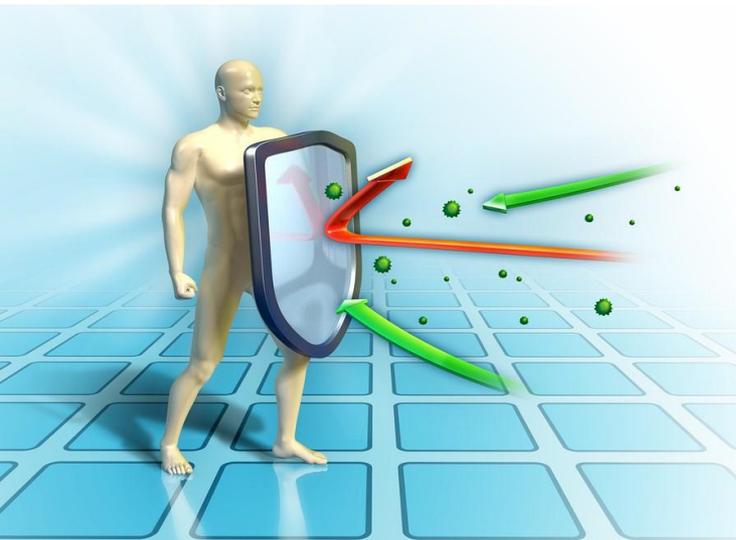




Понятие об иммунитете и его видах.

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

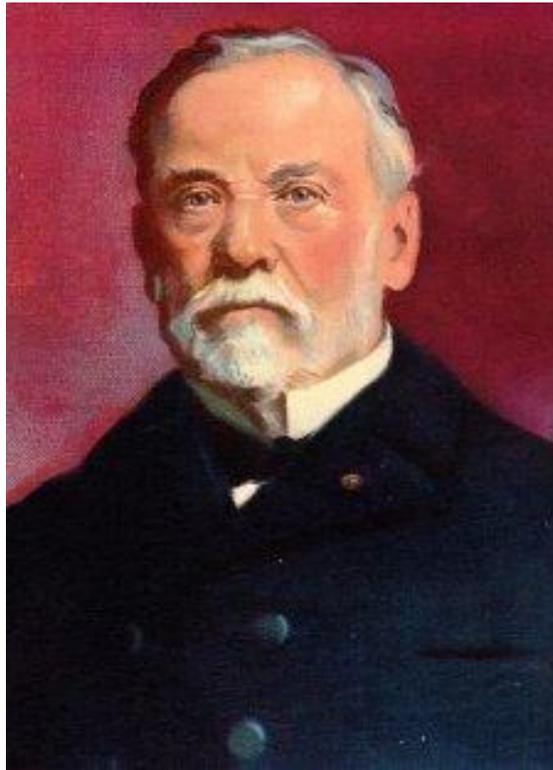
3. Развитие иммунологии до середины XX века — описание новых иммунологических феноменов, развитие инфекционной иммунологии
4. «Новая иммунология» 50-80-х годов XX века — отличался доминированием неинфекционного клеточного направления.
5. Современный этап — характерно широкое использование молекулярно-биологических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

Основоположники иммунологии



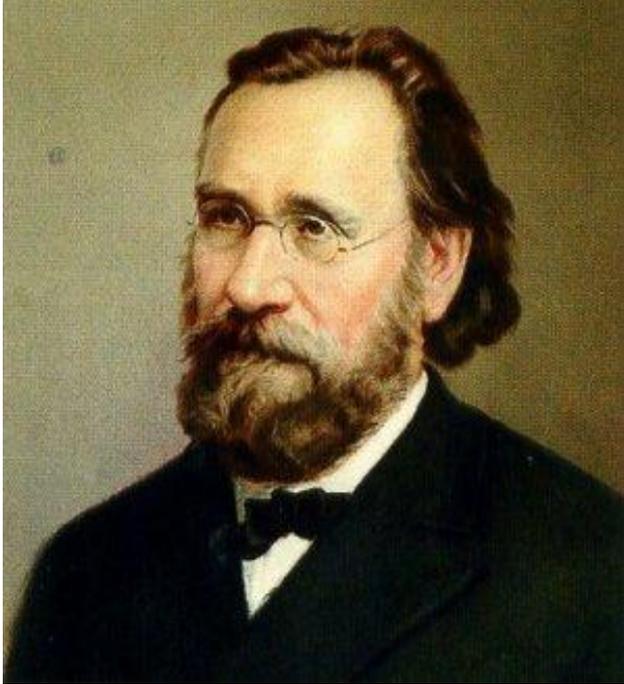
Эдуард Дженнер

прививка человеку
коровьей оспы

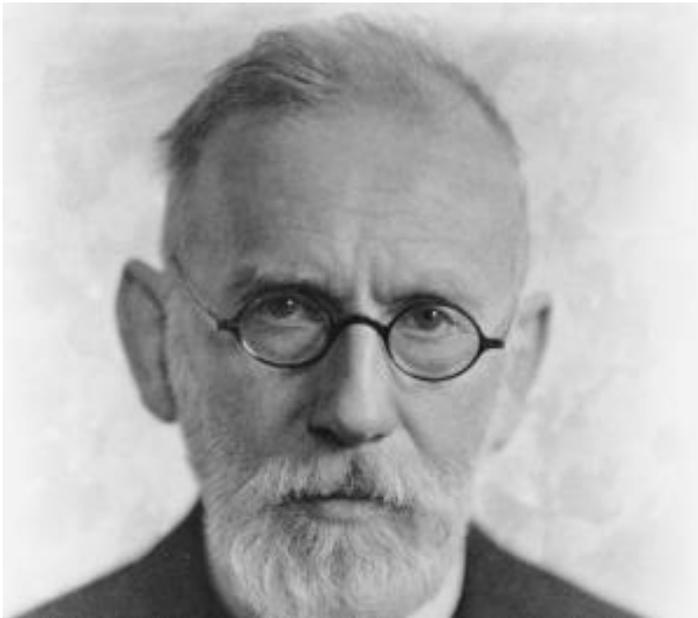


Луи Пастер

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



Сморodinцев 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

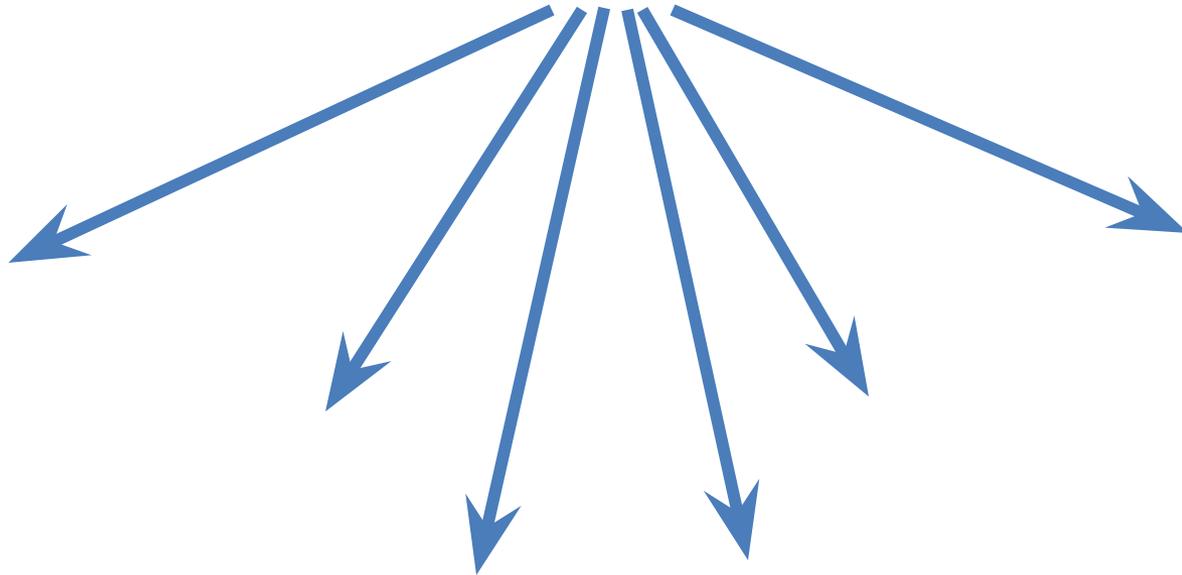


2. их элиминация



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

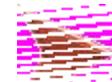
Классификация видов иммунитета по этиологической направленности

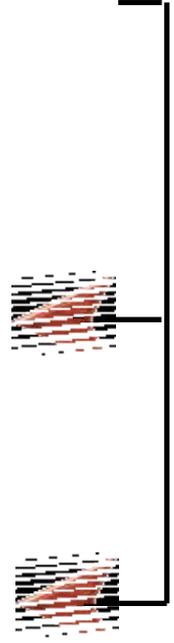
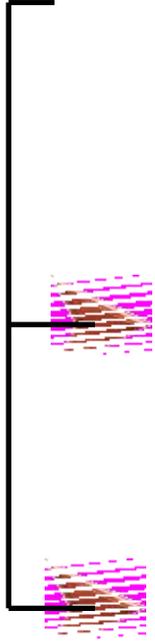


Классификация видов иммунитета по локализации



Классификация видов иммунитета по происхождению





Молекулы — мишени иммунитета:

1. PAMP -

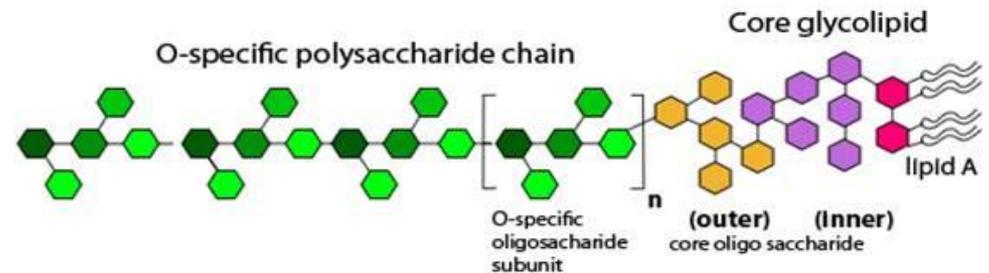
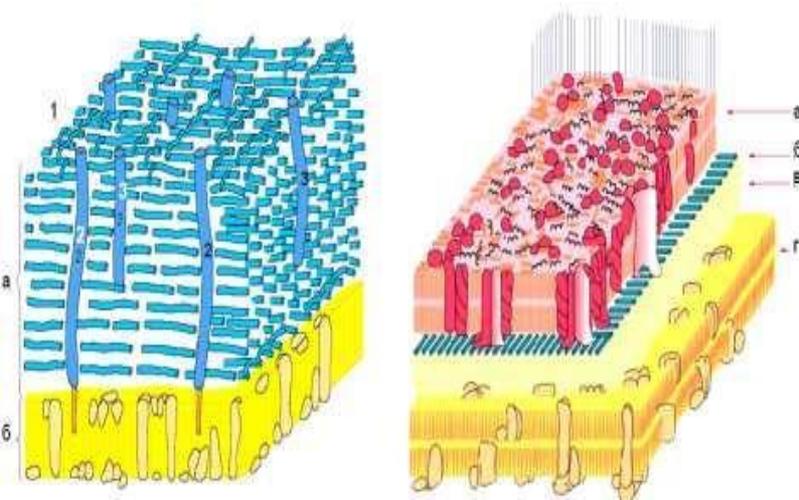
образы патогенности, или патогенассоциированные молекулярные паттерны
(Pathogen-associated molecular patterns)

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.)



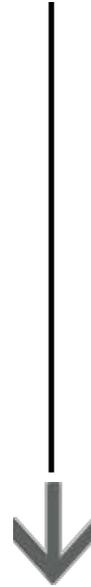
Антигены —

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 —

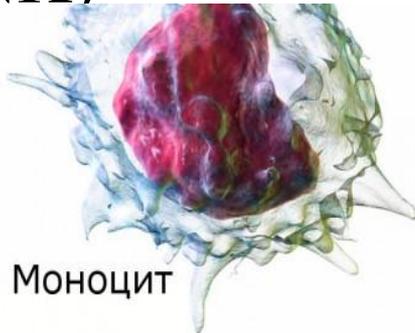
наследственно закрепленная система защиты, объектом распознавания для которой являются PAMP и DAMP, формирующаяся в онтогенезе постоянно, вне зависимости от «запроса»

(возникла эволюционно раньше адаптивного):

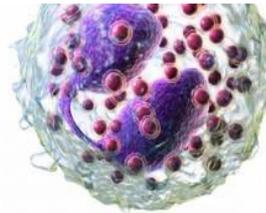
- а). формируется в период внутриутробного развития организма;
- б). предсуществует в организме всегда, независимо от наличия/ отсутствия биологической агрессии;
- в). популяция клеток реагирует как единое целое, при этом клетки не образуют клонов;
- г). обеспечивает распознавание и элиминацию объектов 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

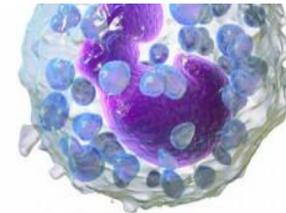
1. клетки миелоидного ряда (сегментоядерные лейкоциты — нейтрофилы, эозинофилы, базофилы; моноциты/макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки)
2. клетки лимфоидного происхождения - нормальные киллеры (NK)



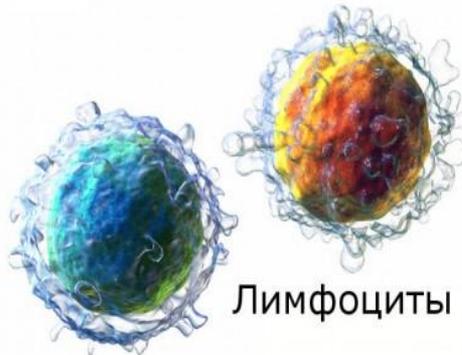
Моноцит



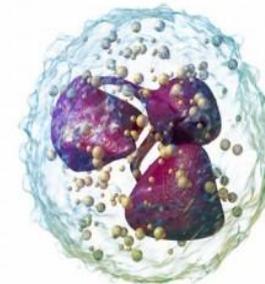
Эозинофил



Базофил

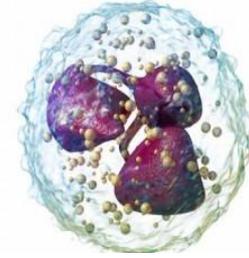


Лимфоциты



Нейтрофил

Нейтрофилы

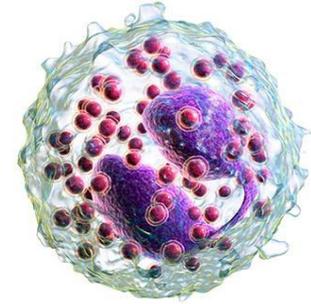


- созревают в костном мозге, после чего 70% депонируется на его территории, остальные выходят в кровоток;
- это наиболее многочисленная (50-70%) фракция лейкоцитов периферической крови, имеют 4 типа гранул;
- очень мобильны, под действием хемокинов экстренно мигрируют из кровотока в очаг тканевого воспаления;
- 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

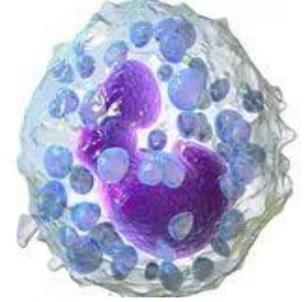


гранулярные сегментоядерные лейкоциты крови (0,5-2,0%), после циркуляции в крови мигрирует в ткани, преимущественно пищеварительного тракта.

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

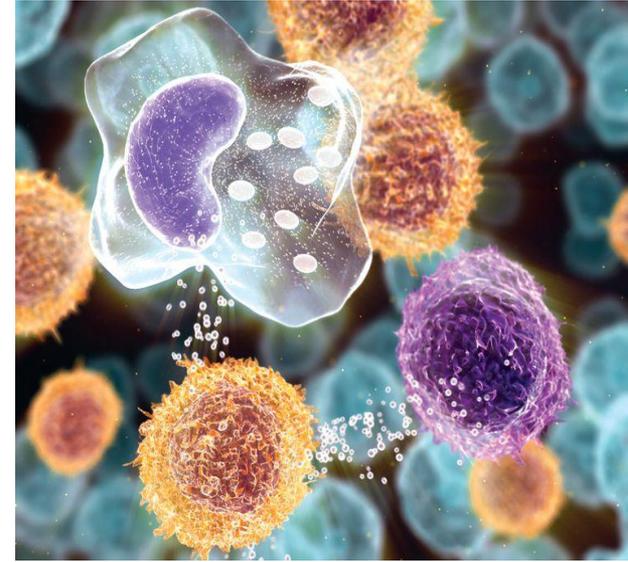
Моноциты и макрофаги

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

Разновидности макрофагов:

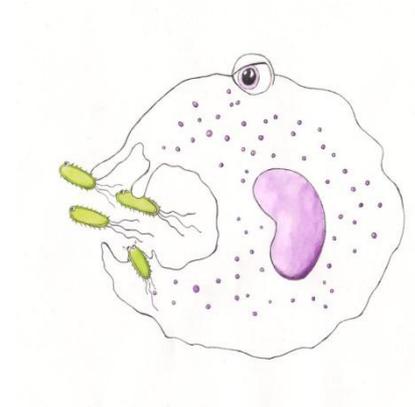
1. резидентные (возникают при спонтанной миграции практически во все ткани, имеют различия в морфологии и названии в зависимости от типа ткани);
2. воспалительные (формируются при экстренной миграции в очаг воспаления)

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.

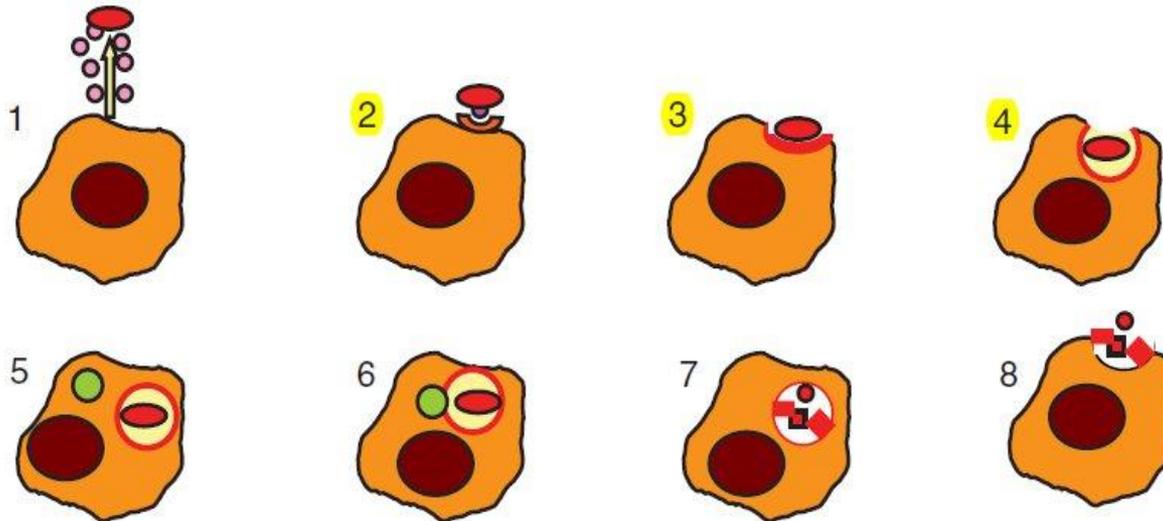
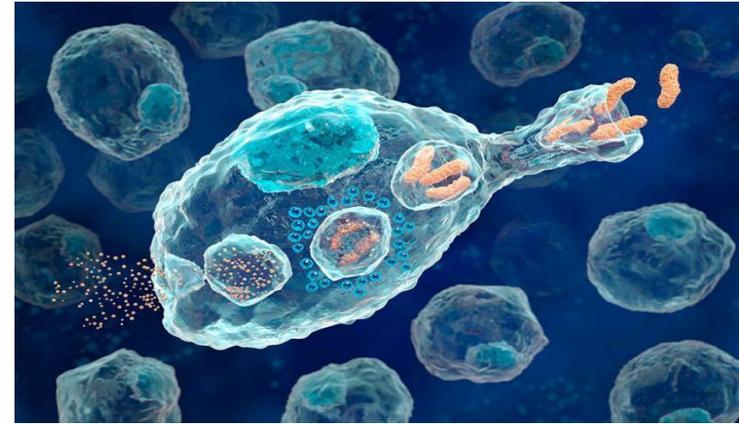


Клетки, обладающие фагоцитарной активностью:

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



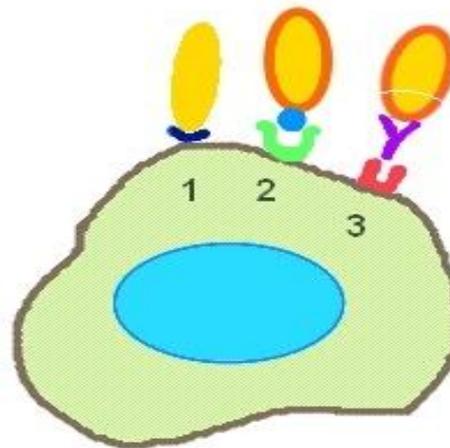
Адгезия

неопсонизированная

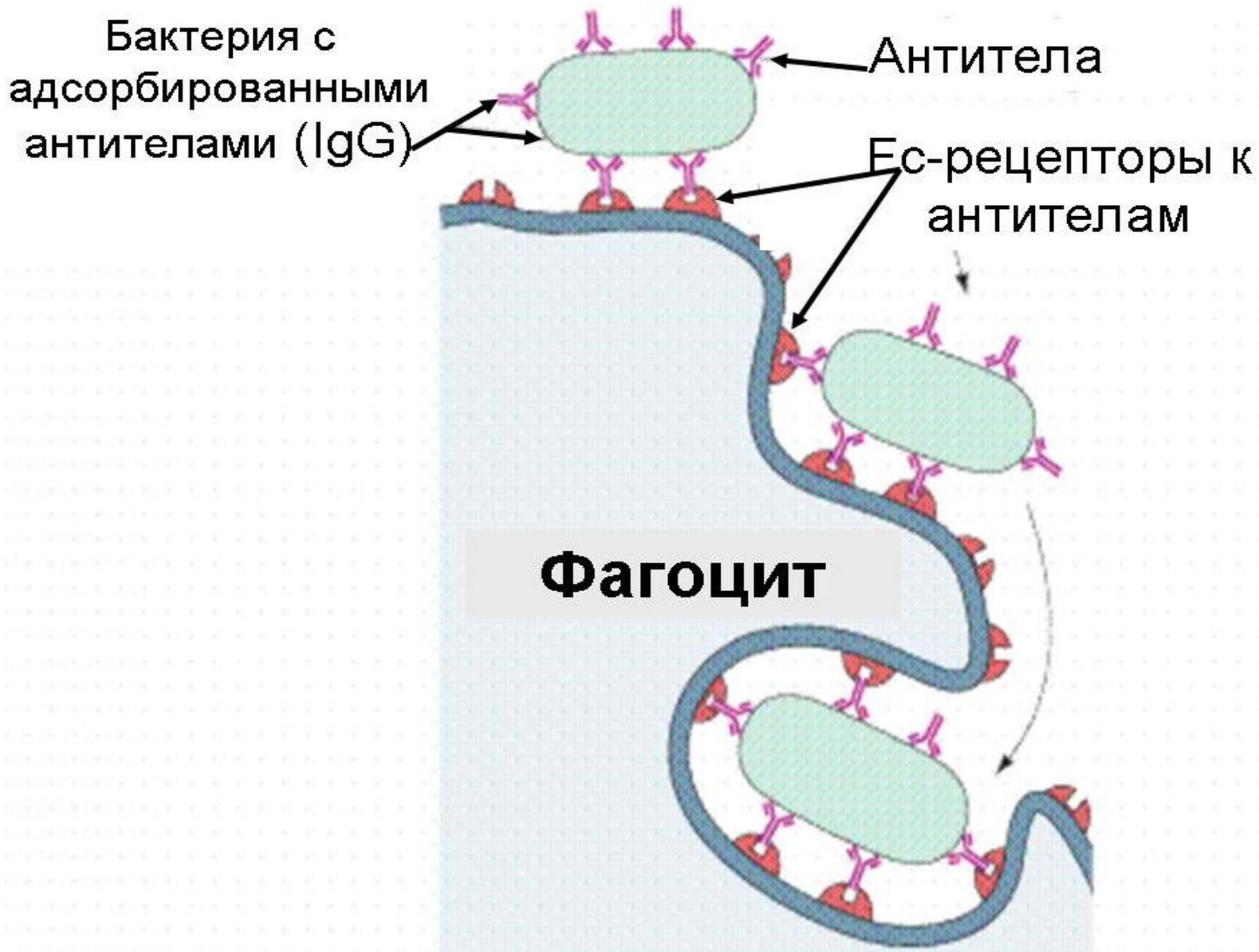
опсонизированная

Опсонизация-

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



Опсонизация антителами



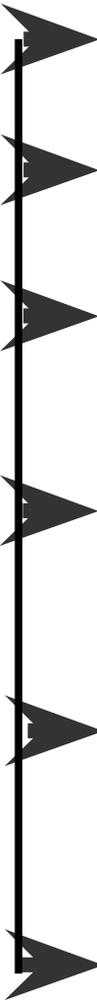
Фагоцитоз

```
graph TD; A[Фагоцитоз] --> B[Завершенный]; A --> C[Незавершенный];
```

Завершенный
(с лизисом
мишени)

Незавершенный 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.

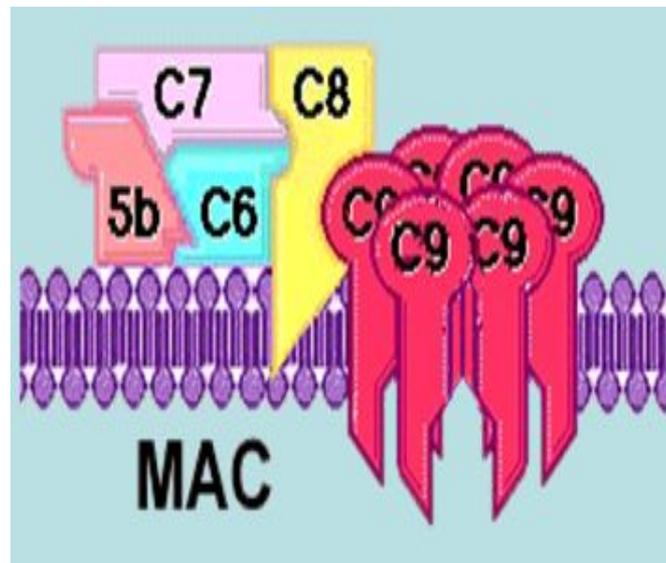
Пути активации:

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

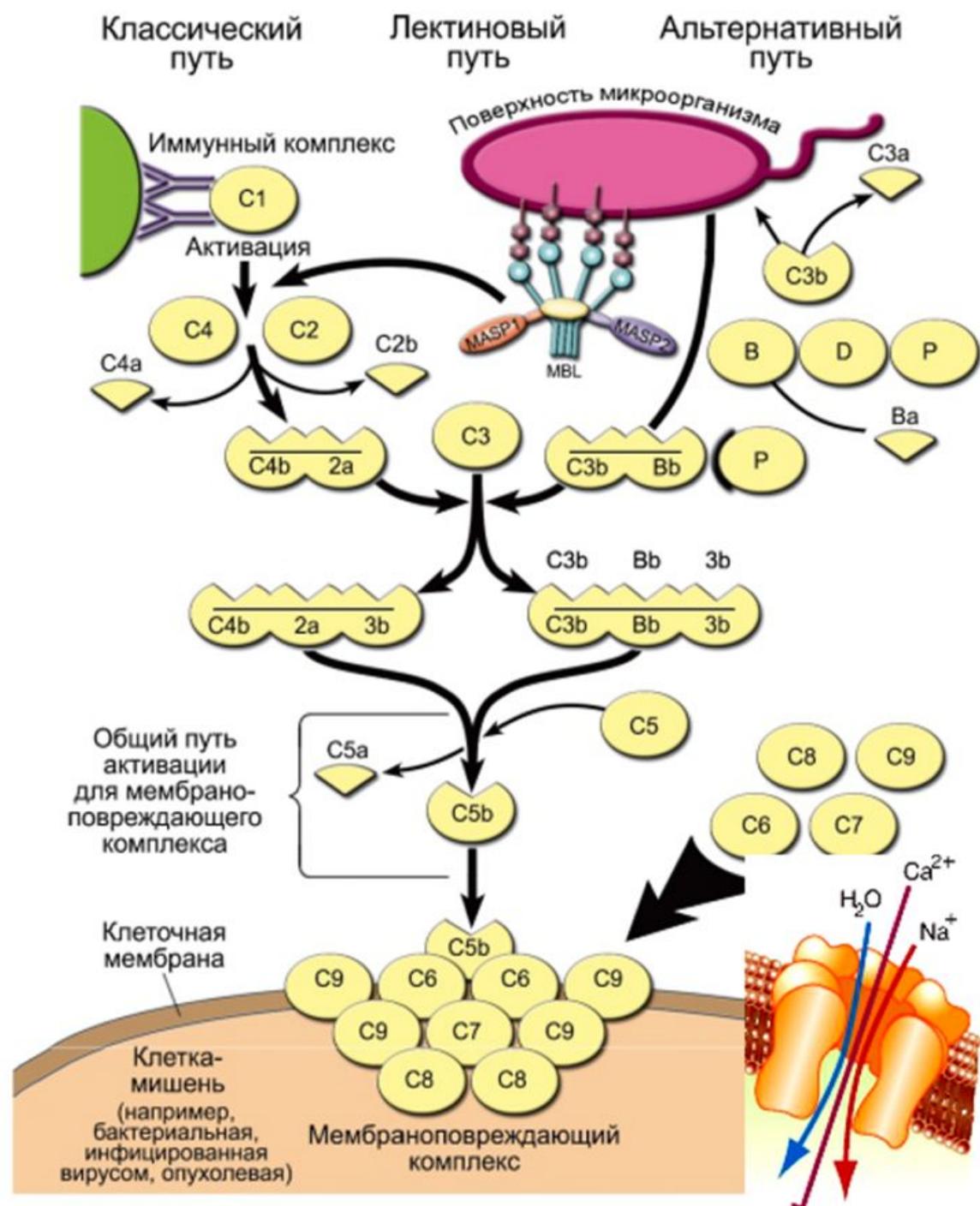
1. Активатор – иммунный комплекс Аг-Ат, который узнается С1-компонентом;
2. Последующая активация С4 и С2 и формирование фермента С3-конвертазы;
3. Расщепление С3 на фрагменты С3в и С3а;
4. Формирование С5-конвертазы и расщепление С5 на фрагменты «а» и «в» .

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

(С3а, С4а и С5а связываются с рецепторами базофилов, индуцируют выброс гистамина, серотонина и др. медиаторов воспаления, привлекают фагоциты в очаг);

3. Опсонинизация

(С3b, С4b 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



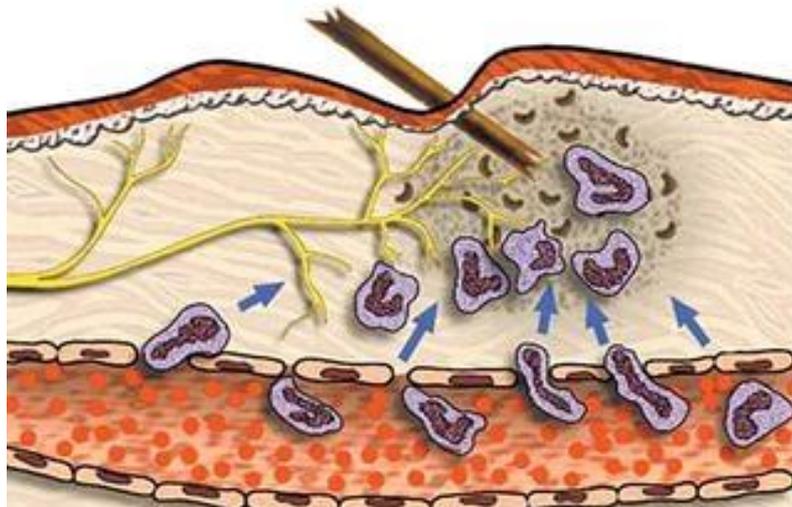
Сдерживающие воспалительную реакцию
(противовоспалительные)
ИЛ-4, ИЛ-10

Структурно-функциональные семейства ЦИТОКИНОВ

1. интерфероны типа I — III (ИФН- α , β , γ 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)