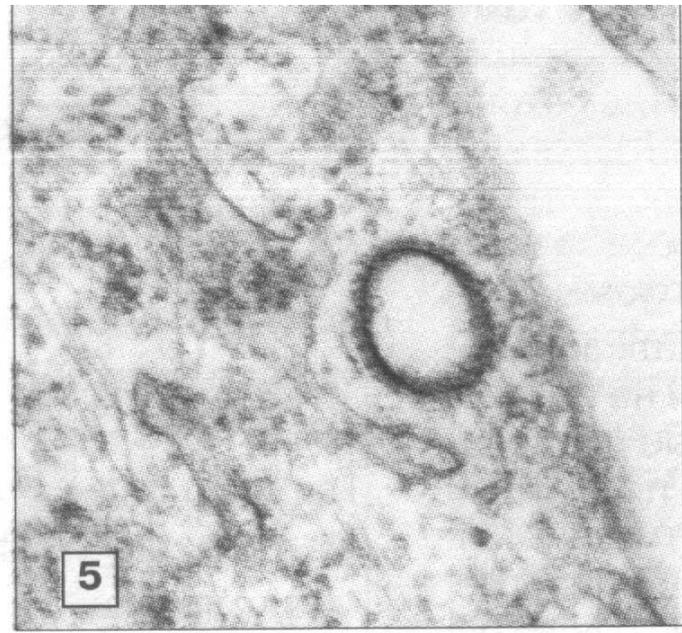
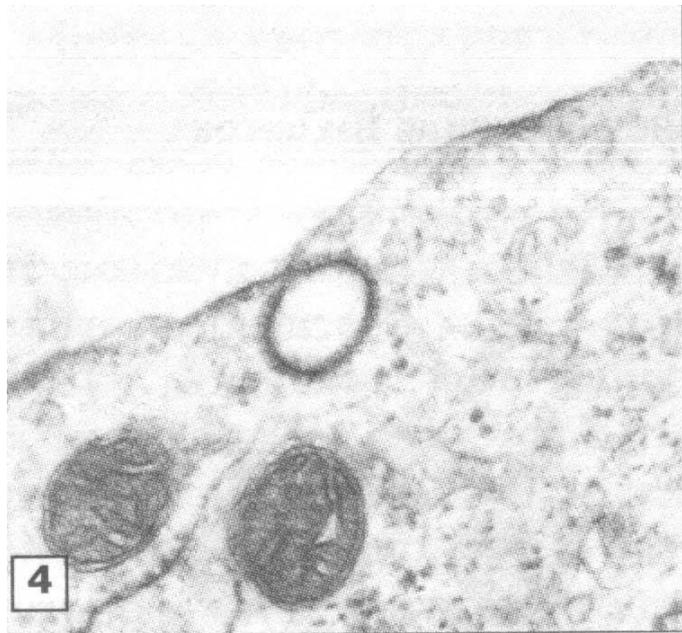
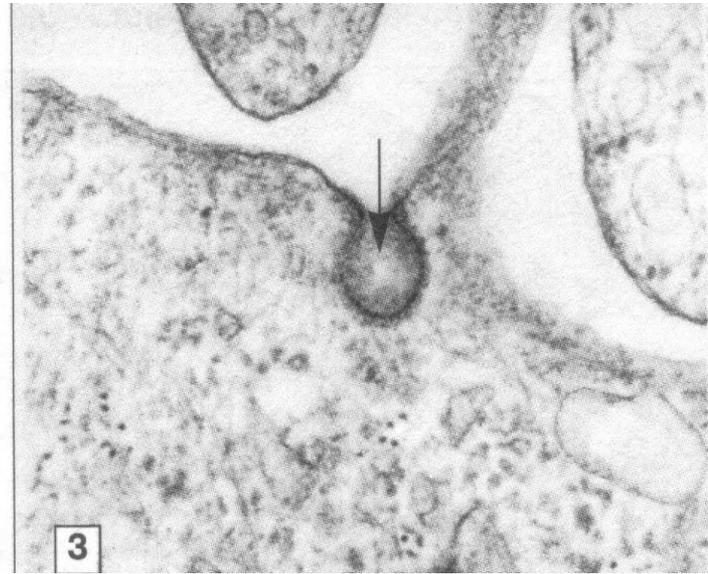
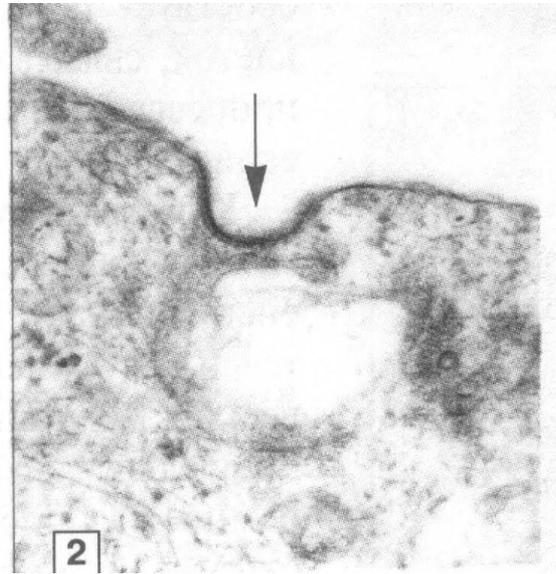
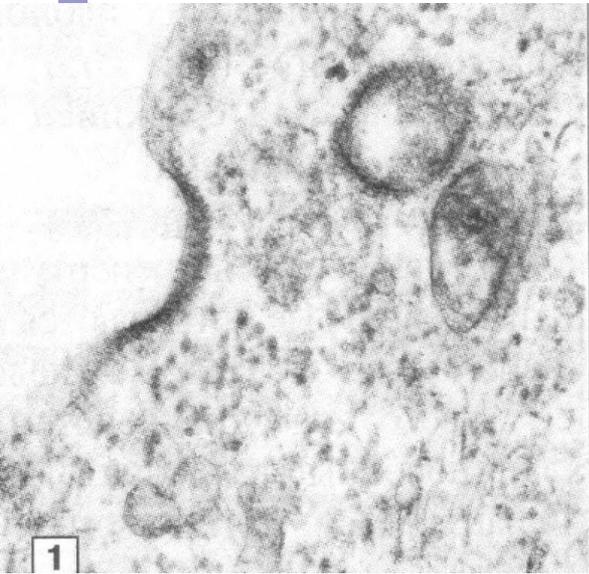


Стадии фагоцитоза:



- **хемотаксис**;
- **адсорбция** поглощаемого вещества на поверхности фагоцита;
- **поглощение** вещества путем инвагинации клеточной мембраны с образованием в цитоплазме **фагосомы**;
- слияние фагосомы с лизосомой клетки с образованием **фаголизосомы**;
- **переваривание** вещества в фагосоме с помощью ферментов.





Механизмы микробицидности фагоцитов

■ Кислород зависимые механизмы:

- «Респираторный взрыв» – усиление потребления кислорода и глюкозы с одновременным выбросом нестабильных продуктов восстановления кислорода: пероксида водорода H_2O_2 , супероксиданионов O_2^- , гидроксильных радикалов OH^- .

- Система миелопераксидаз.

■ Кислород независимые

- через лизоцим, лактоферрин, гидролазы.

■ Цикл оксида азота (NO^-)

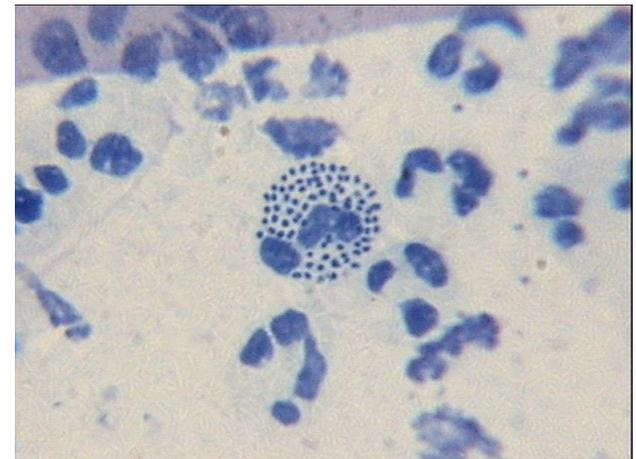
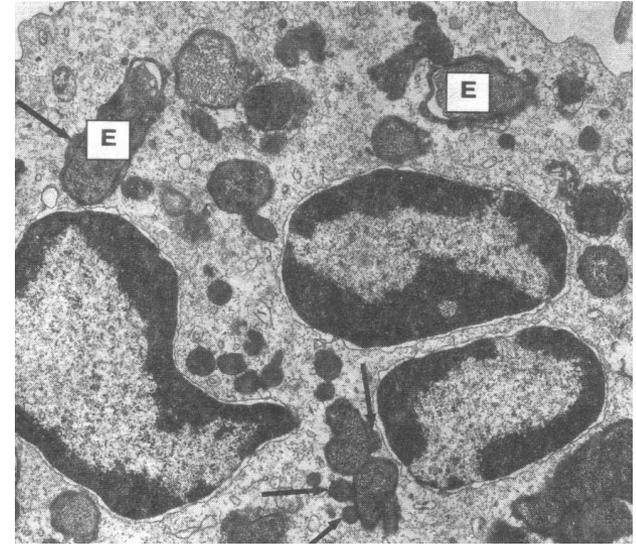
- промежуточный продукт превращения L-аргинина, токсичен в отношении микробов. Это основной микробицидный фактор при макрофагальном фагоцитозе.

■ Антиоксидная защита тканей

- (каталаза, витамин С, Е, ненасыщенные жирные кислоты).

Виды фагоцитоза

- **Завершенный фагоцитоз,**
- **незавершенный** (гонококки, ВИЧ, вирус натуральной оспы).
- **Механизмы выживания фагоцитированных микроорганизмов:**
 - препятствие слияния лизосом с фагосомами (токсоплазмы, микобактерии туберкулеза);
 - устойчивость к действию лизосомных ферментов (гонококки, стафилококки, стрептококки группы А и др.);
 - покидают фагосому, избегая действия микробицидных факторов (риккетсии и др.).

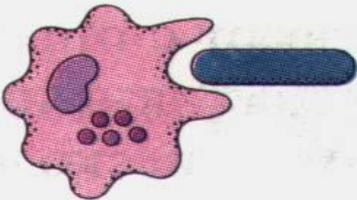
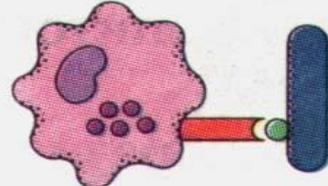
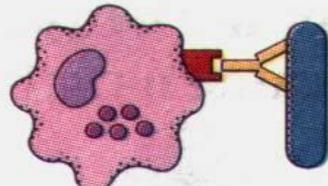
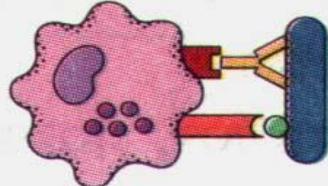


Функции фагоцитов:

- защитная;
- представляющая;
- секреторная (**ИЛ-1**, простагландины, лейкотриены, циклические нуклеотиды, кислородные радикалы, компоненты комплемента, лизоцим, интерферон).

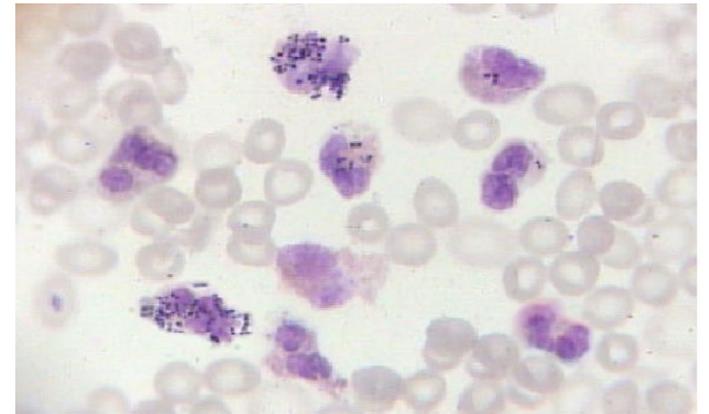
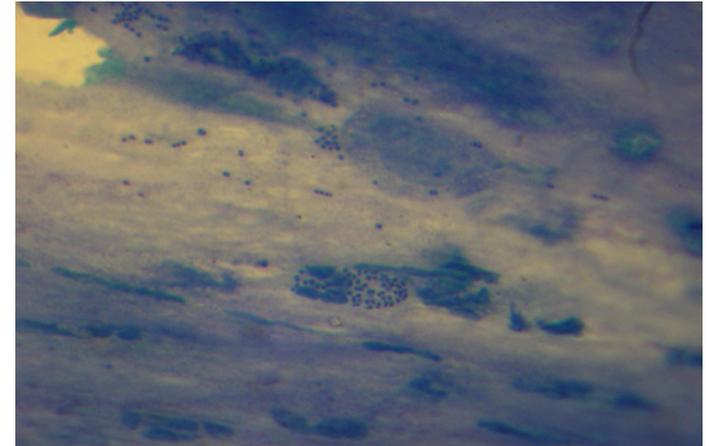
Фагоциты участвуют как в **неспецифических механизмах**, так и в **специфических**.

Опсонизация

Фагоцит	Опсонин	Связывание
1 	-	±
2 	Комплемент C3b	++
3 	Антитело	++
4 	Антитело и комплемент, компонент C3b	++++

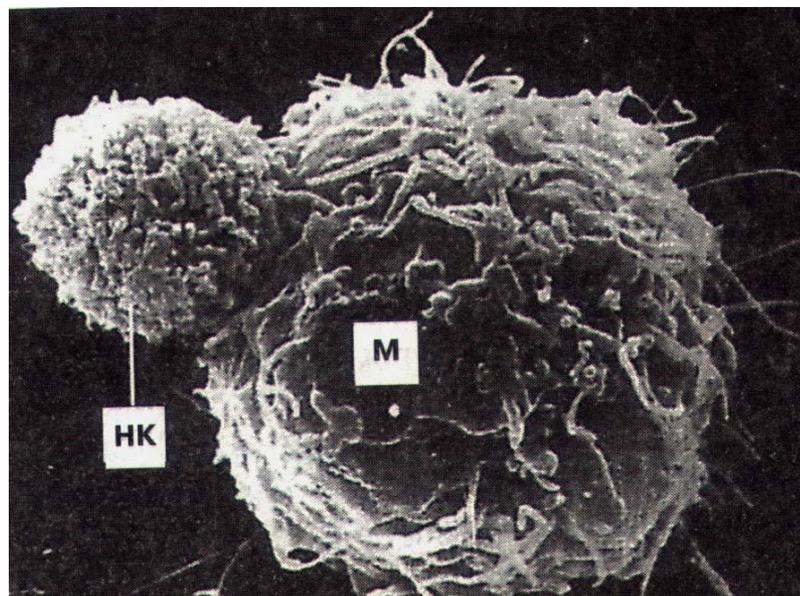
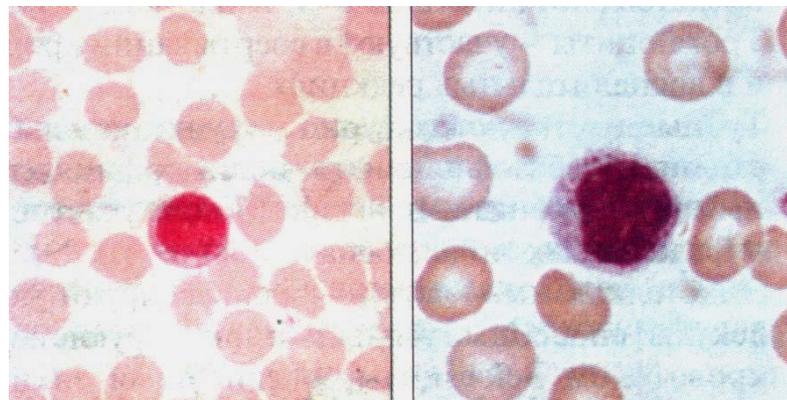
Методы изучения фагоцитарной активности клеток

- **Фагоцитарные показатели** оценивают по числу бактерий, поглощенных или переваренных одним фагоцитом в единицу времени.
- **Опсоно-фагоцитарный индекс** – отношение фагоцитарных показателей, полученных с сывороткой, содержащей опсонины, и контролем.

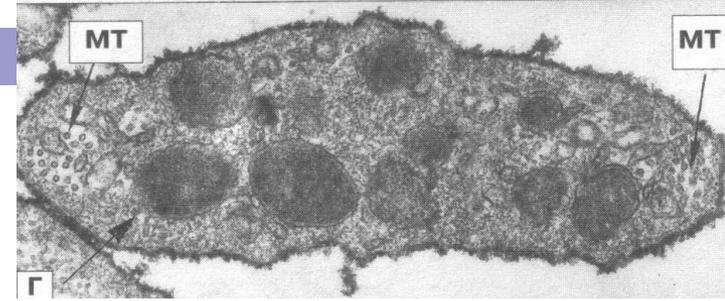


Естественные киллеры

- **Нормальные (естественные) киллеры (ЕК)** – большие гранулосодержащие лимфоциты (до **15%** лимфоцитов крови человека).
- **Функции:**
 - естественная цитотоксичность к клеткам-«мишеням»;
 - противоопухолевый «надзор»;
 - противовирусная и
 - противопаразитарная активность.



Тромбоциты



- **Тромбоциты** образуются из мегакариоцитов, пролиферацию которых усиливает **ИЛ-11**.
- Тромбоциты имеют на своей поверхности рецепторы для **IgG** и **IgE**, компонентов комплемента (**C1** и **C3**), а также антигены гистосовместимости I класса.
- Тромбоциты выделяют биологически активные вещества (**гистамин, лизоцим, β -лизины, лейкоплакины, простагландины** и др.), которые участвуют в процессах иммунитета и воспаления.
- Повреждение эндотелия \rightarrow тромбоциты прилипают к субэпителиальной поверхности поврежденной сосудистой стенки \rightarrow **агрегаты** \rightarrow высвобождение серотонина и фибриногена \rightarrow повышение проницаемости капилляров \rightarrow активация комплемента и привлечение лейкоцитов.

Гуморальные факторы резистентности

- Нормальные антитела;
- КОМПЛЕМЕНТ;
- ЛИЗОЦИМ;
- интерферон;
- ЦИТОКИНЫ;
- защитные белки сыворотки крови и др.

Комплемент



- Система комплемента – *многокомпонентная самособирающаяся система белков сыворотки крови, которая играет важную роль в поддержании гомеостаза.*
- Комплемент – **20** взаимодействующих между собой белков, 9 из которых являются основными компонентами (фракциями) комплемента – **C1, C2, C3 ... C9**.
- Компоненты комплемента синтезируются в большом количестве (составляют **5-10%** всех белков крови), часть из них образуют фагоциты, часть клетки печени.

Функции комплемента

- Цитотоксическое действие;
- хемотаксическая активность;
- участие в анафилаксии;
- участие в фагоцитозе.

Механизмы активации комплемента

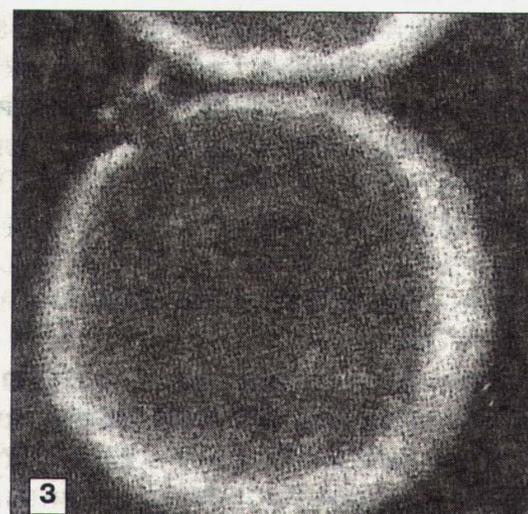
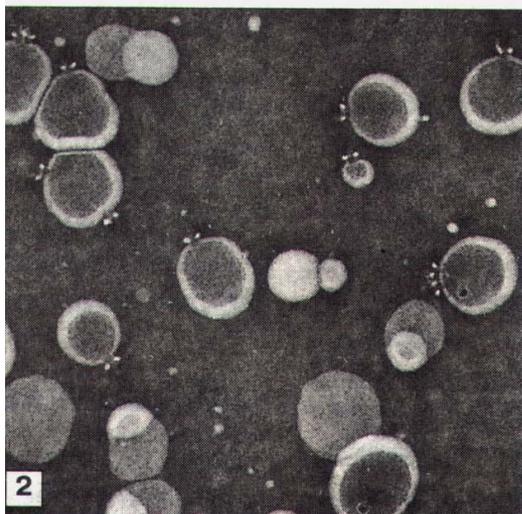
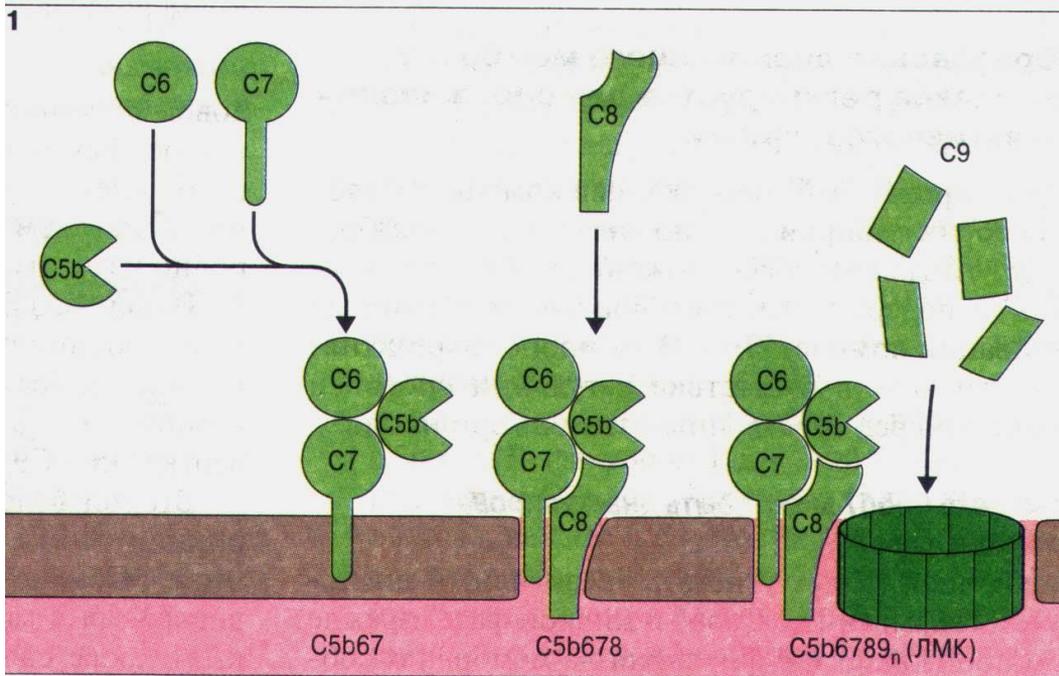
- Пути активации комплемента: классический, лектиновый и альтернативный.
- **Конвертаза → C3: C3a + C3b**
- По классическому пути комплемент активируется **иммунным комплексом**. В результате образуется литический или **мембранатакующий комплекс (МАК)**, в результате чего клетка погибает.
- Порядок вступления белков комплемента при активации по **классическому пути** :

**C1q → C1r → C1s → C4 → C2 → C3 → C5 →
C6 → C7 → C8 → C9**

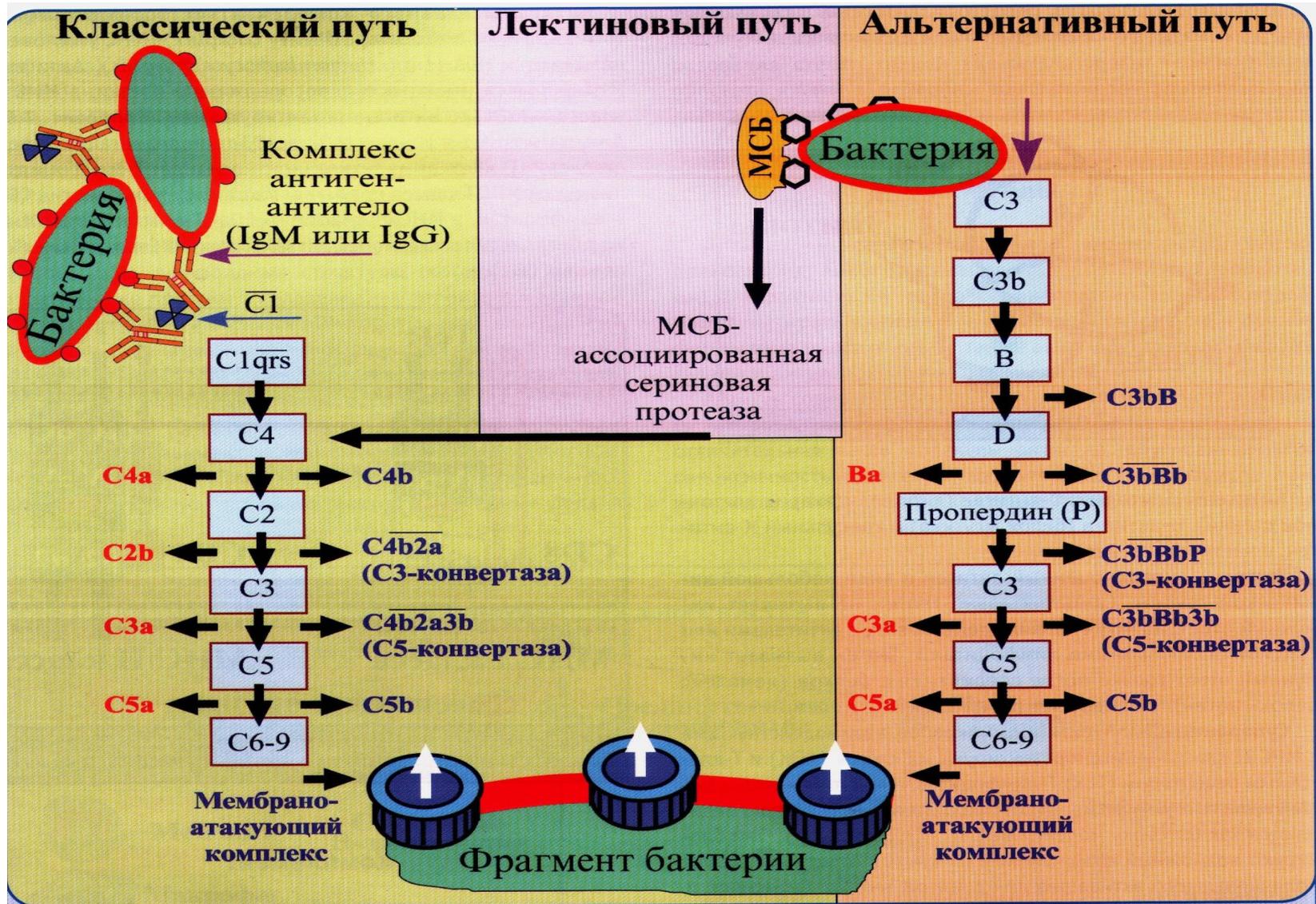
Механизмы активации комплемента

- **Лектиновый путь** идентичен классическому, но запускается независимо от антител. Сывороточные **маннан-связывающие лектины** (МСЛ), аналоги C1q активируют комплемент по классическому пути.
- **Альтернативный путь** активации комплемента начинается с взаимодействия АГ микроорганизмов (**ЛПС**) с протеинами В и D и пропердином (Р), происходит активация C3 с образованием C3b минуя первые три компонента: C1, C4 и C2.

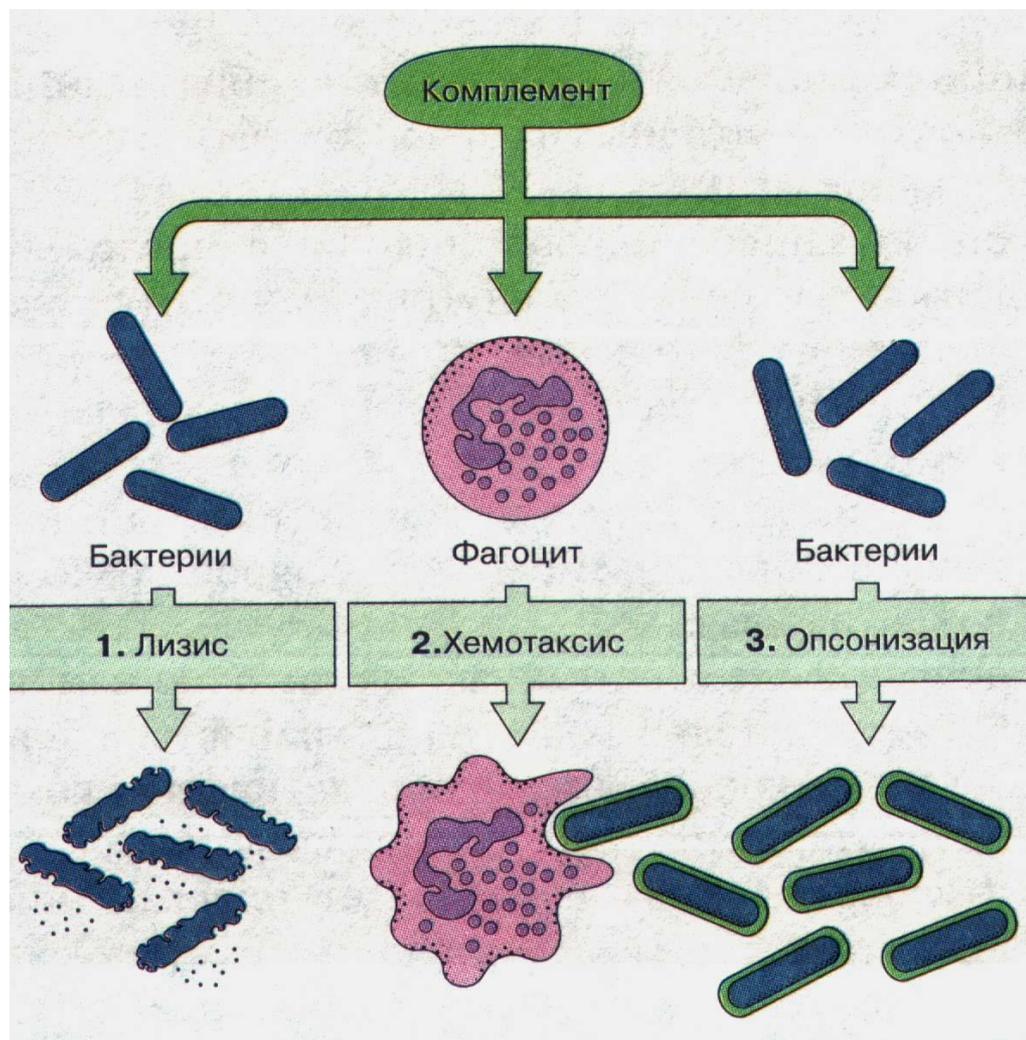
Формирование лизирующего мембрану комплекса



Пути активации комплемента



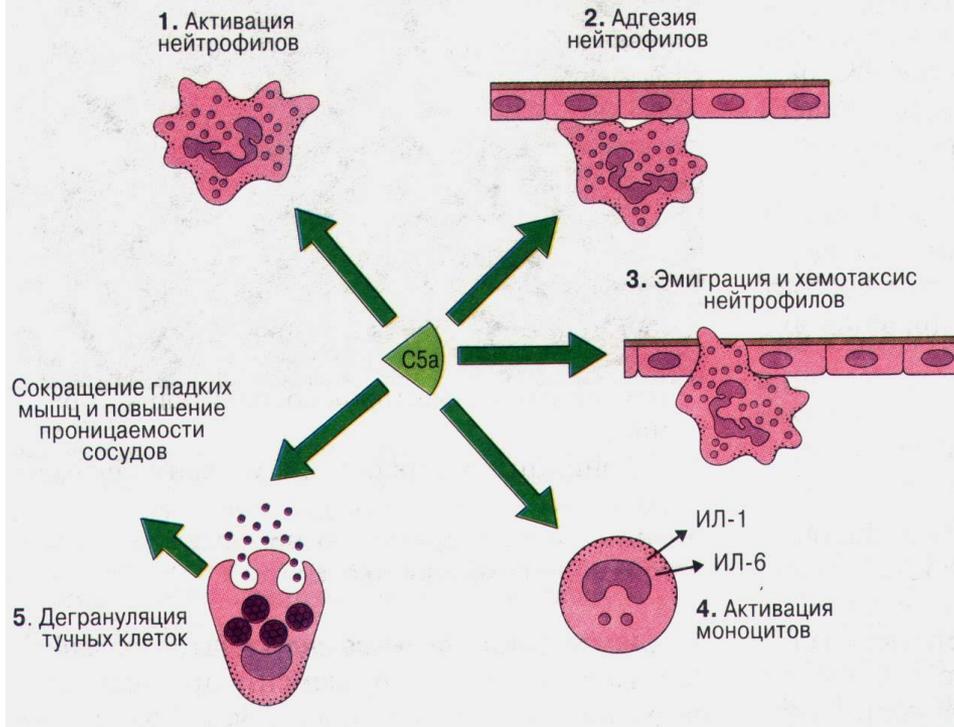
Роль комплемента в уничтожении бактерий



- В плазме крови постоянно происходит «**холостая**» активация C3.
- Регуляторные белки → разрушение C3 → подавление активации комплемента.

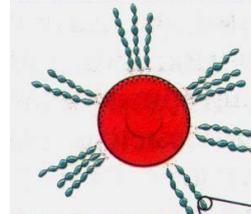
Биологические эффекты компонентов комплемента

Биологические эффекты C5a и C5a-минус-Arg

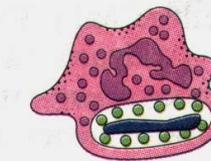
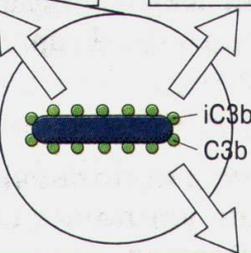


Роль C3 в уничтожении бактерий

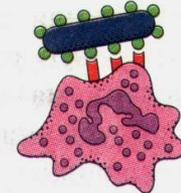
1. Связывание бактерий с эритроцитарным CR1 и доставка к мононуклеарным фагоцитам



2. Формирование лизирующего мембрану комплекса и лизис



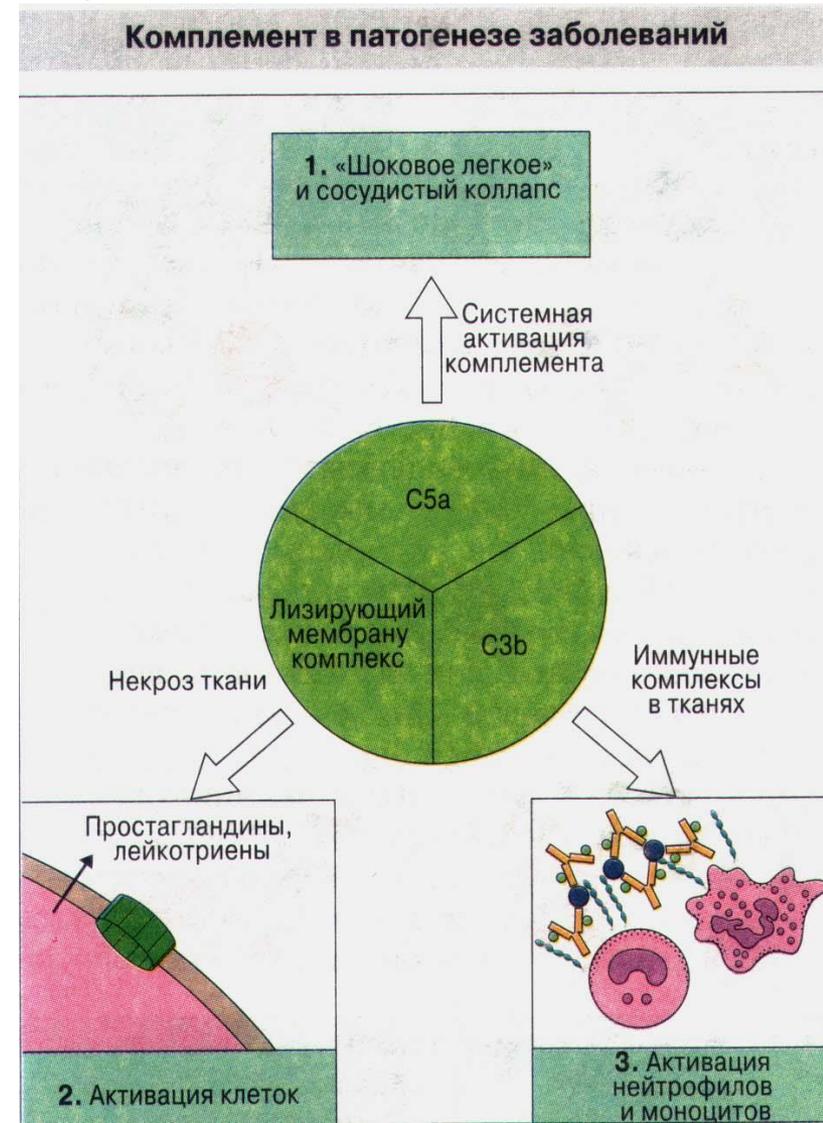
4. Фагоцитоз и вспышка клеточного дыхания



3. Связывание рецепторов комплемента на фагоцитарных клетках

Участие комплемента в патологических процессах

- Системная активация комплемента приводит к образованию больших количеств анафилатоксинов (шок при бактериемии).
- Тканевый некроз активирует комплемент.
- Активация комплемента вследствие образования иммунных комплексов приводит к повреждениям тканей.



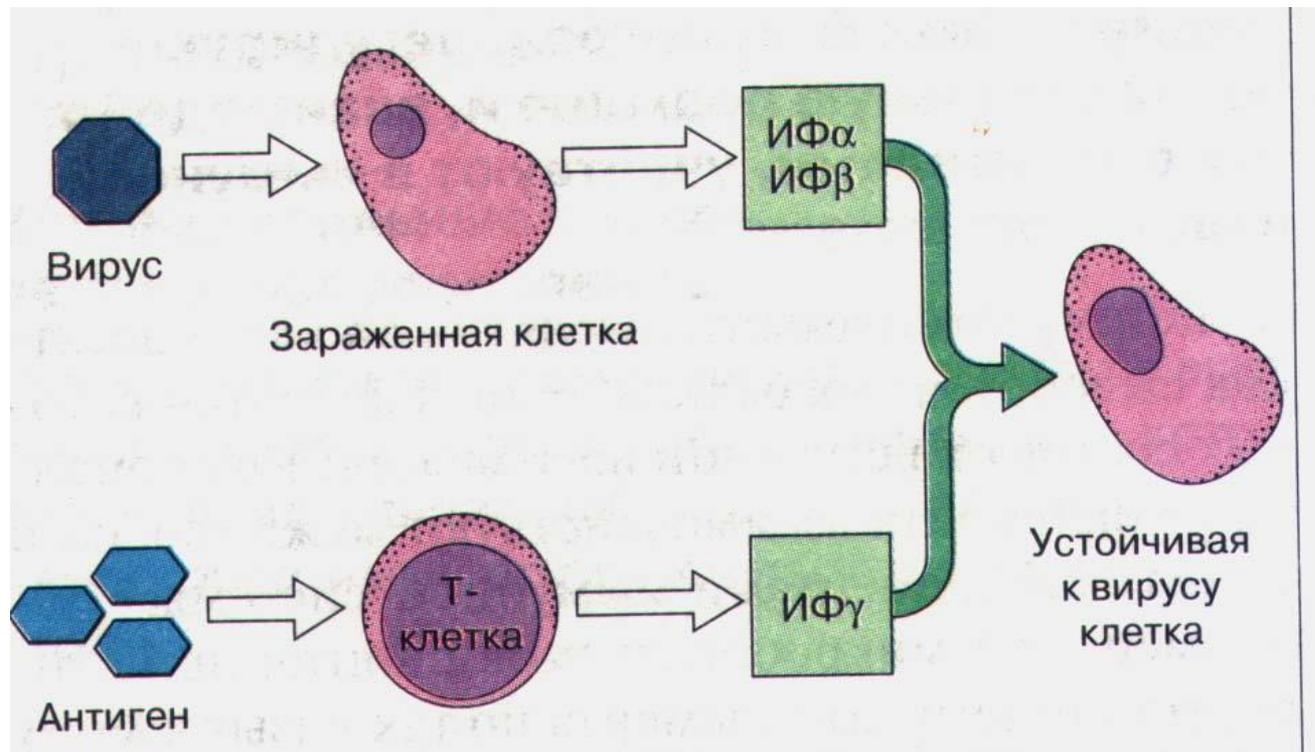
Лизоцим



- Лизоцим открыт в 1909 г. **П.Л. Лащенко** и выделен и изучен в 1922 г. **А. Флемингом**.
- **Лизоцим** – это протеолитический фермент **мурамидаза** (от лат. *murus* – стенка), синтезируется фагоцитами, содержится в крови, лимфе, слезах, молоке, сперме, в урогенитальном тракте, на слизистых оболочках дыхательных путей, в ЖКТ. Лизоцим содержится в гранулах нейтрофилов и макрофагов.
- **Механизм действия**: разрушение пептидогликана клеточной стенки бактерий, что приводит к их лизису; способствует фагоцитозу поврежденных клеток. Лизоцим активирует фагоцитоз и образование антител.

Интерферон

- Открыт в 1957 г. **А. Айзексом** и **Ж. Линдеманом** при изучении интерференции вирусов (от лат. *inter* – между и *ferens* – несущий).
- Различают три типа интерферона: **α , β и γ** . Интерфероны α и β относятся к I типу, γ – ко II.



Интерфероны

- **Функции:** **антивирусная,**
противоопухолевая,
иммуномодулирующая,
радиопротекторная.
- **α -ИНФ** синтезируют лейкоциты периферической крови;
- **β -ИНФ** синтезируют фибробласты;
- **γ -ИНФ** – продукт стимулированных Т-лимфоцитов, НК-клеток и макрофагов (иммунный ИНФ), полифункциональный иммуномодулирующий **лимфокин**, обладает провоспалительной активностью.

Механизм антивирусного действия интерферона

- **ИНФ индуцирует антивирусное состояние клетки**, угнетая трансляцию вирусной мРНК, подавляет синтез вирусных белков, угнетает отпочковывание дочерних популяций.
- **ИНФ не обладает вирусспецифичностью**, что объясняет их универсально широкий спектр антивирусной активности.

ЦИТОКИНЫ

- **Цитокины** – гормоноподобные медиаторы межклеточных взаимодействий, продуцируемые различными клетками организма.
- Лимфокины, монокины, **интерлейкины (ИЛ)**.
- **Провоспалительные цитокины** (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и другие лимфокины, **ФНО- α** , ИФН γ).
- **Противовоспалительные цитокины** (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, **ТРФ**).

Защитные белки сыворотки крови

- **«Острофазная» реакция** – ранняя реакция, при которой повышается концентрация белков плазмы. Макрофаги → ИЛ-1 → воспалительная реакция → лихорадка, гипотония, шок, синтез остальных белков острой.
- **Белки острой фазы** – большая группа белков, обладающих антимикробным действием, способствующих фагоцитозу, активации комплемента, формированию и ликвидации воспалительного очага (С-реактивный белок и сывороточные амилоиды А и Р, а также – факторы свертывания крови, металлосвязывающие белки, ингибиторы протеаз, компоненты комплемента и некоторые другие).

Защитные белки сыворотки крови

C-реактивный белок (СРБ):

- присоединяет и преципитирует С-полисахарид *Str. Pneumoniae*;
- присоединяется к **фосфатидилхолину** – компоненту клеточной мембраны любых клеток;
- способен присоединяться к микроорганизмам, активированным лимфоцитам, поврежденным клеткам разных тканей, активируя при этом **комплемент**;
- присоединяясь к нейтрофильным фагоцитам, усиливает фагоцитоз и элиминацию объектов фагоцитоза;
- подавляет продукцию супероксида и освобождения из гранул фагоцитов ферментов, защищая тем самым ткани от повреждения.

Пропердин

- представляет собой γ -глобулин нормальной сыворотки крови, способствует активации комплемента по альтернативному пути.

β -лизины

- белки сыворотки крови, синтезируемые тромбоцитами, повреждают ЦПМ бактерий.

Защитные белки сыворотки крови

- **Сывороточный амилоидный белок А** – липопротеин, обладающий способностью к хематтракции нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, вызывает временную репарацию повреждений клетки и тканей при воспалении.
- **Сывороточный амилоид Р** близок по структуре к СРБ, обладает способностью к активации комплемента.
- **Фибронектин** – белок плазмы крови и тканевых жидкостей, синтезируемый макрофагами, обеспечивает опсонизацию антигенов и связывание фагоцитов с антигенами и микробами, «экранирует» дефекты эндотелия сосудов, препятствуя тромбообразованию.
- **Белки, связывающие железо** – гаптоглобин, гемопексин, трансферрин – препятствуют размножению микроорганизмов, нуждающихся в железе.
- **Ингибиторы протеаз** (антитрипсин, антихимотрипсин, церулоплазмин и макроглобулин) препятствуют разрушению тканей протеазами нейтрофилов в очагах воспаления.