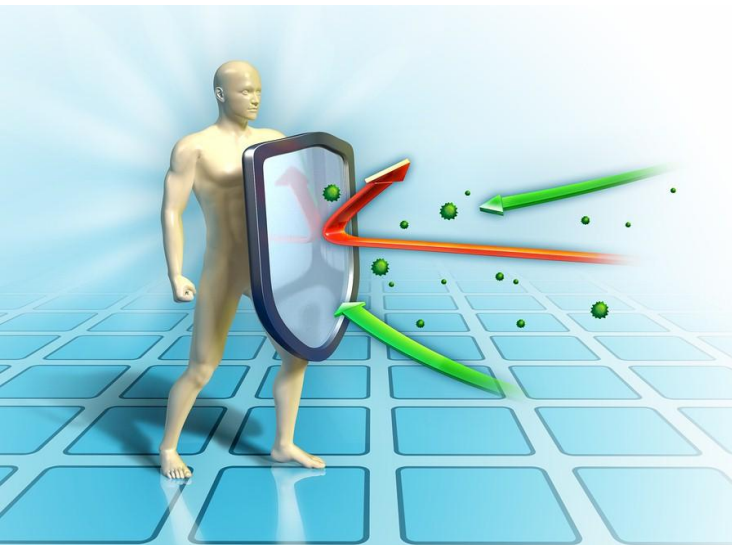




# Понятие об иммунитете и его видах.

## Факторы врожденного иммунитета.



# Этапы развития иммунологии

1. Период протоиммунологии (от античного периода до 80-х годов XIX века) – связан со стихийным, эмпирическим познанием защитных реакций организма.
2. Период зарождения экспериментальной и теоретической иммунологии (с 80-х годов XIX века до второго десятилетия XX века) – выделение иммунологии в самостоятельную науку, завершение формирования классической (инфекционной) иммунологии.

# Этапы развития иммунологии

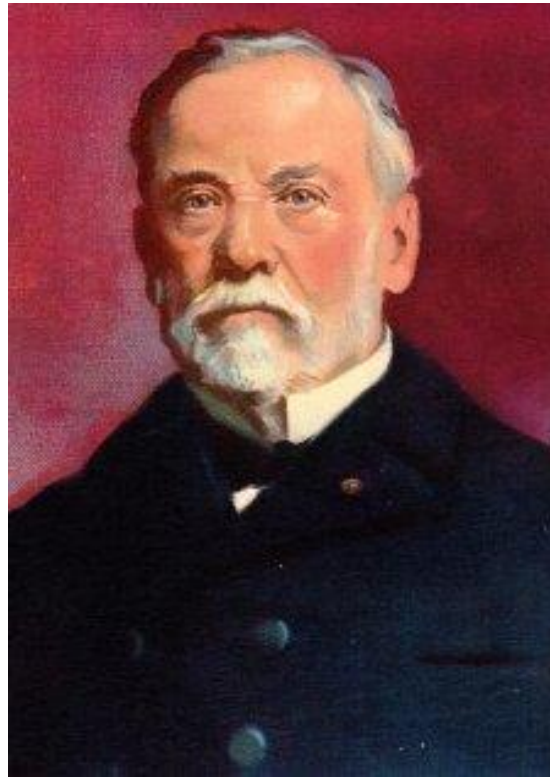
3. Развитие иммунологии до середины XX века — описание новых иммунологических феноменов, развитие инфекционной иммунологии
4. «Новая иммунология» 50-80-х годов XX века — отличался доминированием неинфекционного клеточного направления.
5. Современный этап — характерно широкое использование молекулярно-биологических методов и технологий

# Основоположники иммунологии



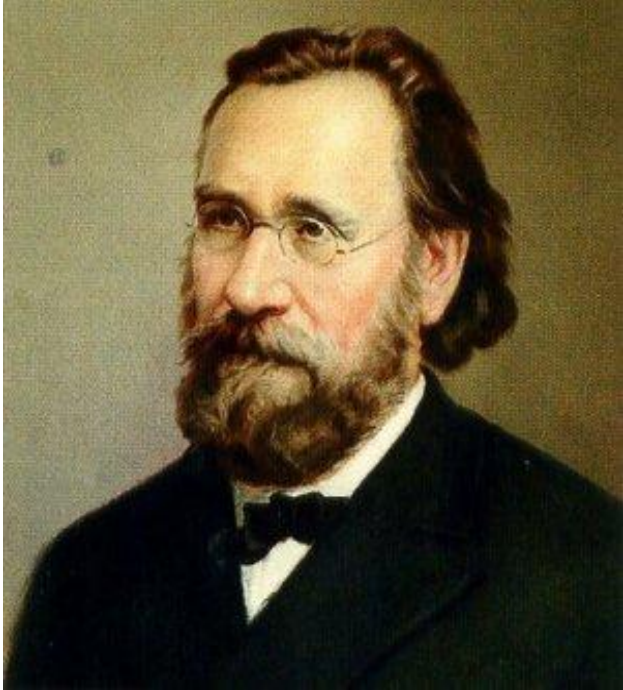
Эдуард Дженнер

прививка человеку  
коровьей оспы

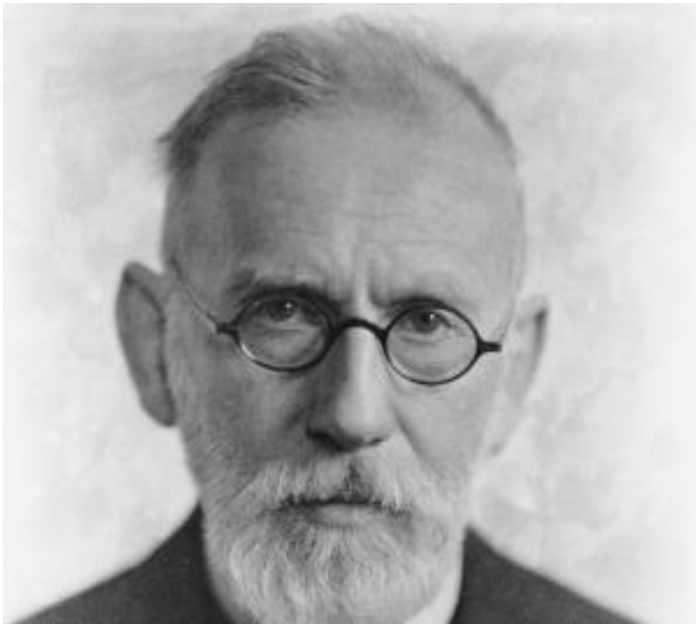


Луи Пастер

принцип получения  
живых вакцин



Илья Ильич  
Мечников  
клеточная теория  
иммунитета



Пауль Эрлих  
гипотеза об  
антителах





**Габричевский**  
**Георгий Норбертоич**  
описал явления  
хемотаксиса лейкоцитов

**Здродовский**  
**Павел Феликсович**  
обосновал физиологическое  
направление в иммунологии





Н. А. Гайский  
вакцины против чумы,  
туляремии



Лев Зильбер  
иммунология рака



# Чумаков Михаил Петрович

вакцина против  
полиомиелита,  
кори, гриппа, паротита



# Смородинцев Анатолий Александрович



# Иммунитет

- это способ защиты живых многоклеточных организмов от потенциально опасных клеток и молекул, необходимый для поддержания клеточного гомеостаза.



Обеспечивается факторами



Врожденного  
иммунитета

Адаптивного  
(приобретенного)  
иммунитета

# Основные источники экзогенной агрессии

(проникающие из внешней среды):

1. микрорганизмы
2. высокомолекулярные продукты биологического происхождения (яды животных, токсины бактерий)
3. аллергены

# Основные источники эндогенной агрессии

(видоизмененные клетки и молекулы собственного организма):

1. опухолевые клетки
2. клетки, инфицированные внутриклеточными паразитами (вирусами, внутриклеточными бактериями)
3. некротизированные и апоптотические клетки

**При формировании иммунного ответа  
наблюдается последовательная  
триада реакций:**

1. распознавание потенциально опасных  
объектов экзогенного и эндогенного  
происхождения

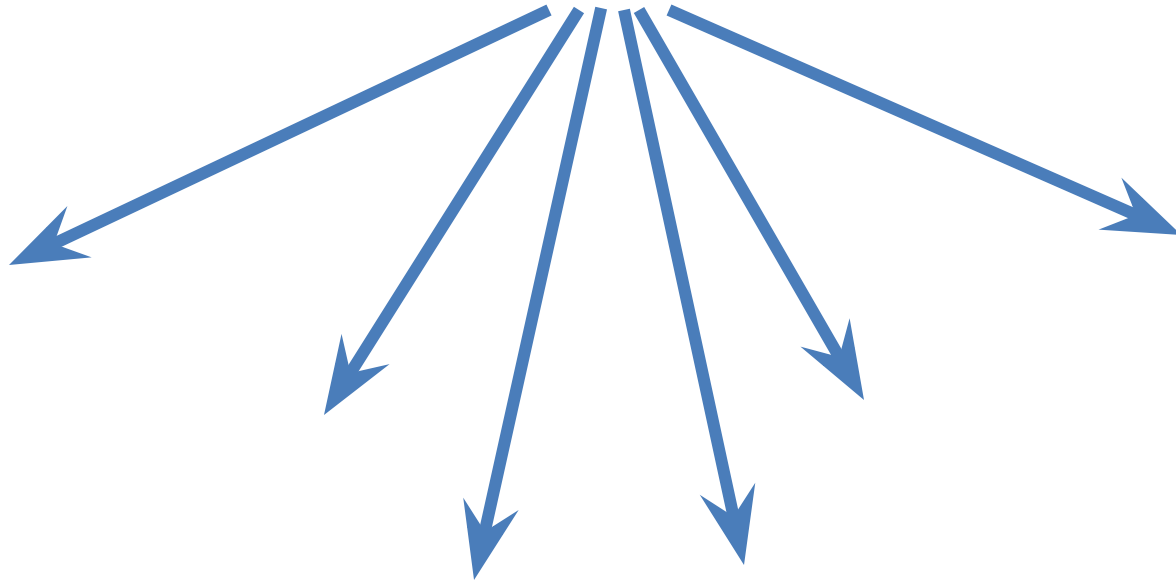


2. их элиминация



3. запоминание информации о  
контакте с ними (формирование  
иммунологической памяти)

# Классификация видов иммунитета по этиологической направленности

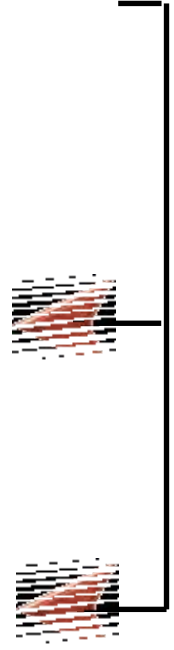
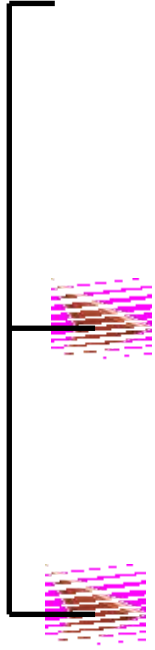


# Классификация видов иммунитета по локализации



# Классификация видов иммунитета по происхождению





# Молекулы — мишени иммунитета:

## 1. PAMP -

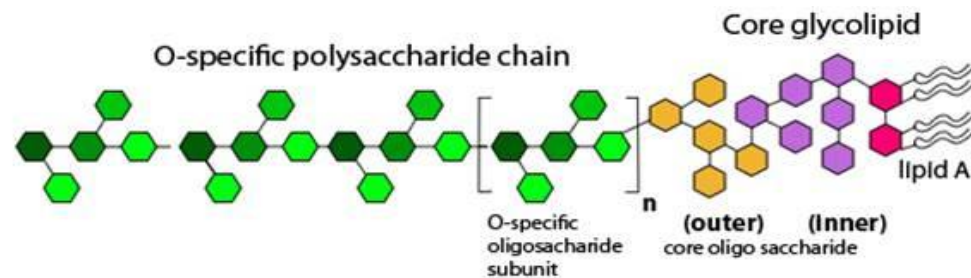
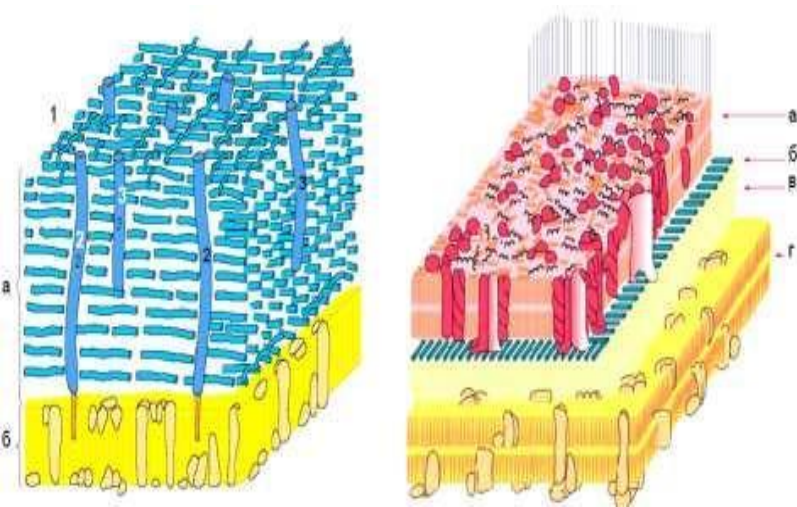
образы патогенности, или патогенассоциированные молекулярные паттерны  
(Pathogen-associated molecular patterns)

## 2. Антигены

## 3. Стрессорные молекулы и образцы опасности (DAMP)

# РАМР -

группы молекул, отсутствующие в организме хозяина, но характерные для отдельных групп микроорганизмов, связанные с их патогенностью и заведомо опасные; не являются индивидуальными (эндотоксины Грам- бактерий, пептидогликан, микробные нуклеиновые кислоты или белки - флагеллин и др.)





## **Антигены —**

высокомолекулярные соединения, способные специфически стимулировать иммунокомпетентные лимфоидные клетки и обеспечивать тем самым развитие иммунного ответа

## **Стрессорные молекулы и образцы опасности (DAMP) —**

собственные молекулы организма на мембранах клеток, сигнализирующие преимущественно об опасности эндогенного происхождения (трансформации, повреждении, клеточном стрессе)

# Рецепторы клеток организма, распознающие мишени иммунитета



# Классификация патогенраспознающих рецепторов по функциям

1. ЭНДОЦИТОЗНЫЕ - опосредуют поглощение и доставку патогена к лизосомам, где впоследствии происходит его разрушение с образованием антигенных детерминант; запускают классический иммунный ответ:

- а). маннозные;
- б). scavenger-рецепторы

2. СИГНАЛЬНЫЕ - системы «оповещения о несанкционированном прорыве» любого микроорганизма внутрь клетки или «побега» его из фаголизосомы:

- а). Toll-подобные рецепторы;
- б). NOD-рецепторы

# Врожденный иммунитет —

наследственно закрепленная система защиты, объектом распознавания для которой являются PAMP и DAMP, формирующаяся в онтогенезе постоянно, вне зависимости от «запроса»

(возникла эволюционно раньше адаптивного):

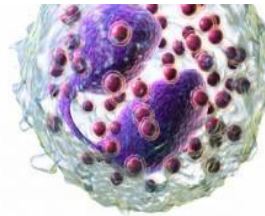
- а). формируется в период внутриутробного развития организма;
- б). предсуществует в организме всегда, независимо от наличия/ отсутствия биологической агрессии;
- в). популяция клеток реагирует как единое целое, при этом клетки не образуют клонов;
- г). обеспечивает распознавание и элиминацию объектов в первые несколько минут или часов после их обнаружения;
- д). характерно вовлечение в процесс клеток других систем организма
- е). не формируется иммунологической памяти

# Клетки врожденного иммунитета

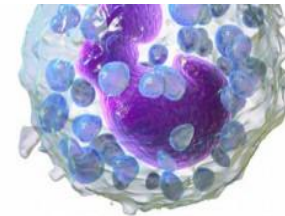
1. клетки миелоидного ряда (сегментоядерные лейкоциты — нейтрофилы, эозинофилы, базофилы; моноциты/макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки)
2. клетки лимфоидного происхождения - нормальные киллеры (NK)



Моноцит



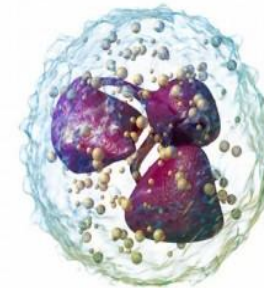
Эозинофил



Базофил

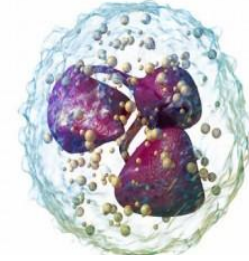


Лимфоциты



Нейтрофил

# Нейтрофилы

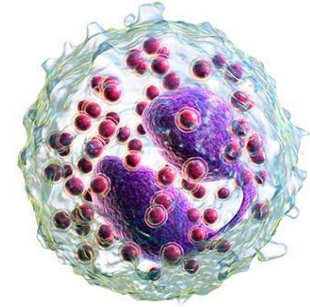


- созревают в костном мозге, после чего 70% депонируется на его территории, остальные выходят в кровоток;
- это наиболее многочисленная (50-70%) фракция лейкоцитов периферической крови, имеют 4 типа гранул;
- очень мобильны, под действием хемокинов экстренно мигрируют из кровотока в очаг тканевого воспаления;
- короткоживущие клетки, погибающие после миграции в ткань в течение 3-5 суток в результате апоптоза.

## Основные функции

1. фагоцитоз с молниеносным запуском внутриклеточного переваривания и наиболее выраженной его интенсивностью
2. секреция цитокинов
3. внеклеточный киллинг клеток-мишеней при дегрануляции

# Эозинофилы

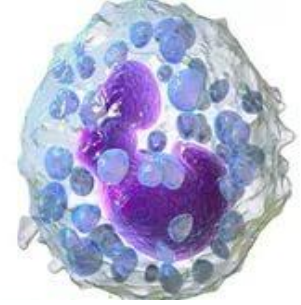


гранулярные сегментоядерные лейкоциты крови (0,5-2,0%), после циркуляции в крови мигрирует в ткани, преимущественно пищеварительного тракта.

## Основные функции

1. уничтожение многоклеточных паразитов (гельминтов, мелких эукариотов) путем внеклеточного цитолиза;
2. разрушение вирусной РНК за счет фермента РНК-азы;
3. секреция цитокинов
4. обладают слабой фагоцитарной активностью

# Базофилы и тучные клетки (мастоциты)



Имеют сегментированное ядро, базофильные гранулы и дополнительные этапы созревания после костного мозга в селезенке и др. органах.

Базофилы являются клетками крови, но быстро мигрируют в ткани; мастоциты — тканевые клетки.

**Основные функции** — участие в формировании:

1. воспаления
2. реакций аллергической гиперчувствительности
3. защиты от многоклеточных паразитов (внеклеточный цитолиз)



# Дендритные клетки (ДК)



- Клетки, преимущественно миелоидного ряда, малая часть — лимфоидного.
- Имеют характерную отростчатую форму.
- Незрелые ДК мигрируют из кровотока в барьерные ткани
- Созревают при перемещении их из барьерных тканей в лимфу, далее в Т-зоны лимфоузлов.
- Зрелые миелоидные ДК заселяют селезенку, брыжеечные лимфоузлы, лимфоузлы кожи; лимфоидные ДК - тимус.

## Основная функция:

Распознавание PAMP и презентация антигенов Т-лимфоцитам

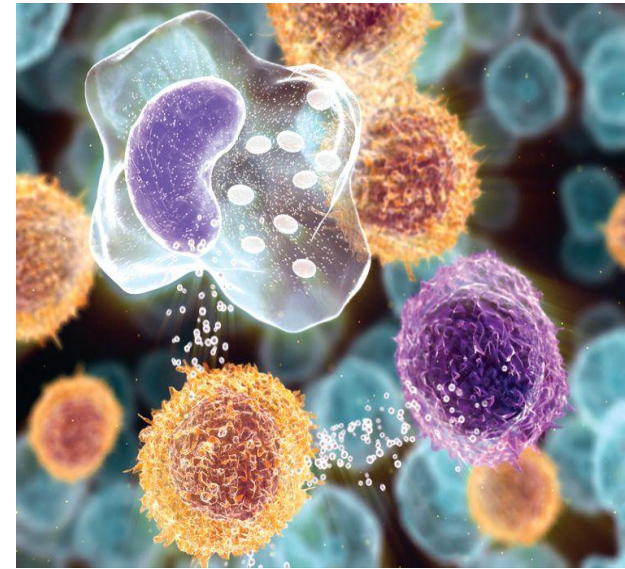
# Моноциты и макрофаги

Моноциты – циркулирующие в крови клетки, при миграции в ткань трансформируются в макрофаги и дендритные клетки.

Разновидности макрофагов:

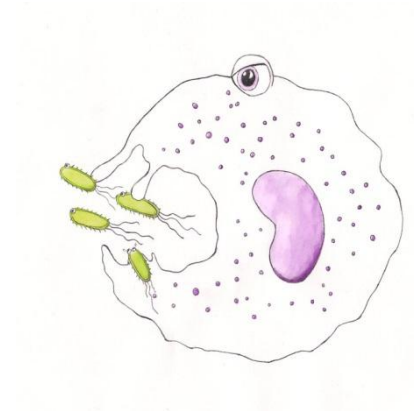
1. резидентные (возникают при спонтанной миграции практически во все ткани, имеют различия в морфологии и названии в зависимости от типа ткани);
2. воспалительные (формируются при экстренной миграции в очаг воспаления)

Продолжительность жизни – 40-60 суток



# Основные функции моноцитов/макрофагов:

- распознавание всех видов PAMP,
- фаго- и пиноцитоз клеток-мишеней и клеточных фрагментов с последующим внутриклеточным киллингом,
- секреция широкого спектра цитокинов (семейства ИЛ-1 и провоспалительных), гормонов, компонентов комплемента, белков межклеточного матрикса и др. (иммунорегуляция)
- процессинг и представление антигенов Т-лимфоцитам



# Естественные, или нормальные, киллеры

- большие гранулярные лимфоциты; отделяются в костном мозге от Т-клеточной линии; мигрируют в периферические лимфоидные органы.
- не имеют антигенраспознающих рецепторов.
- компоненты гранул: перфорины, гранзимы, гранулолизин
- распознают эндогенные стрессорные молекулы, появляющиеся на клетках-мишенях собственного организма при их трансформации, инфицировании вирусами, при клеточном стрессе и др.

## Механизм уничтожения клеток-мишеней — контактный цитоллиз.

Основные маркеры: CD56, CD16

# Основные типы рецепторов и других молекул, представленных на клетках врожденного иммунитета:

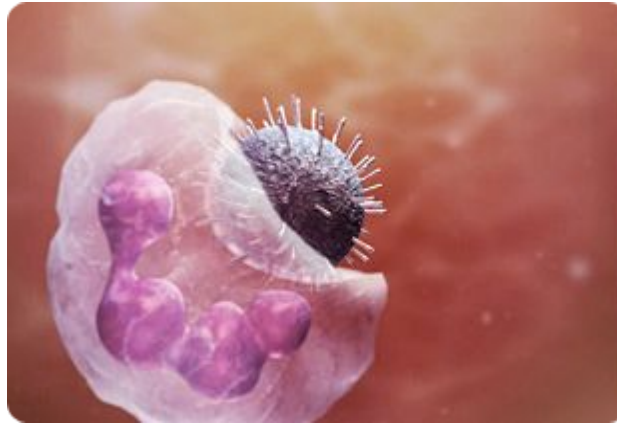
1. рецепторы , распознающие PAMP и DAMP
2. рецепторы к цитокинам, факторам комплемента, Fc-фрагменту иммуноглобулинов
3. молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса, а на антигенпредставляющих клетках - I и II классов
4. CD-антигены, набор и сочетание которых специфичен для каждой популяции и субпопуляции клеток

# **Основные эффекторные механизмы врожденного иммунитета реализуемые клетками**

1. фагоцитоз (внутриклеточный киллинг)
2. контактный цитолиз клеток-мишеней
3. внеклеточный цитолиз

# Фагоцитоз

Это захват и поглощение специализированными клетками организма корпускулярных частиц размером не менее 0,5 мкм.

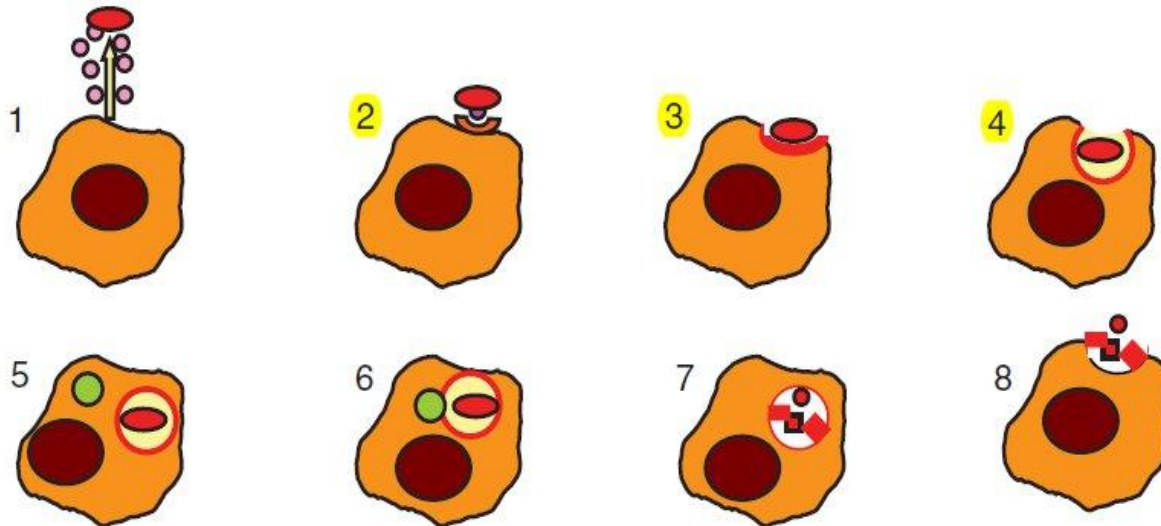
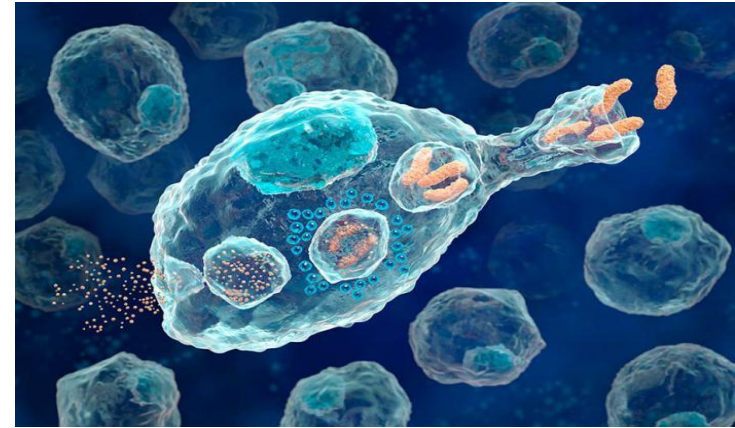


Клетки, обладающие фагоцитарной активностью:

1. «Профессиональные» фагоциты – Нф и Мн/Мф,
2. Прочие клетки – эозинофилы, базофилы, тучные и дендритные клетки.

# Стадии фагоцитоза

- Хемотаксис,
- Адгезия,
- Активация мембраны,
- Погружение,
- Образование фагосомы,
- Образование фаголизосомы,
- Киллинг и переваривание,
- Выброс продуктов деградации





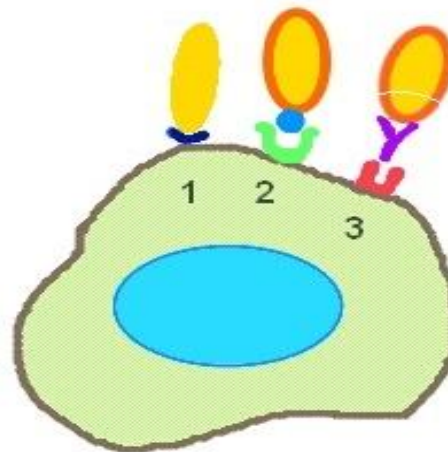
# Адгезия

неопсонизированная

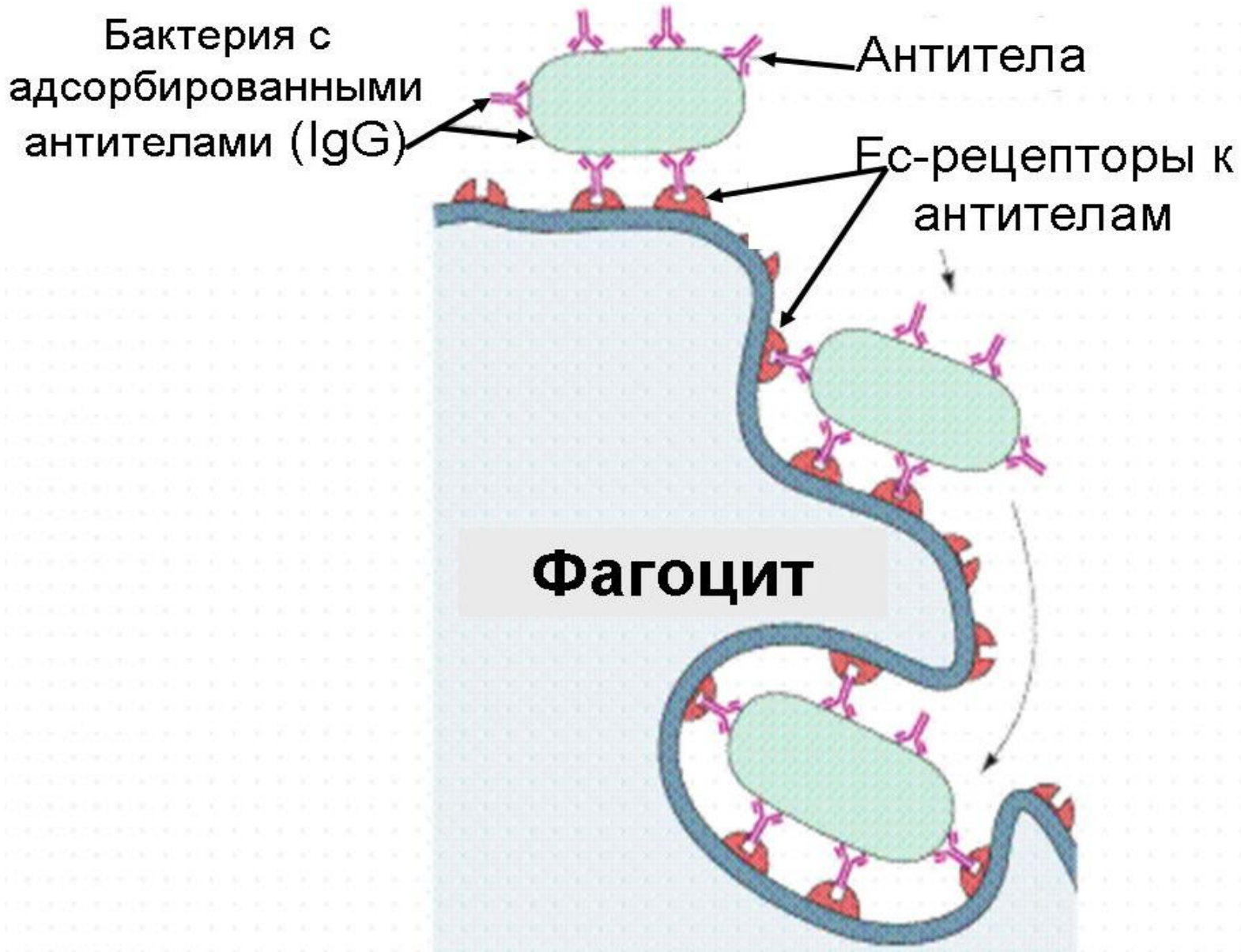
опсонизированная

## Опсонизация-

это «обволакивание» объекта белками-опсонидами (СЗв-компонентом комплемента, антителами класса G), облегчающими его распознавание и поглощение фагоцитами.



# Опсонизация антителами



# Фагоцитоз

```
graph TD; A[Фагоцитоз] --> B[Завершённый  
(с лизисом  
мишени)]; A --> C[Незавершённый при  
котором не происходит  
разрушение патогена  
(при туберкулезе, гонорее,  
менингококковых,  
стафилококковых  
инфекциях, бруцеллезе,  
чуме и др.)];
```

Завершённый  
(с лизисом  
мишени)

Незавершённый при  
котором не происходит  
разрушение патогена (при  
туберкулезе, гонорее,  
менингококковых,  
стафилококковых  
инфекциях, бруцеллезе,  
чуме и др.)

# Гуморальные факторы врожденного иммунитета



Система комплемента

Цитокиновая сеть

Нормальные антитела

Белки воспаления (острой фазы): пентраксины,  
в т.ч. С-реактивный белок

Бактерицидные пептиды: дефензины; белок,  
связывающий ЛПС, и др.

Факторы развития аллергических реакций: биогенные  
амины (гистамин, серотонин), эйкозаноиды и др.

# Система комплемента

— это многокомпонентная самособирающаяся система сывороточных белков (более 20), которые в норме находятся в неактивном состоянии.

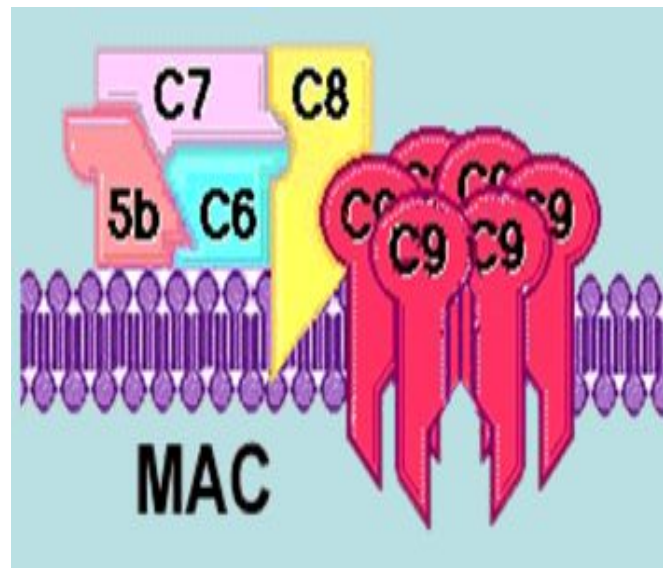
## Пути активации:

1. классический
2. альтернативный
3. лектиновый

# Фазы активации комплемента

1. **Запуск активации** (участвуют факторы C1-C5, конвертазы C3, C5 и ряд других белков)
2. **Формирование литического комплекса** факторами C5-C9, атака клеточной мембраны, ее перфорация и лизис клетки-мишени

Пути активации отличаются особенностями 1-й фазы, а фаза клеточного лизиса проходит однотипно.



# Классический путь

1. Активатор – иммунный комплекс Аг-Ат, который узнается С1-компонентом;
2. Последующая активация С4 и С2 и формирование фермента С3-конвертазы;
3. Расщепление С3 на фрагменты С3в и С3а;
4. Формирование С5-конвертазы и расщепление С5 на фрагменты «а» и «в» .

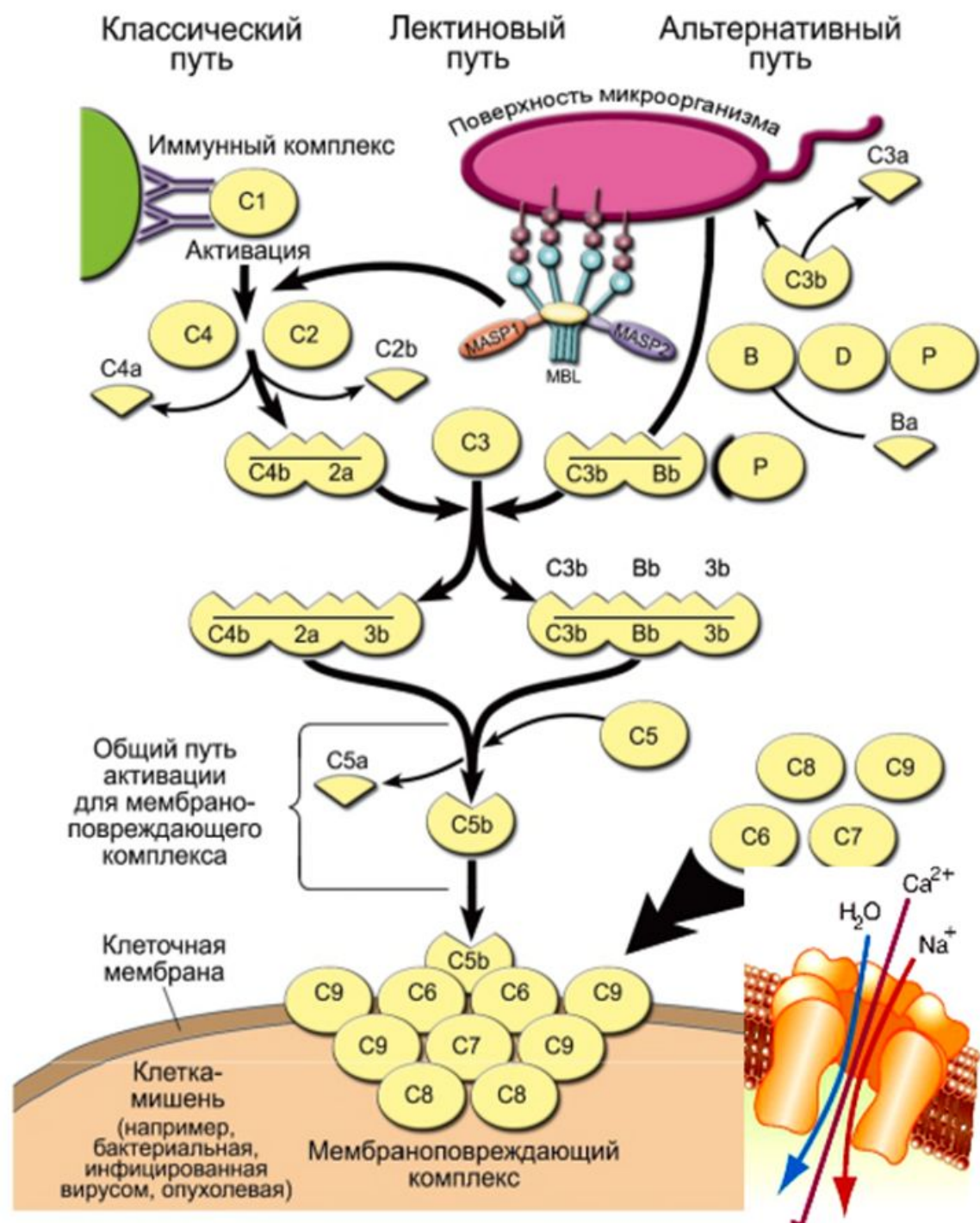
# Лектиновый путь

1. Распознавание углеводов на поверхности микробной клетки маннозосвязывающим лектином сыворотки крови.
2. Активация сразу с C4 и C2-компонентов.
3. Далее идет аналогично классическому пути.



# Альтернативный путь

1. Гидролиз СЗ на поверхности микробной клетки (обычно на ЛПС клеточной стенки Гр-бактерий)
2. Образование СЗ-конвертазы с участием белков системы комплемента В, D и Р (пропердина), фиксированной на ЛПС
3. Запуск дальнейшей цепочки, минуя С1, С4 и С2.



# Биологические эффекты комплемента

## 1. Лизис клеток

(все пути активации завершаются образованием мембраноатакующего комплекса);

## 2. «Анафилотоксическое» действие

(C3a, C4a и C5a связываются с рецепторами базофилов, индуцируют выброс гистамина, серотонина и др. медиаторов воспаления, привлекают фагоциты в очаг);

## 3. Опсонинизация

(C3b, C4b повышают адгезию объекта фагоцитоза на мембранах Мф, Нф, Эф и тем самым усиливают поглотительную активность фагоцитов.

# Цитокины

Это система низкомолекулярных белков организма, синтезируемых преимущественно активированными клетками иммунной и кроветворной систем, регулирующих межклеточные взаимодействия.

(«универсальный» язык общения всех клеток)

# Классификация цитокинов



**Участвующие в развитии воспаления**  
(провоспалительные):  
ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6,  
ИЛ-17, ИЛ-18,  
хемокины, колоние-  
стимулирующие  
факторы



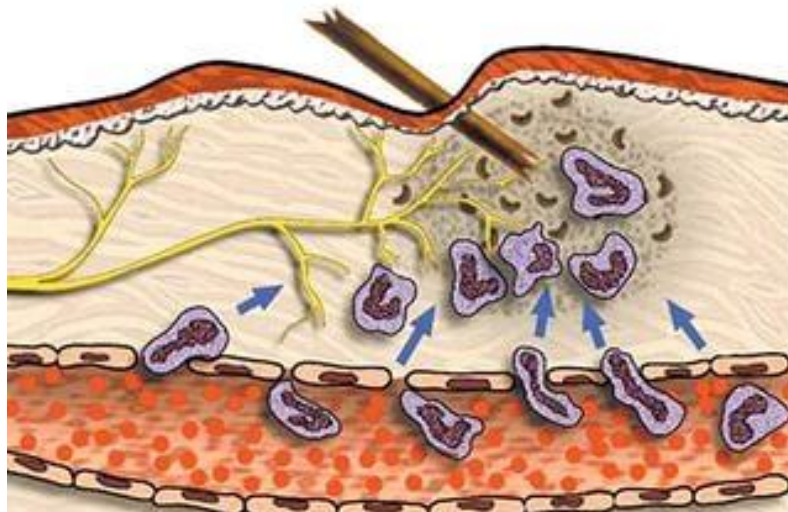
**Сдерживающие воспалительную реакцию**  
(противовоспалительные)  
ИЛ-4, ИЛ-10

# Структурно-функциональные семейства ЦИТОКИНОВ

1. интерфероны типа I — III (ИФН- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и др.);
2. интерлейкины 1, 6, 10, 12, 17 (в настоящее время насчитывается до 34 различных ИЛ);
3. хемокины;
4. фактор некроза опухолей;
5. цитокины Т-хелперов (1 и 2);
6. гемопоэтические факторы и др.

# Свойства цитокинов

- Отсутствие специфичности в отношении антигенов,
- Функционирование по принципу сети,
- Участие в регуляции межклеточных взаимодействий при воспалении, иммунном ответе, гемопоэзе,
- Растворимая (секретируемая) форма или связанная с мембранами клеток форма



Результат активации гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета – формирование базовой  
**реакции инфекционного воспаления**  
(в течение нескольких часов после внедрения патогена во внутреннюю среду организма)