

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

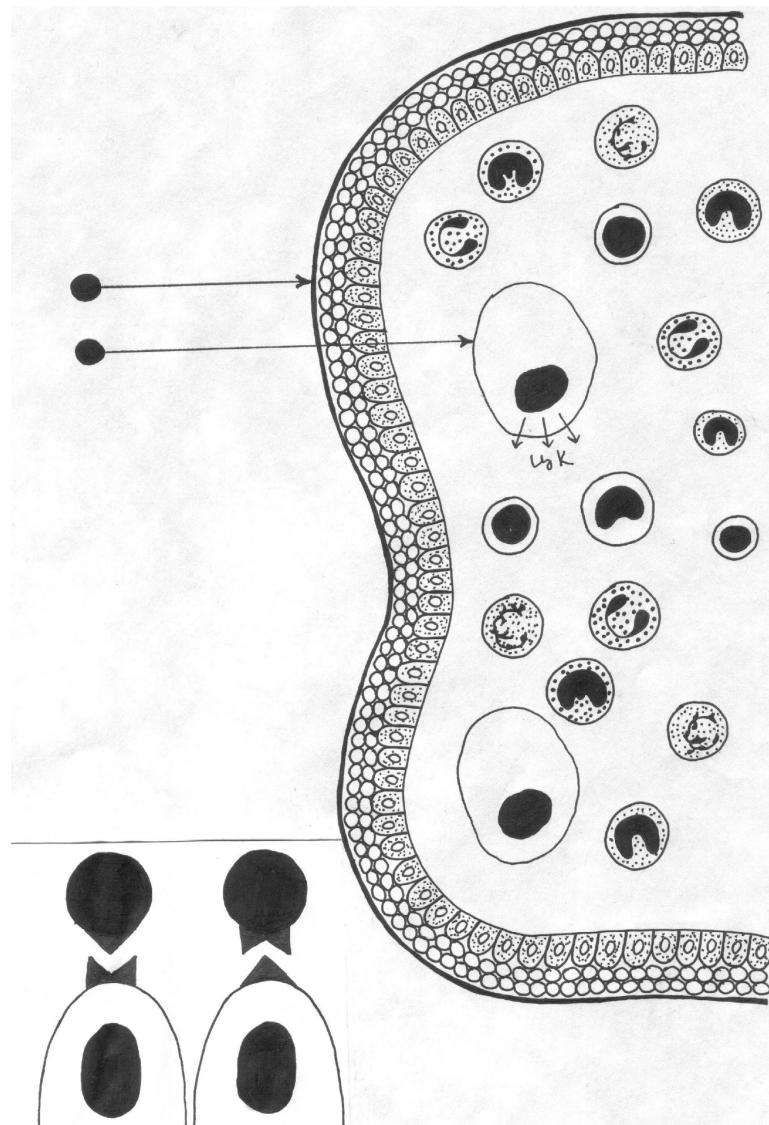
Нормальная микрофлора

□ антагонизм к патогенам:

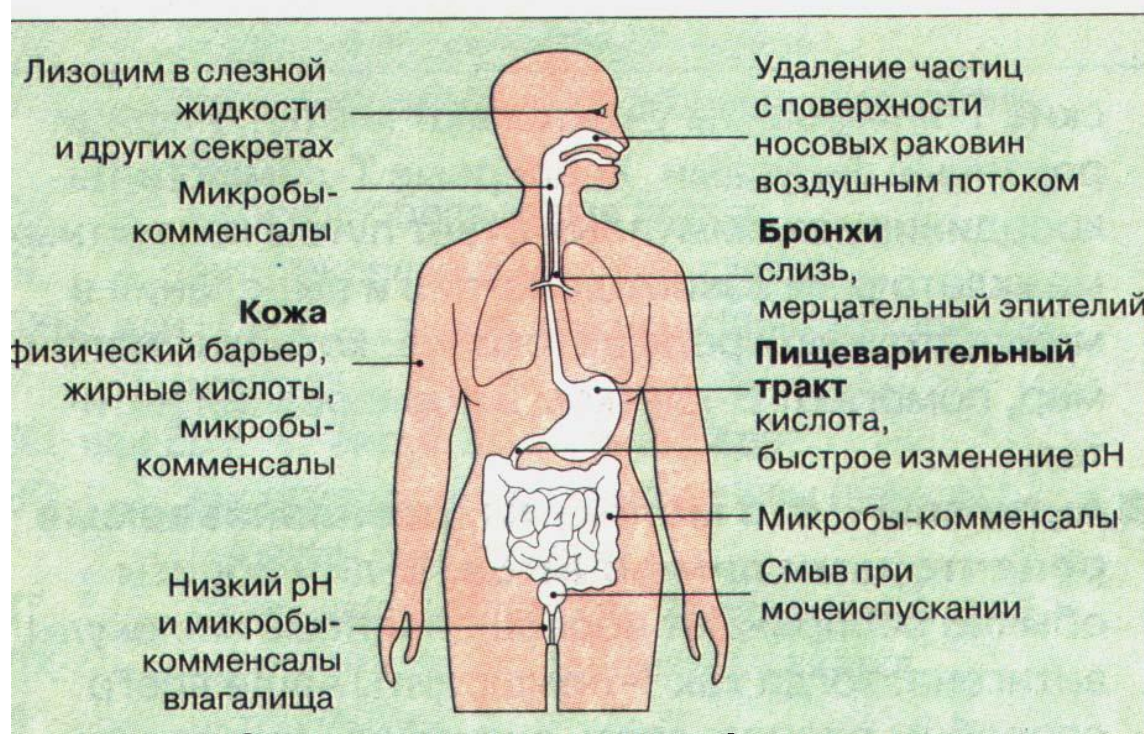
- конкуренция за питательные вещества
- изменение pH среды
- продукция бактериоцинов

□ колонизационная резистентность

□ созревание и поддержание активности иммунной системы



Кожа и слизистые оболочки

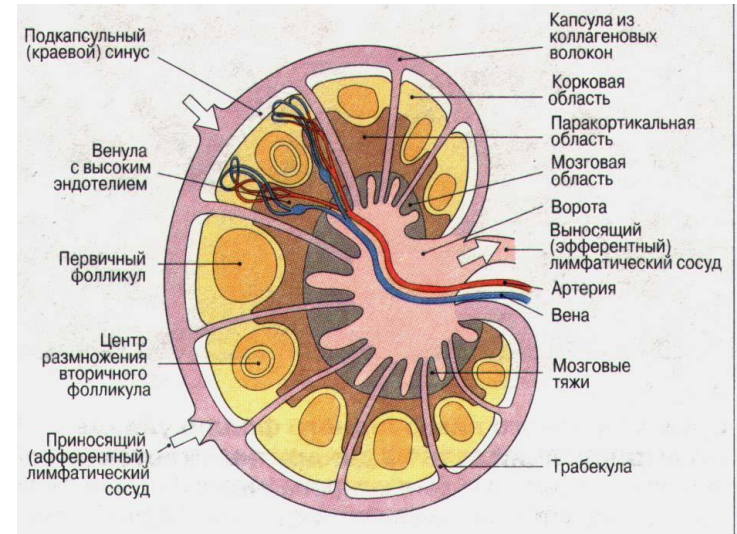


Слизистые оболочки:

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

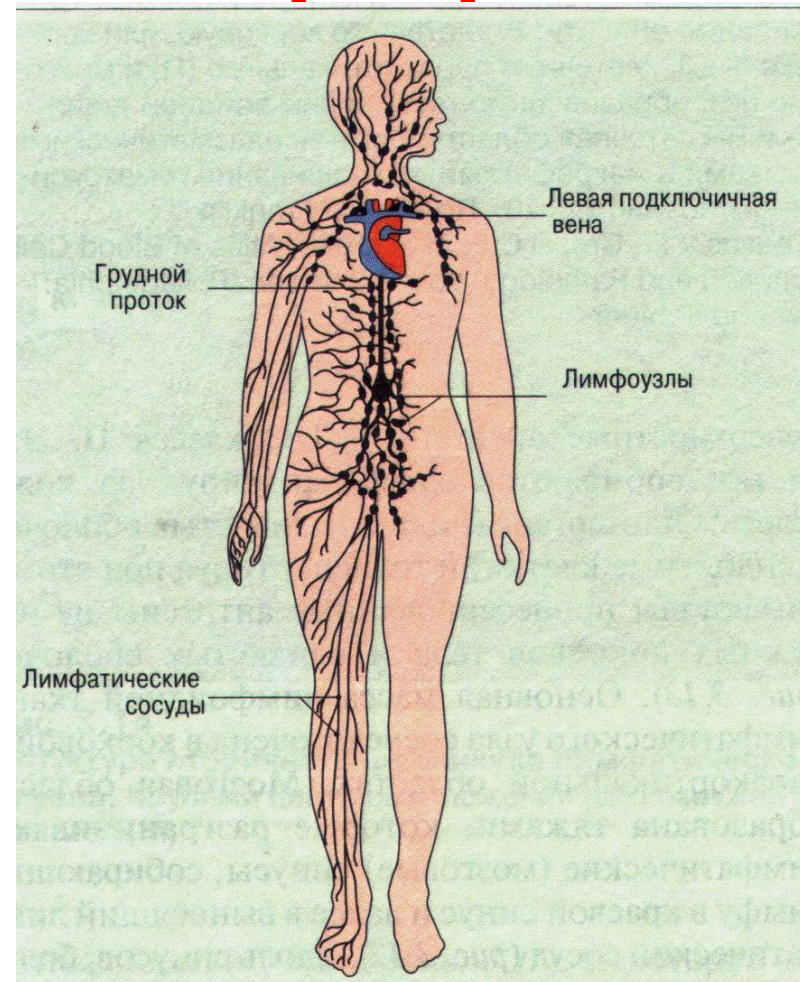
Лимфатические узлы

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



- лимфатические узлы – **барьер** проникновения возбудителя во внутреннюю среду организма
- **гисто-гематические барьеры** – препятствуют проникновению возбудителей из крови в головной мозг, репродуктивную систему, глаза
- **мембрана** каждой клетки – барьер для проникновения в клетку

Тканевые и клеточные барьеры



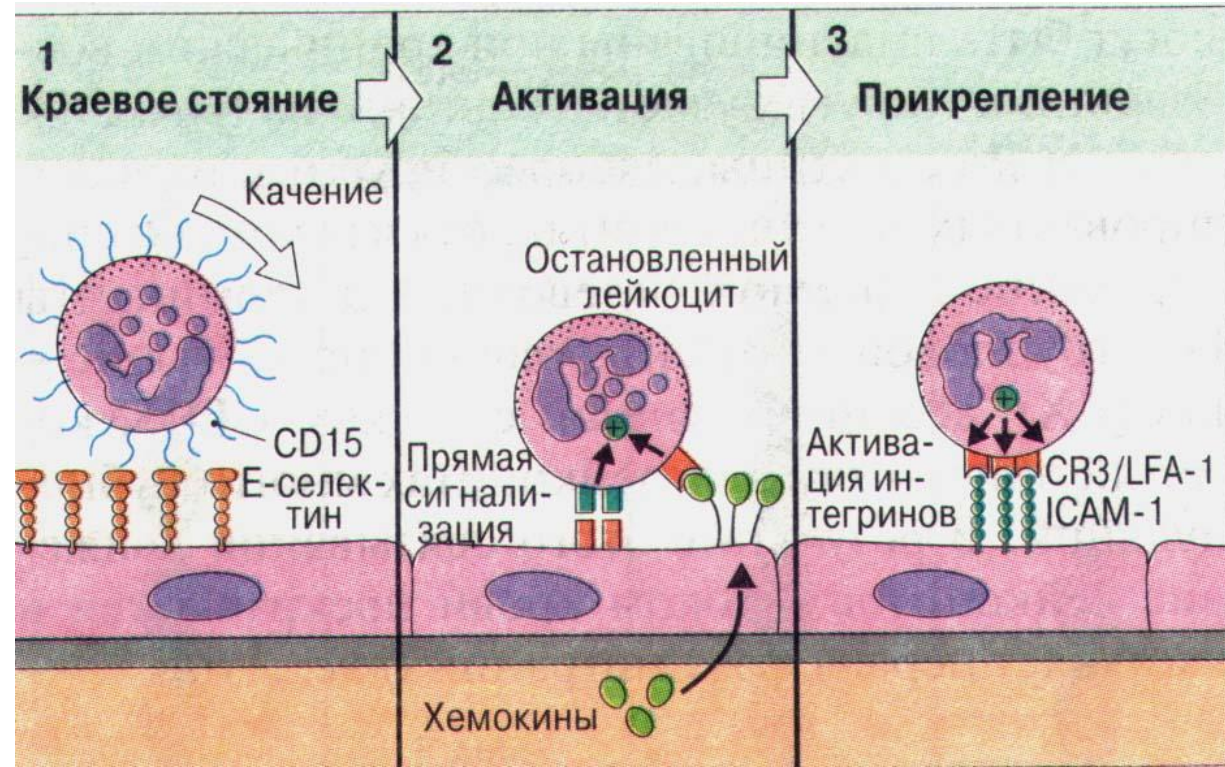
Воспаление

- ▣ *Воспаление - реакция организма, обеспечивающая привлечение лейкоцитов и растворимых компонентов плазмы в очаги инфекции или повреждения ткани.*

- ▣ Три основные проявления:
 - увеличение кровоснабжения
 - повышение проницаемости кровеносных капилляров
 - усиление миграции лейкоцитов из венул в направлении воспалительного очага

Миграция клеток

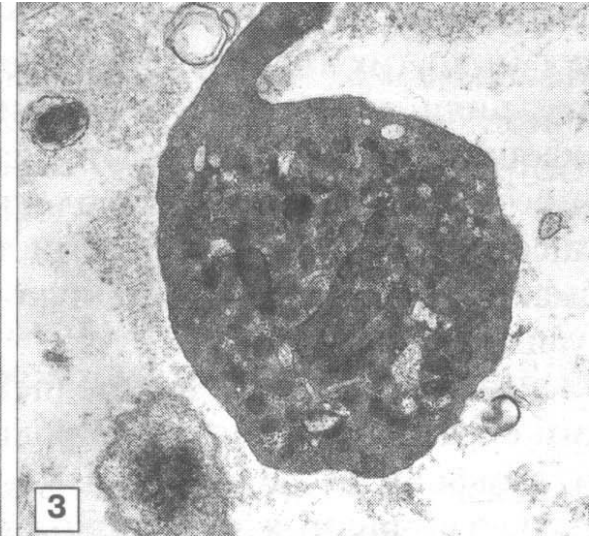
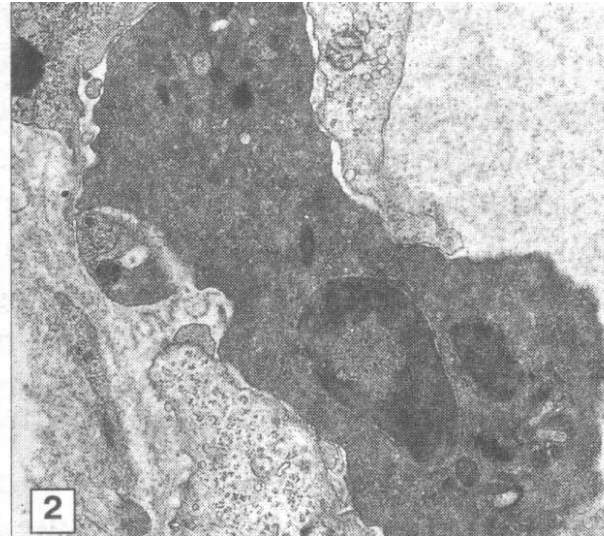
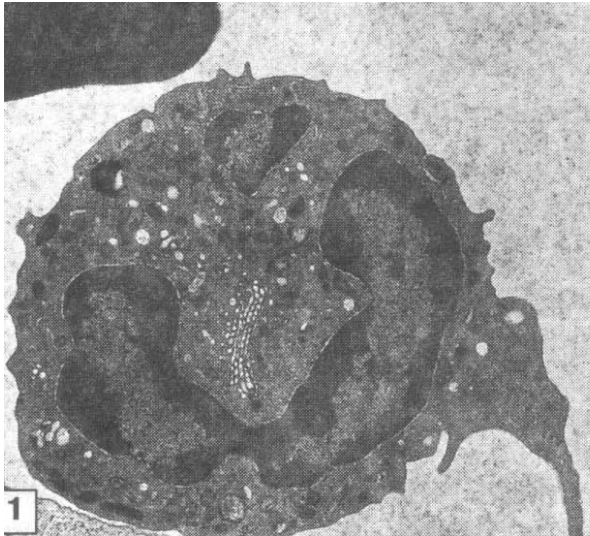
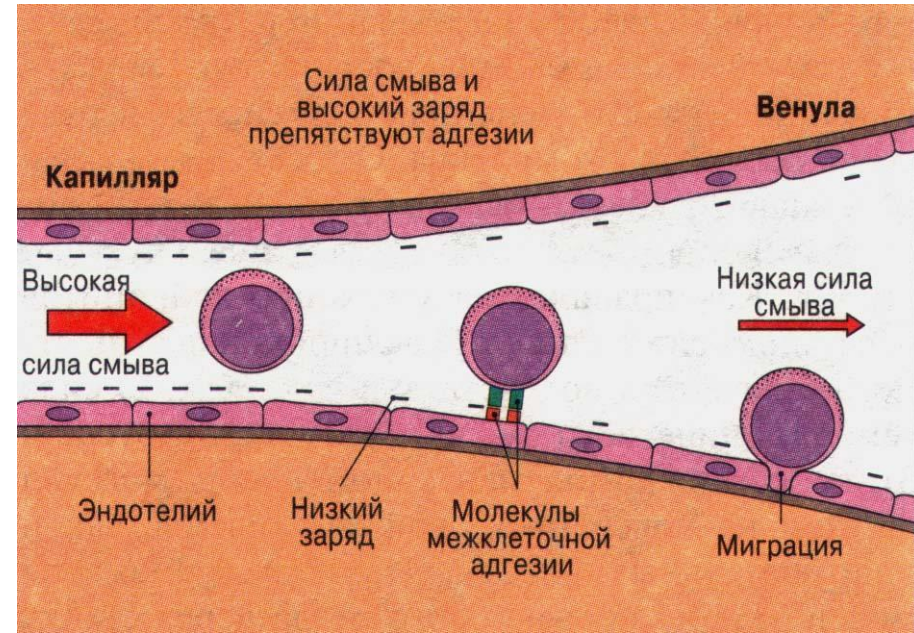
- **Хемотаксис** – миграция в направлении очага инфекции под влиянием химического притяжения.
- Хемотаксические молекулы (**C5a**) определяют направление миграции лейкоцитов.
- **Адгезия** к сосудистому эндотелию воспаленных тканей.



Миграция клеток

□ **диапедез**

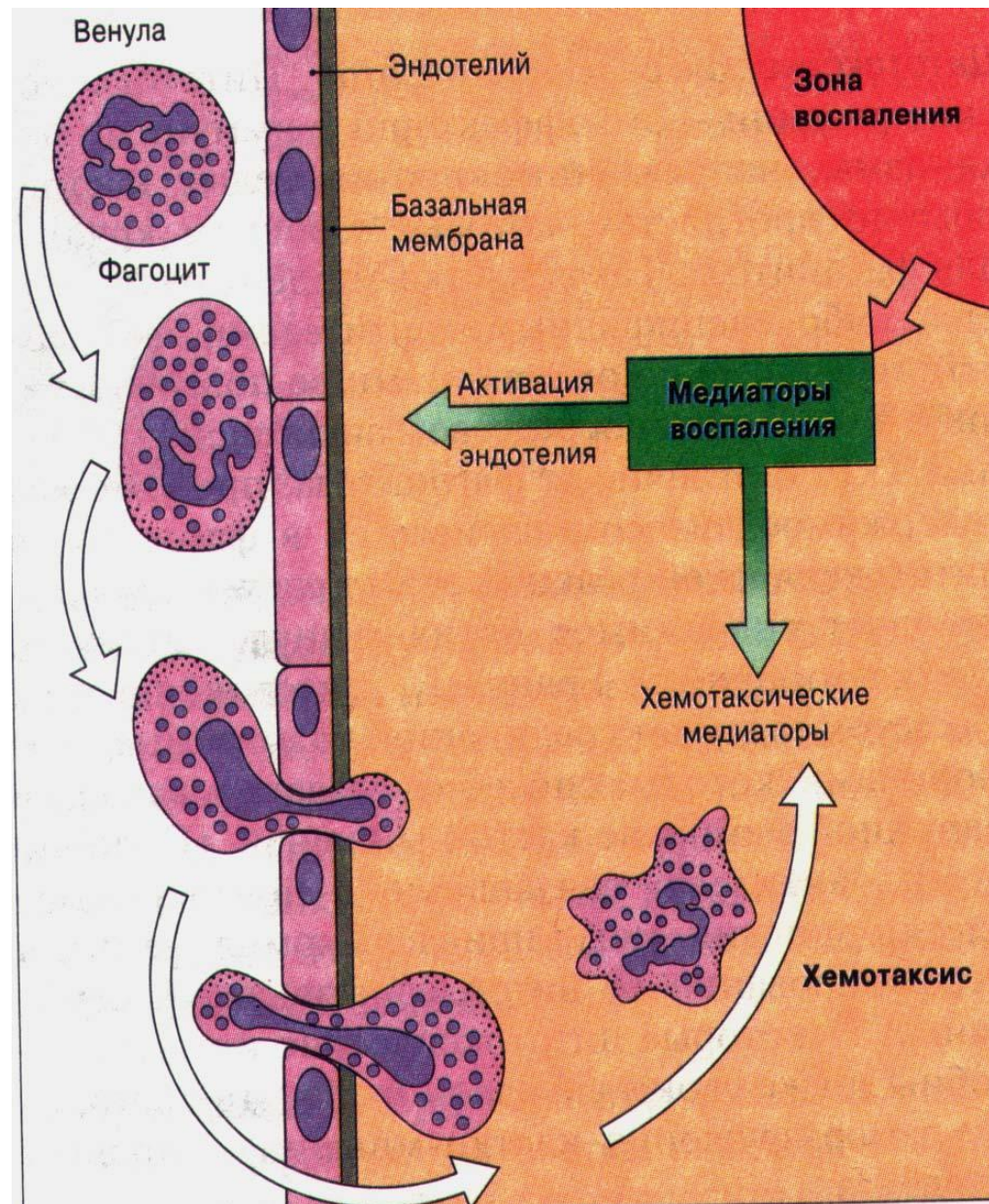
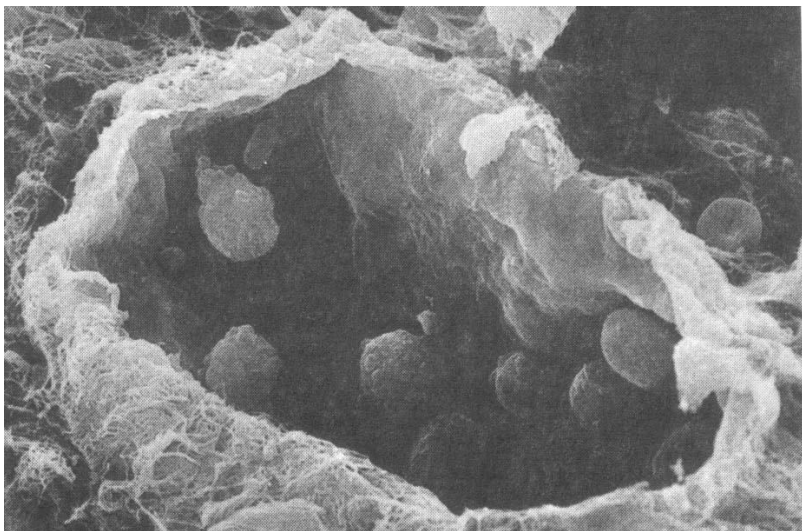
□ ранний период –
нейтрофилы,
позднее – моноциты
и лимфоциты



Медиаторы воспаления

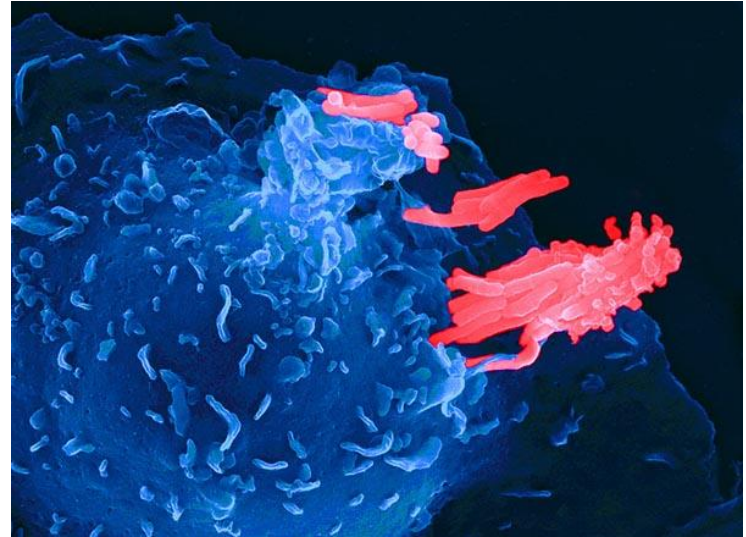
Медиатор	Происхождение	Эффекты
Гистамин	Тучные клетки, базофилы	Повышение проницаемости сосудов, сокращение гладких мышц, хемокинез
Серотонин	Тромбоциты, тучные клетки	Повышение проницаемости сосудов, сокращение гладких мышц
Хемотаксический фактор для нейтрофилов	Тучные клетки	Хемотаксис нейтрофилов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

Воспаление

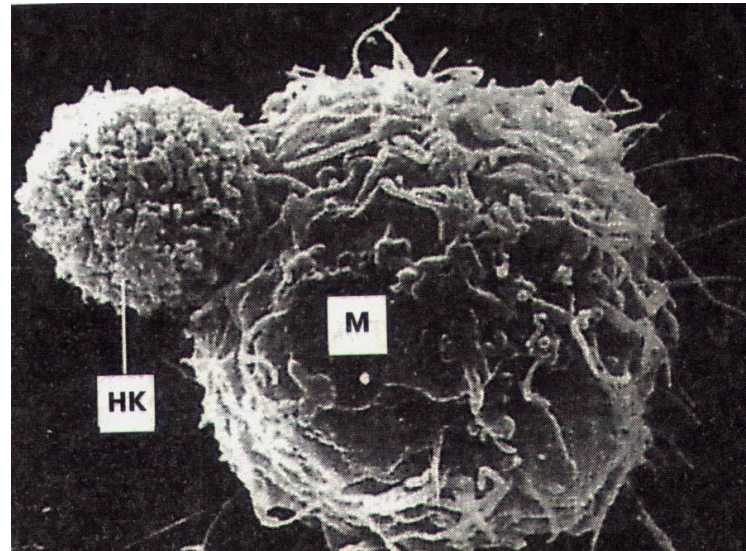


Клеточные факторы резистентности:

Фагоциты

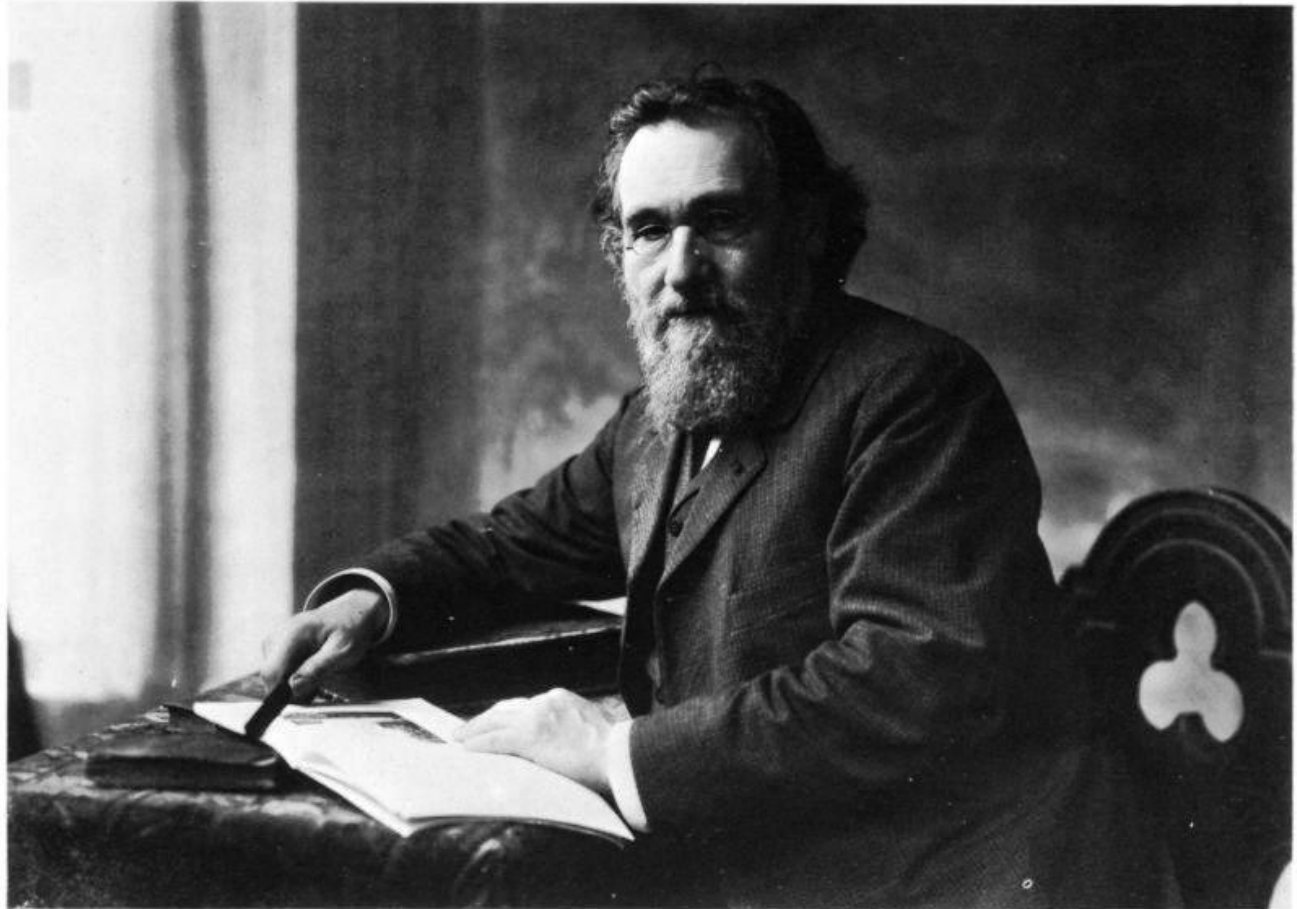


Естественные
киллеры



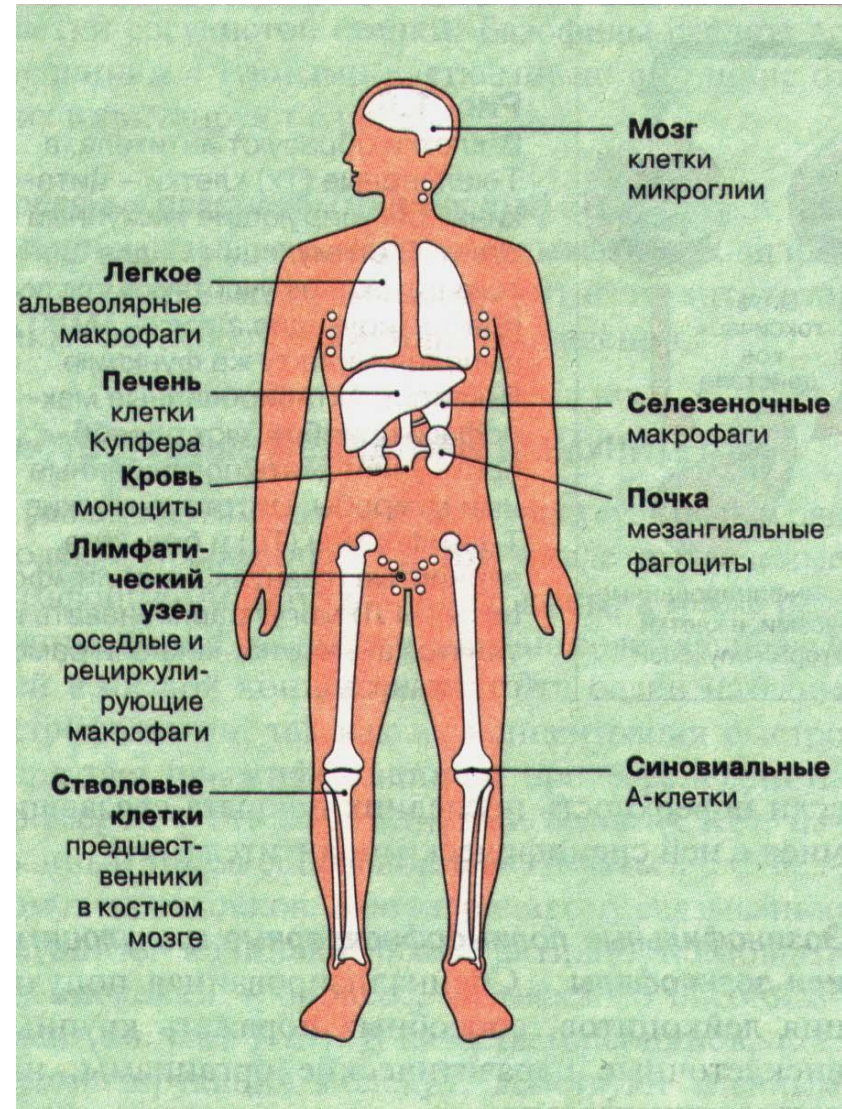
Фагоцитоз

- **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.



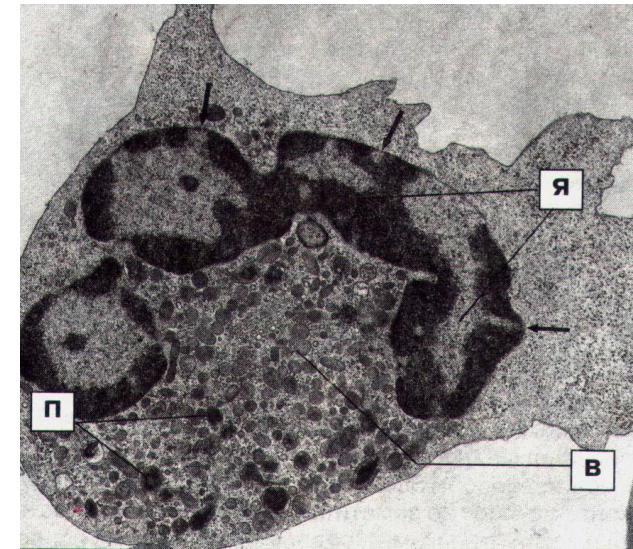
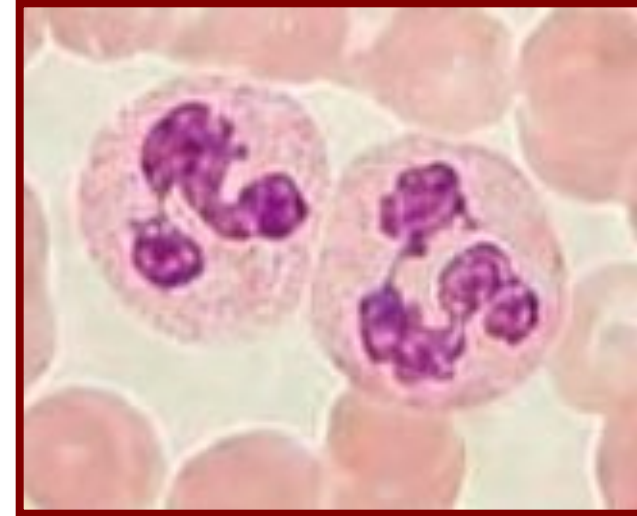
Фагоциты

- **нейтрофилы** и эозинофилы крови
- **МОНОЦИТЫ** крови
- тканевые **макрофаги**
- клетки Лангерганса (белые отростчатые эпидермоциты) и Гренштайна (эпидермоциты кожи)
- клетки Купфера (звездчатые ретикулоэндотелиоциты)
- эпителиоидные клетки



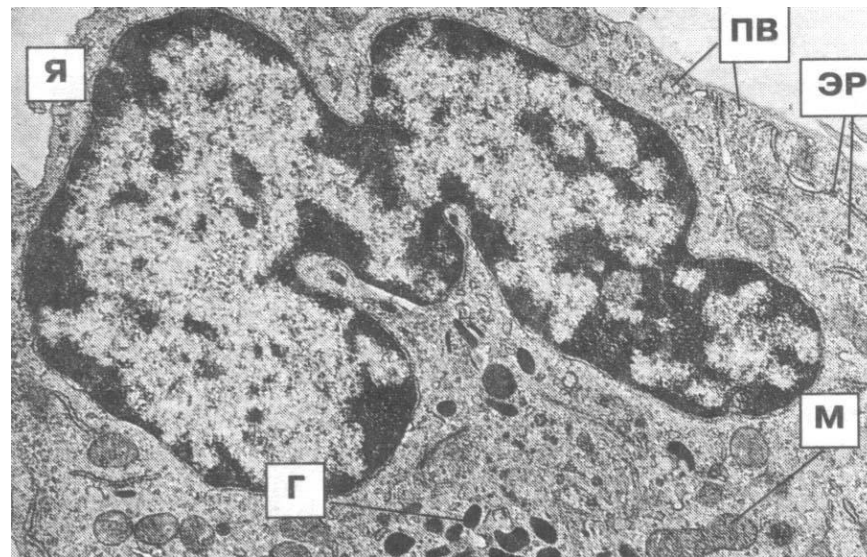
Нейтрофилы

- гранулы двух типов:
 - **первичные (азурофильные) гранулы** – лизосомы: кислые гидролазы, миелопероксидаза, лизоцим
 - **вторичные (специфические) гранулы:** 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

1. **хемотаксис**

Стадии фагоцитоза:

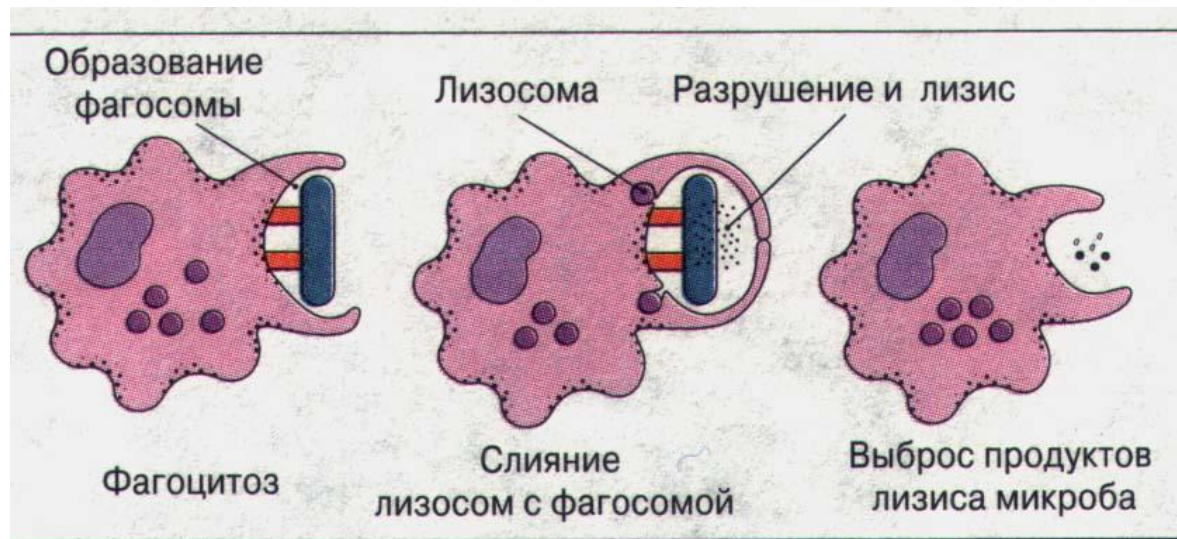
2. **адсорбция** поглощаемого вещества на поверхности фагоцита

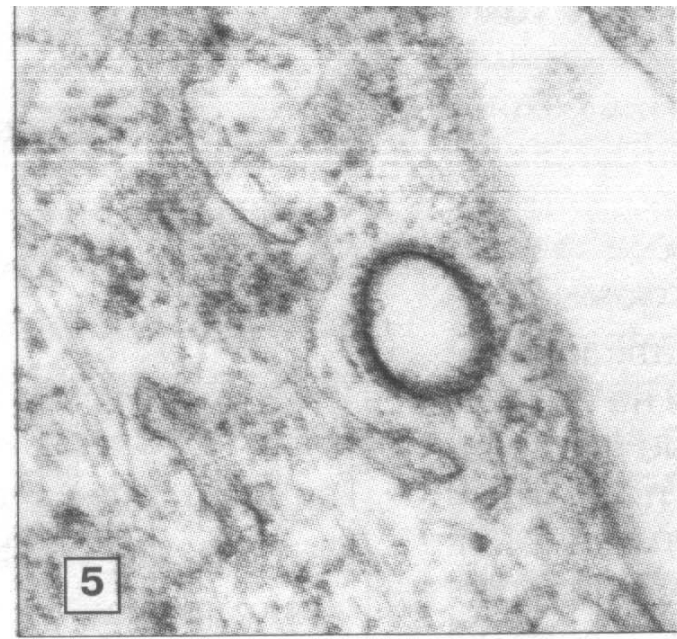
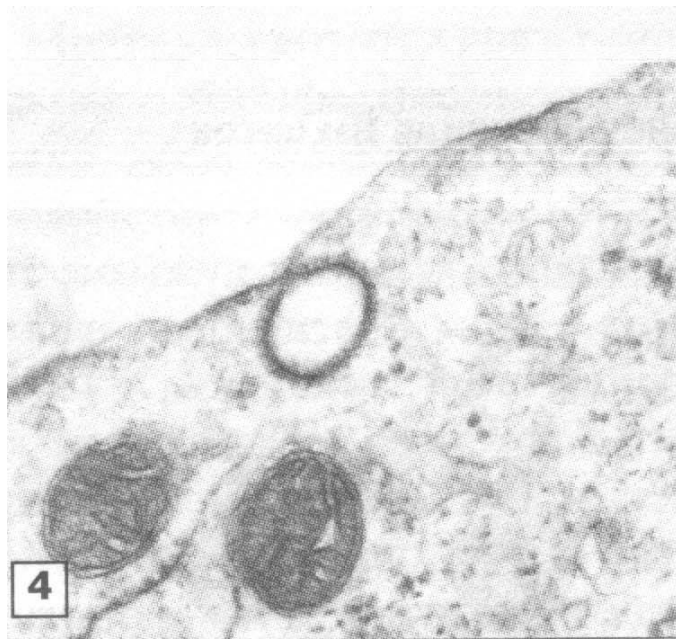
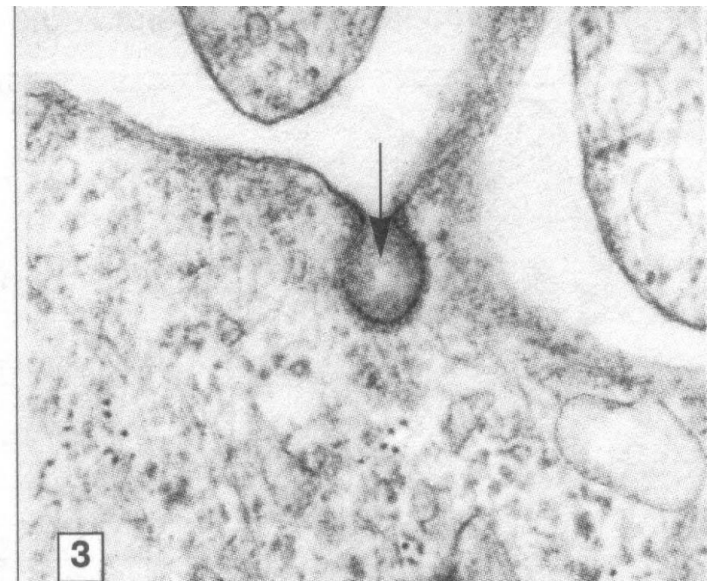
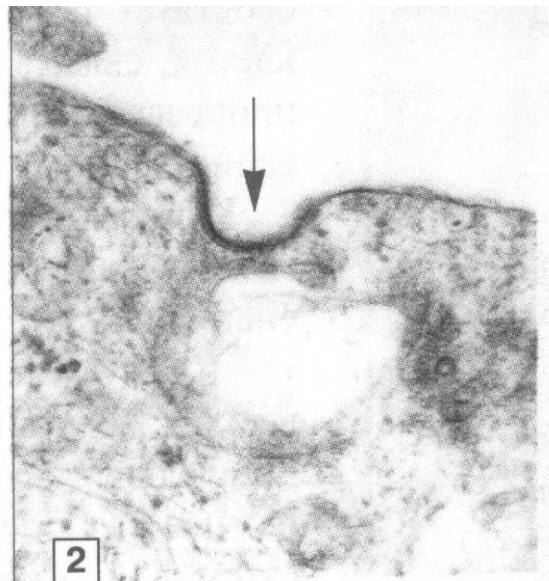
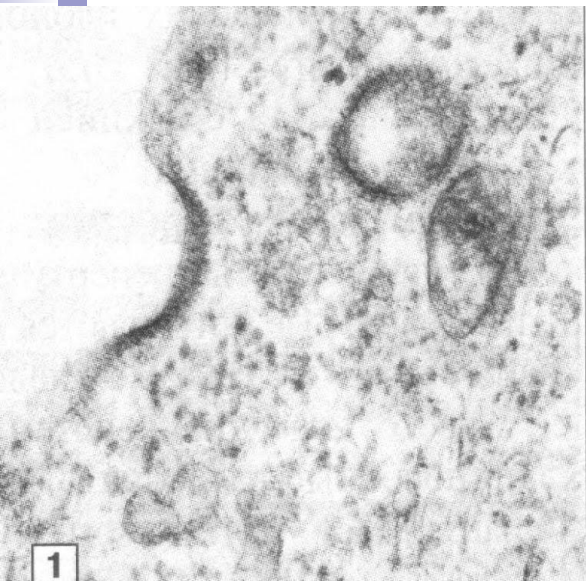
3. **поглощение** вещества путем инвагинации клеточной мембраны с образованием в цитоплазме **фагосомы**

4. слияние фагосомы с лизосомой клетки с образованием **фаголизосомы**

5. **переваривание**

вещества в фагосоме с помощью ферментов



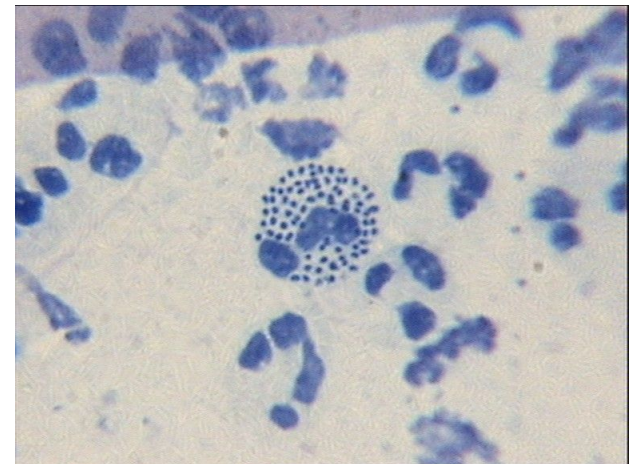
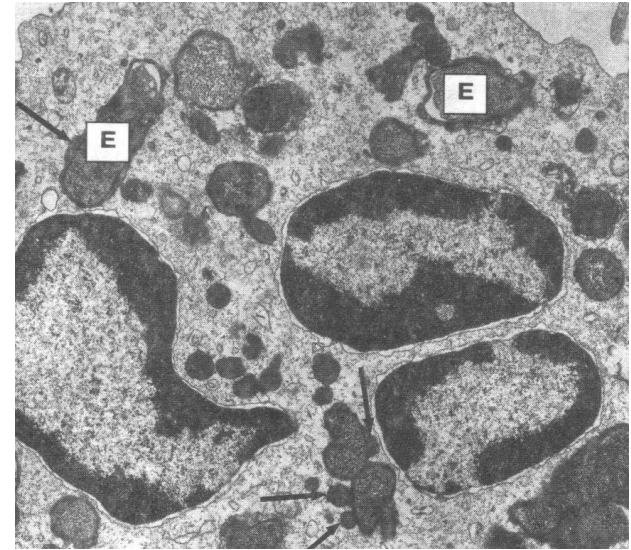


Механизмы микробицидности фагоцитов

- **Кислород зависимые механизмы:**
 - «Респираторный взрыв»
 - Система миелопероксидаз
- **Кислород независимые** – через лизоцим, лактоферрин, гидролазы.
- **Цикл оксида азота** (NO^-) – промежуточный продукт превращения L-аргинина, токсичен для микробов, 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).
 - препятствие слияния лизосом с фагосомами (токсоплазмы, микобактерии)
 - устойчивость к действию лизосомных ферментов (гонококки, стафилококки, стрептококки)
 - покидают фагосому, избегая действия микробицидных факторов (риккетсии)

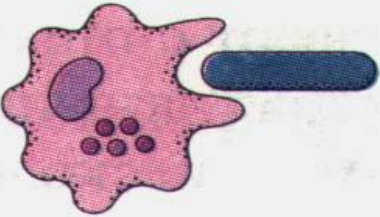
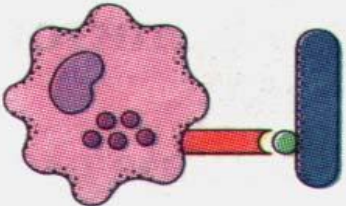
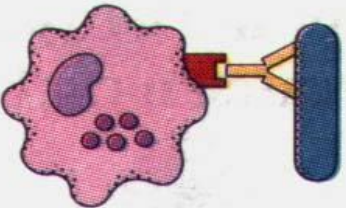
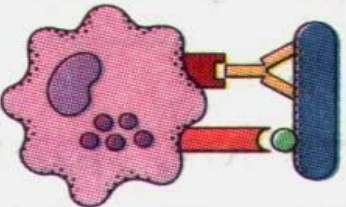


Функции фагоцитов:

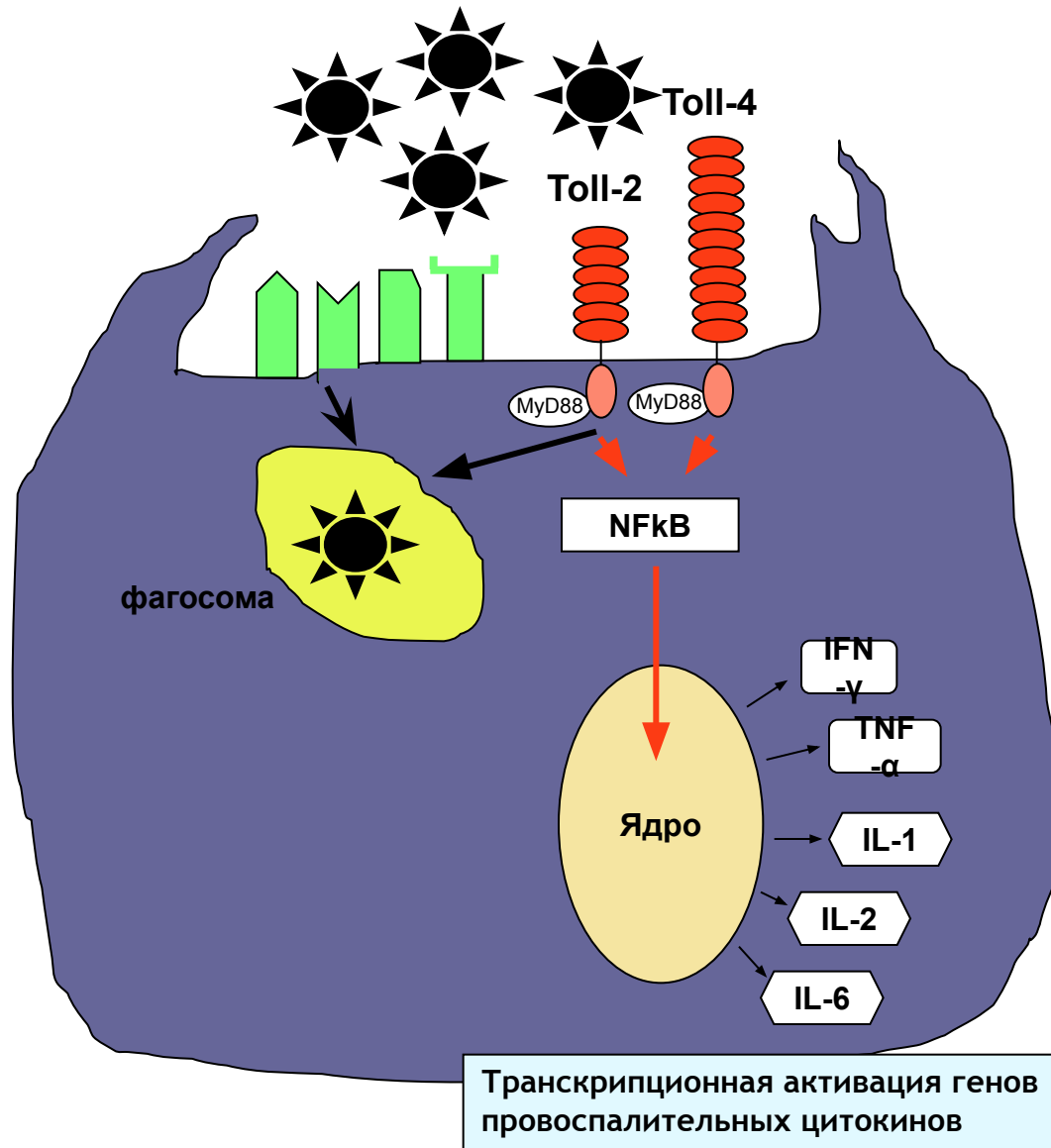
- защитная
- представляющая
- секреторная (ИЛ-1, простагландины, кислородные радикалы, компоненты комплемента, лизоцим, интерферон)

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

Опсонизация

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

Toll-подобные рецепторы

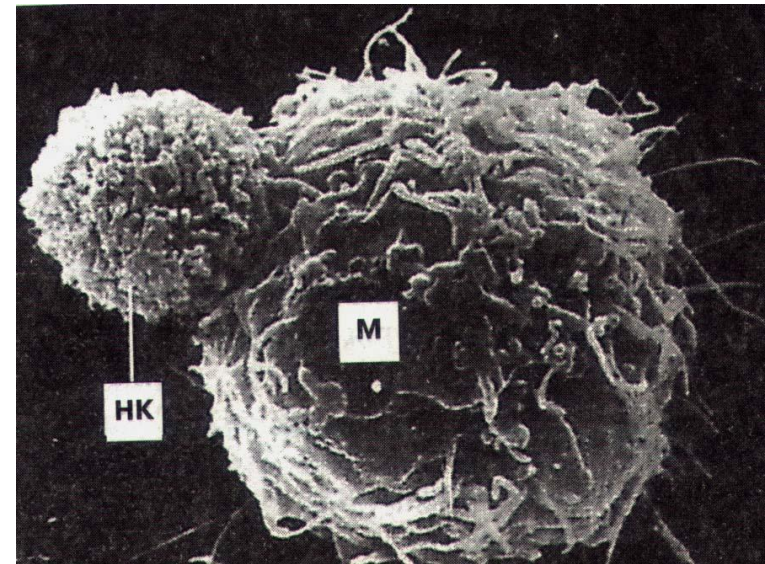
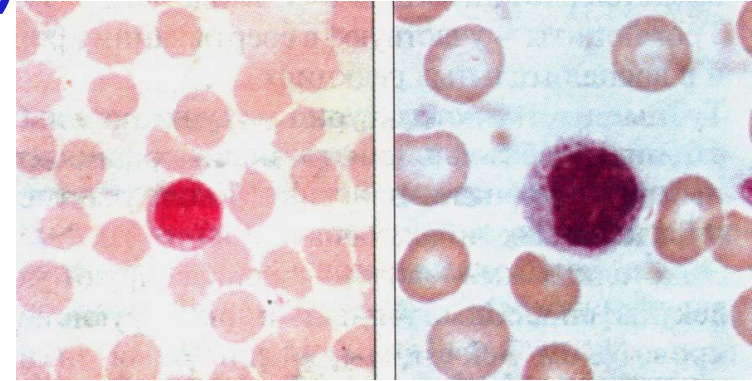


Естественные киллеры

□ **Нормальные (естественные) киллеры (ЕК)** – большие гранулосодержащие лимфоциты (до **15%** лимфоцитов крови человека).

□ **Функции:**

- естественная цитотоксичность
- противоопухолевый «надзор»
- противовирусная и противопаразитарная активность



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 белков, 9 – основные (C1, C2, C3 ... C9)
- ▣ 5-10% белков крови, синтезируются фагоцитами и клетками печени



Функции комплемента

- цитотоксическое действие
- хемотаксическая активность
- участие в анафилаксии
- участие в фагоцитозе

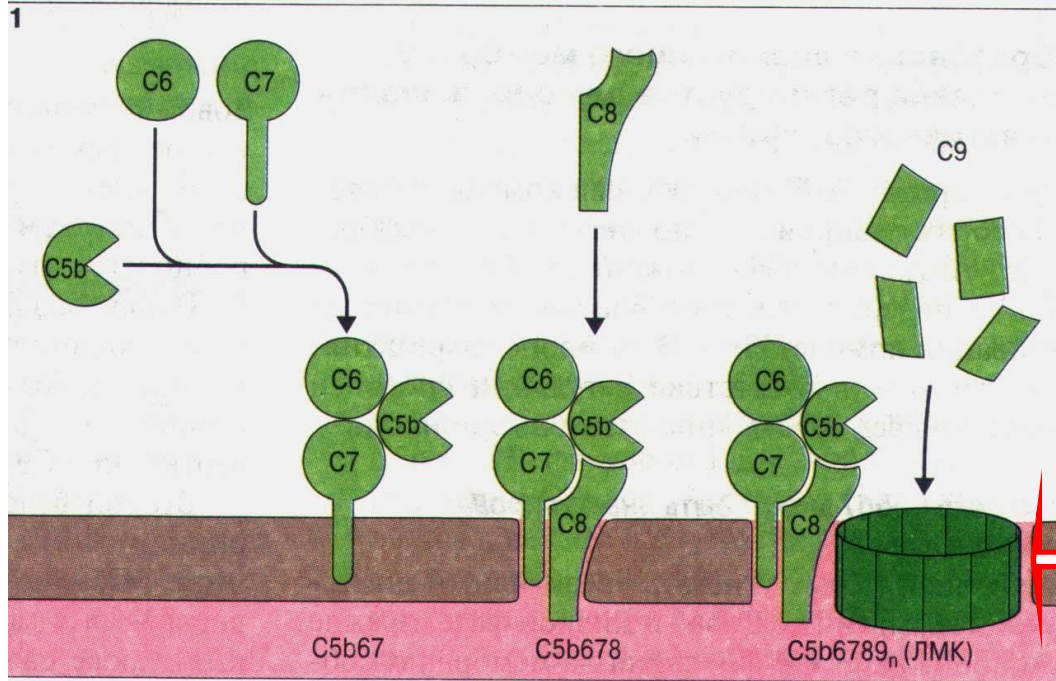
Механизмы активации комплемента

- пути активации комплемента: классический, лектиновый и альтернативный
- конвертаза → **C3**: **C3a+C3b**
- **классический путь** активируется **иммунным комплексом** → образуется литический или мембранатакающий комплекс (**МАК**) → гибель клетки
- **C1q → C1r → C1s → C4 → C2 → C3 → C5 → C6 → C7 → C8 → C9**

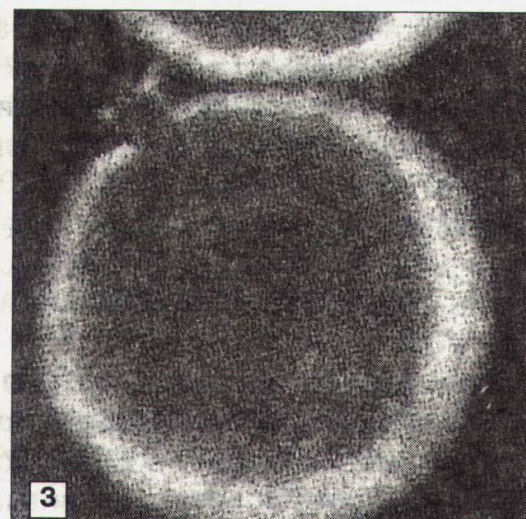
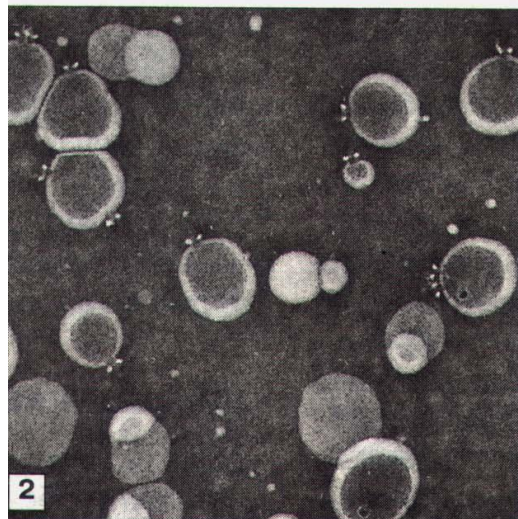
Механизмы активации комплемента

- **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, Д и пропердином (Р) → активация C3 с образованием C3b минуя первые три компонента: C1, C4 и C2.

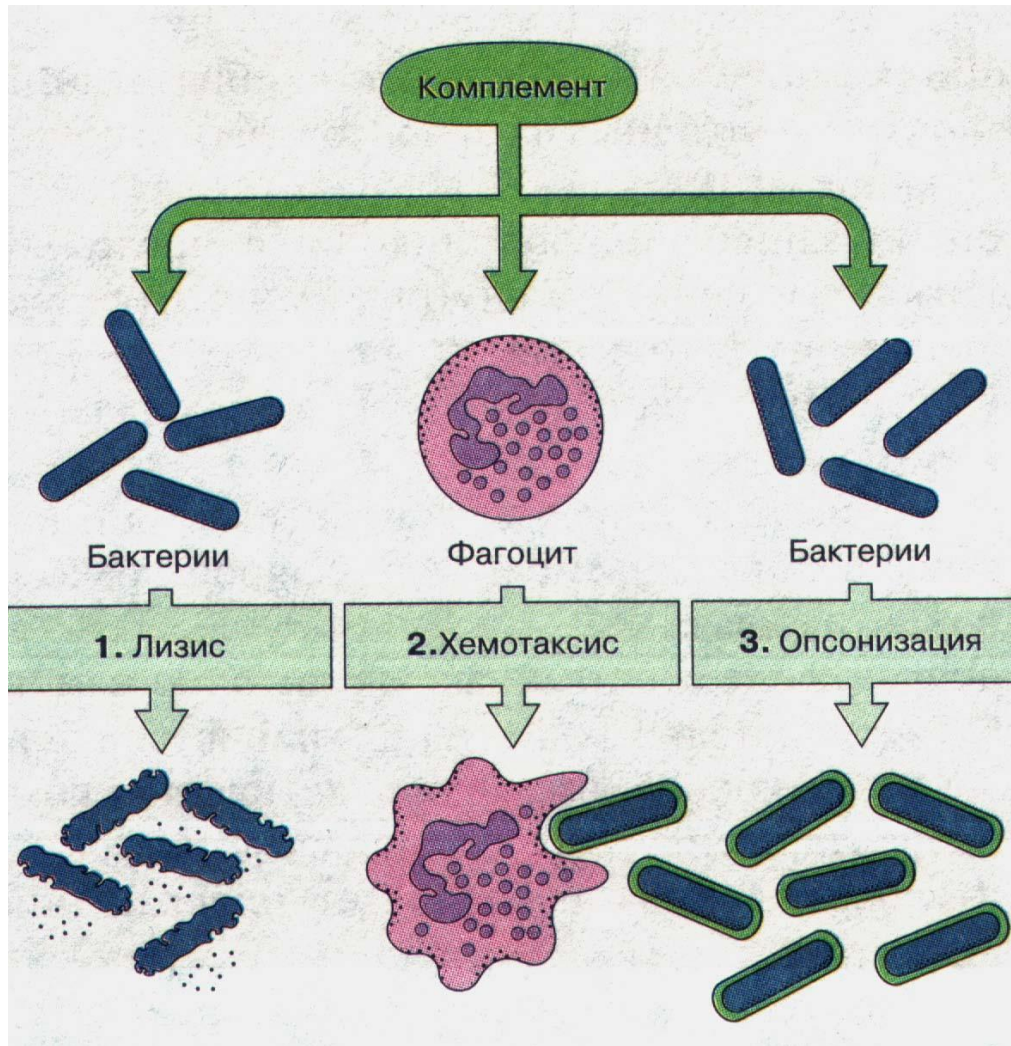
Формирование лизирующего мембрану комплекса



МАК



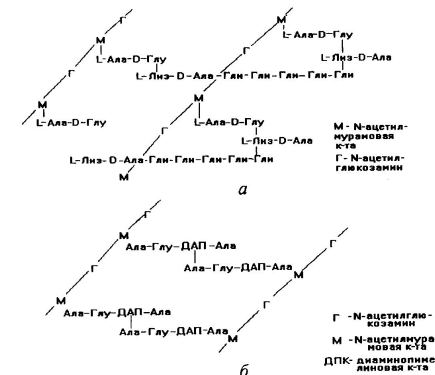
Роль комплемента в уничтожении бактерий



- в плазме крови постоянно происходит «**холостая**» активация C3
- регуляторные белки → разрушение C3 → подавление активации комплемента

Лизоцим

- **ЛИЗОЦИМ** – протеолитический фермент **мурамидаза** (от лат. *turus* – стенка), синтезируется фагоцитами, содержится в крови, лимфе, слезах, молоке, сперме, в урогенитальном тракте, на слизистых оболочках дыхательных путей, в ЖКТ, в гранулах нейтрофилов и макрофагов
- **механизм действия:** разрушение пептидогликана → лизис
- лизоцим активирует фагоцитоз и образование АТ



Интерфероны

- функции: **антивирусная**
противоопухолевая
иммуномодулирующая
радиопротекторная
- **α -ИНФ** синтезируют лейкоциты периферической крови (**противовирусная активность**)
- **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** → широкий спектр антивирусной активности

Цитокины

- **ЦИТОКИНЫ** – медиаторы межклеточных взаимодействий, продуцируемые различными клетками
- 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
- **белки острой фазы** – С-реактивный белок, сывороточные амилоиды А и Р, факторы свертывания крови, металлосвязывающие белки, ингибиторы протеаз, компоненты комплемента и др.