

# ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

2 курс, лечебный факультет

# План лекции

---

- *ЦЕЛЬ: научить студентов пониманию особенностей строения и функционирования врожденного иммунитета.*
- Понятие о врожденном иммунитете и его особенностях и функциях
- Клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета
- Характеристика клеток, участвующих в реакциях врожденного иммунитета
- Рецепторы врожденного иммунитета

**CD – антигенные маркеры клеток иммунной системы**

**MHC- главный комплекс гистосовместимости**

---

**Адгезия - прикрепление к объекту фагоцитоза**

**PAMP (pathogen-associated molecular patterns- патоген-ассоциированные молекулярные образцы) – консервативные патогенные структуры микроорганизмов, общие для разных патогенов.**

**Хемокины – регуляторы хемотаксиса различных клеток**

**Хемотаксис – направленное движение клеток, определяемое градиентом химических факторов (хемоаттрактантов)**

# ВИДЫ ИММУНИТЕТА

---

- **Врожденный иммунитет** – наследственно закрепленная система защиты многоклеточных организмов от патогенных и непатогенных микроорганизмов, а также эндогенных продуктов тканевой деструкции.
- **Приобретенный (адаптивный) иммунитет** - формируется в течение жизни под влиянием антигенной стимуляции.
- ***Врожденный и приобретенный иммунитет – это две взаимодействующие части иммунной системы, обеспечивающие развитие иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции.***

# Особенности врожденного иммунитета

**распознавание и элиминация патогенов в первые минуты или часы после их проникновения в организм**

**отсутствие клональности** - не образуют клонов, каждая клетка действует индивидуально

**распознавание патогенов через рецепторы, экспрессированные на клетках** (рецепторы - «мусорщики», маннозные, лектиновые, комплемента, Toll-подобные и др.)

**Рецепторы системы врожденного иммунитета эволюционно законсервированы**

# ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

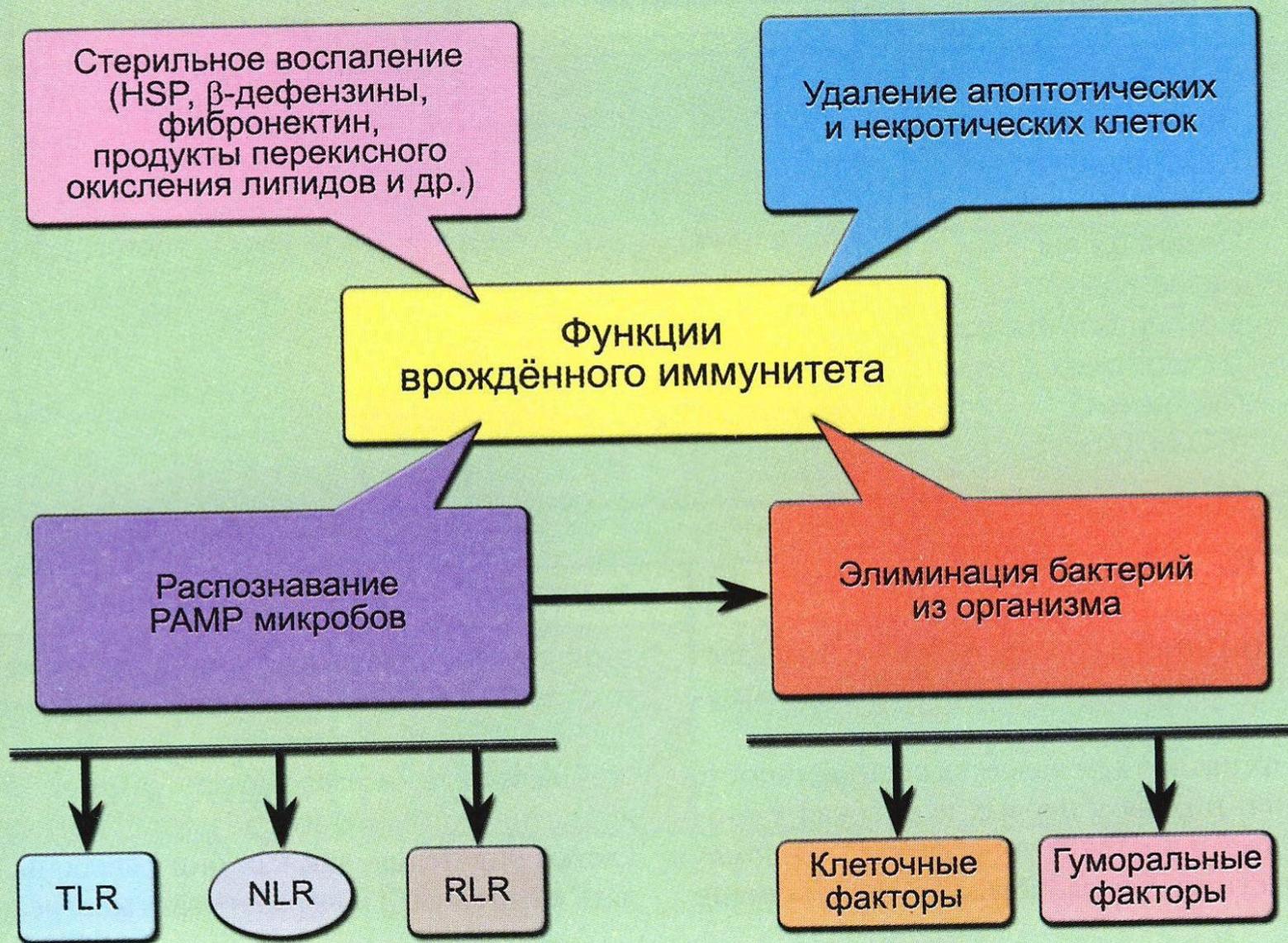
---

- факторы врожденного иммунитета не изменяются в процессе жизни, контролируются генами зародышевой линии и наследуются
- активация врожденного иммунитета не формирует иммунологической памяти, но является обязательным условием развития адаптивного иммунного ответа

# ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ О ВРОЖДЕННОМ ИММУНИТЕТЕ



# ФУНКЦИИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА



# МЕХАНИЗМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

---

## **КЛЕТОЧНЫЕ :**

**Клетки врожденного иммунитета:** мон/мф, дендритные клетки, НК, НКТ -клетки, НФ, ЭФ, БФ, тучные клетки, В1-клетки

**Неиммунные клетки:** эпителий слизистых оболочек, эндотелий, клетки эпидермиса, фибробласты и др.

**ГУМОРАЛЬНЫЕ:** белки острой фазы, провоспалительные цитокины и хемокины, комплемент и др.

# Клетки иммунной системы

## Клетки ВРОЖДЁННОГО иммунитета

- Эндотелиоциты
- Эпителиоциты
- Нейтрофилы
- Тучные клетки
- Эозинофилы
- Базофилы
- Моноциты/макрофаги
- Дендритные клетки
- NK-клетки  
(CD3-CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>)

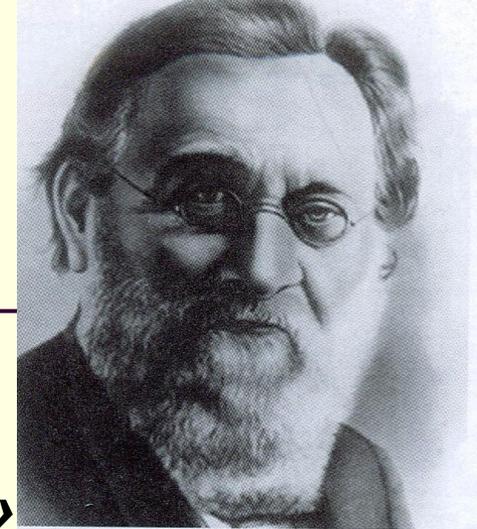
## ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ клетки

- NKT-клетки
- $\gamma\delta$  T-клетки
- B1-клетки  
(CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>)

## Клетки АДАПТИВНОГО иммунитета

- CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>  
T-клетки
- CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>  
T-клетки
- B-клетки  
(CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>)

# ФАГОЦИТАРНАЯ СИСТЕМА



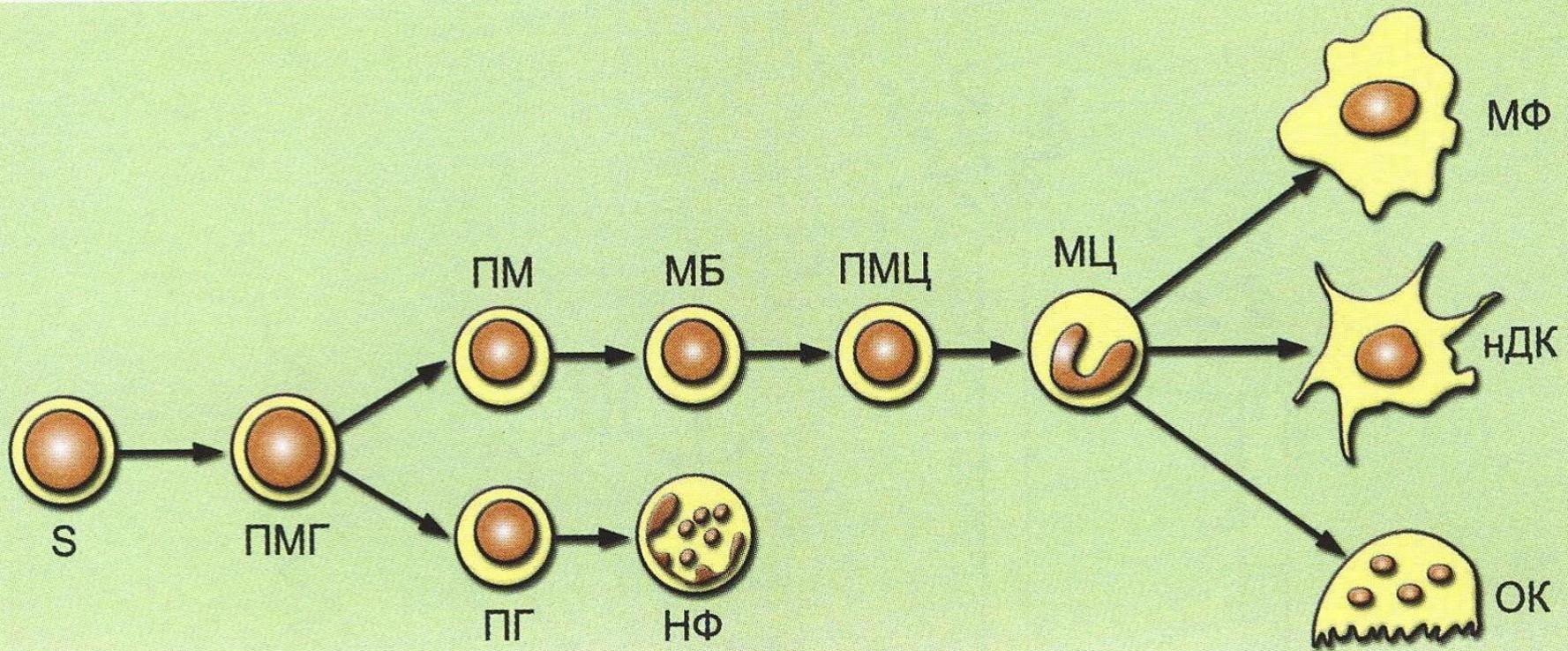
*Представлена происходящими из миелоидной стволовой клетки «профессиональными фагоцитами»*

- циркулирующими в крови (моноцитами и нейтрофилами)
- тканевыми фагоцитами (МФ и ДК)

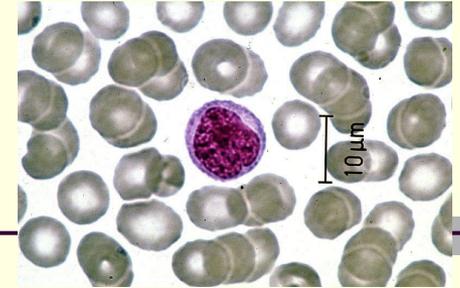
## Функции:

- участие в реакциях врожденного иммунитета (фагоцитоз)
- регуляция адаптивного иммунитета (АГ-представляющая функция, активация Т-лф)

# Этапы развития макрофагов



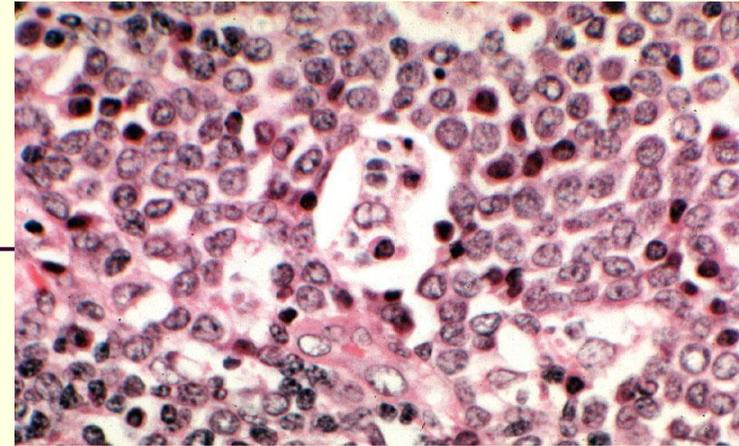
# ХАРАКТЕРИСТИКА МОН/МФ



- компактное ядро округлой формы
- размеры - 10-18 мкм
- содержат ряд ферментов (кислая гидролаза, пероксидаза, неспецифическая эстераза и др)
- моноциты составляют 5-10% лейкоцитов периферической крови
- циркулируют в крови около суток, затем мигрируют в ткани, превращаясь с тканевые макрофаги

# ТКАНЕВЫЕ МАКРОФАГИ

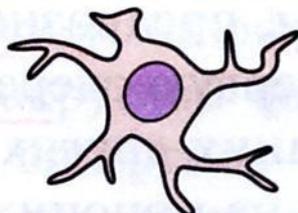
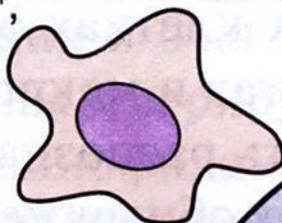
---



- Печень: Купферовские клетки (мф синусов)
- Легкие: альвеолярные макрофаги (подвижные)
- Селезенка: макрофаги селезенки (свободные, подвижные и фиксированные)
- Лимфоузлы: макрофаги лимфоузлов
- Костная ткань: остеокласты
- Нервная ткань: микроглия
- Соединительная ткань: гистиоциты
- Серозные полости: подвижные макрофаги плеврального и перитонеального экссудата

### Резидентные макрофаги

F4/80<sup>high</sup>, CD11b<sup>high</sup>,  
CD68<sup>+</sup>, Dectin-1<sup>+</sup>,  
SIGNR1<sup>+</sup>

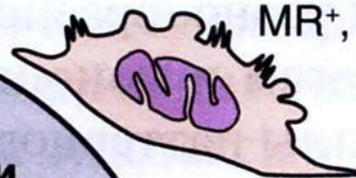


### Микроглия

F4/80<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup>,  
CD68<sup>+</sup>

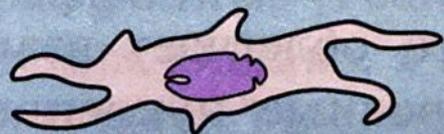
### Альвеолярные Мф

F4/80<sup>low</sup>, CD68<sup>+</sup>,  
Sialoadhesin<sup>+</sup>,  
MR<sup>+</sup>, Dectin-1<sup>+</sup>



### Воспалительные макрофаги

F4/80<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup>,  
CD68<sup>+</sup>, MR<sup>+</sup>,  
Dectin-1<sup>+</sup>



### Моноциты крови

F4/80<sup>low</sup>, CD11b<sup>+</sup>,  
CD68<sup>+</sup>, Dectin-1<sup>+</sup>

#### Воспалительные

CCr2<sup>+</sup>  
CD62L<sup>+</sup>  
Ly6C<sup>+</sup>  
7/4<sup>+</sup>  
(CD14<sup>++</sup>)



#### Резидентные

CD43<sup>+</sup>  
(CD16<sup>+</sup>)  
(CD14<sup>+</sup>)

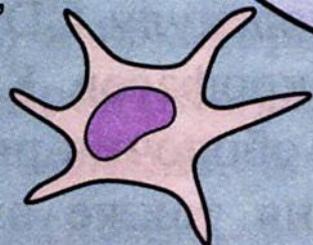
### Клетки Купфера и др.

F4/80<sup>+</sup>, Sialoadhesin<sup>+</sup>,  
CD68<sup>+</sup>, CD11b<sup>low/-</sup>



### Клетки Лангерганса

F4/80<sup>-</sup>, CD11b<sup>+</sup>,  
CD68<sup>+</sup>, Langerin<sup>+</sup>,  
MHCII<sup>+</sup>, Dectin-2<sup>+</sup>

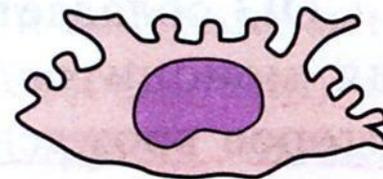


### Дендритные клетки

CD11c<sup>+</sup>, MHCII<sup>+</sup>,  
CD68<sup>low</sup>

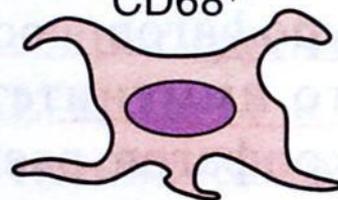
### Макрофаги красной пульпы

F4/80<sup>+</sup>, CD68<sup>+</sup>,  
CD11b<sup>low/-</sup>,  
Sialoadhesin<sup>low</sup>,  
MR<sup>+</sup>, Dectin-2<sup>+</sup>



### Макрофаги белой пульпы

CD68<sup>+</sup>



# Основные рецепторы и маркеры мон/мф

## 1. Рецепторы для:

- *Fc-фрагментов иммуноглобулинов*
- *компонентов комплемента (C3, C4)*

## 2. Toll-рецепторы (*взаимодействуют с соответствующими рецепторами бактериальной стенки*)

## 3. Рецепторы – «мусорщики» (*связывают компоненты поврежденных и стареющих клеток*)

## 4. Молекулы адгезии

## 5. Рецепторы, осуществляющие взаимодействие с лимфоцитарным иммунитетом:

- *рецепторы для цитокинов*
- *CD40, B7, MHC I – II – мембранные молекулы для контактов с комплементарными мембранными молекулами лимфоцитов*

# Паттернраспознающие рецепторы (PAMPs)- консервативные структуры микробов общие для разных патогенов, распознаваемые с помощью паттернраспознающих рецепторов (PRRs)

---

## Мембранные:

- Толл-подобные рецепторы (TLR) – распознают ПАМП (образцы патогенности)
- С-лектиновые рецепторы – углеводы
- Рецепторы «мусорщики» - распознают ЛПС, липотейхолиевую кислоту, апоптотические клетки
- Интегрины – распознают рецепторы из суперсемейства иммуноглобулинов, белки межклеточного матрикса

**Внутриклеточные:** NOD-подобные (нуклеотид-связывающийся олигополимеризующийся домен) и др. – локализуются внутриклеточно, распознают вещества, образующиеся при повреждении клеток

Эти рецепторы эволюционно законсервированны, распознают PAMPs, включающие различные компоненты бактериальной стенки – ЛПС, пептидогликан, липотейхоевые кислоты, флагеллин, бактериальную ДНК, вирусные РНК, глюканы и др.

# Функции активированных фагоцитов

- **хемотаксис**
- **Фагоцитоз**
- **Роль клеток - «мусорщиков»**, разрушающих и элиминирующих поврежденные, дефектные, старые клетки организма
- **Секреция биологически активных веществ** (компоненты комплемента, метаболиты арахидоновой кислоты, ферменты, цитокины, ПМП, гормоны и др.)
- **Процессинг и представление антигена** (ДК, МФ)
- **Бактерицидность** (кислородзависимая и кислороднезависимая)
- **Участие в процессах регенерации и инволюции тканей**
- **Цитотоксичность** по отношению к опухолевым клеткам

# ЭТАПЫ ФАГОЦИТОЗА

■ **Активация фагоцита** (*распознавание хемотаксических сигналов*)

■ **Хемотаксис** - направленная миграция в сторону увеличения хемотаксических факторов (*эндогенных - C5a, лейкотриен B4, ИЛ-1, иммунные комплексы; экзогенных – ЛПС, мурамилдипептид, денатурированные белки*);

■ **Адгезия** (прикрепление к объекту фагоцитоза)

■ **Эндоцитоз** (поглощение объекта)

■ **Процессинг** (переработка) объекта фагоцитоза и выведение продуктов распада из клетки

# Опсонины

---

- **Процесс фагоцитоза усиливают опсонины – белки, обволакивающие микробы, корпускулярные антигены и усиливающие их фагоцитоз.**
- **Роль опсопинов выполняют иммуноглобулины (IgG1, IgG3, IgA), белки острой фазы, фибронектин, компоненты комплемента (C3b, C4b)**

# Адгезия

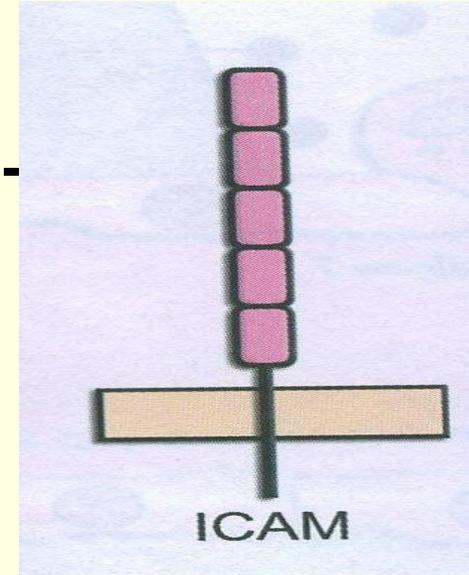
*(типы молекул адгезии)*

**Селектины** – инициируют взаимодействие лейкоцит-эндотелий (экспрессируются на эндотелии)

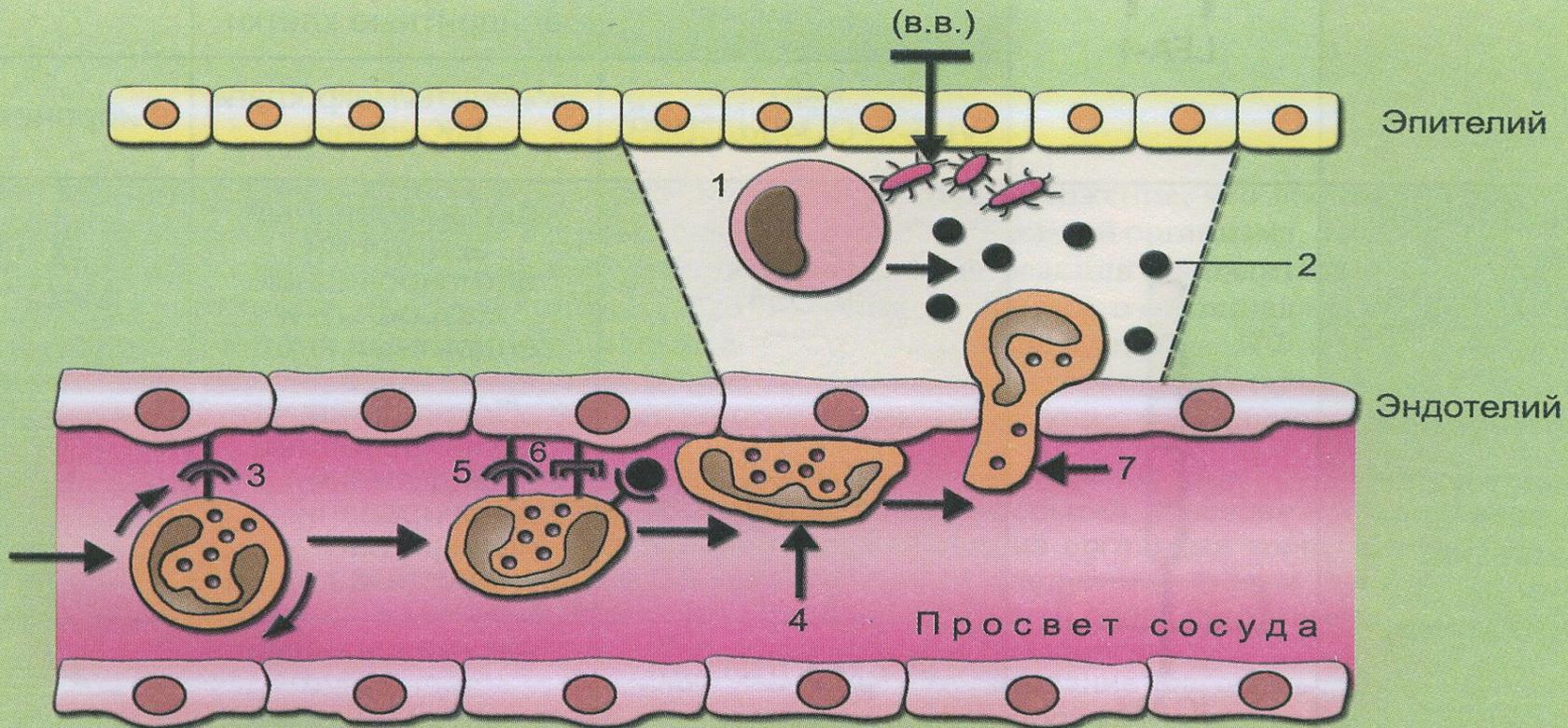
**Интегрины** – связываются с молекулой клеточной адгезии (экспрессируются на Мон/мф, НФ, ДК, НК, Т-лимф.)

**Суперсемья иммуноглобулинов** -  
лиганды для интегринов

(экспрессируются на активированных МФ, ДК, эндотелии сосудов)



# Нейтрофилы - 60-70% лейкоцитов крови, циркулируют в крови 8-10 часов



## Этапы адгезии НФ:

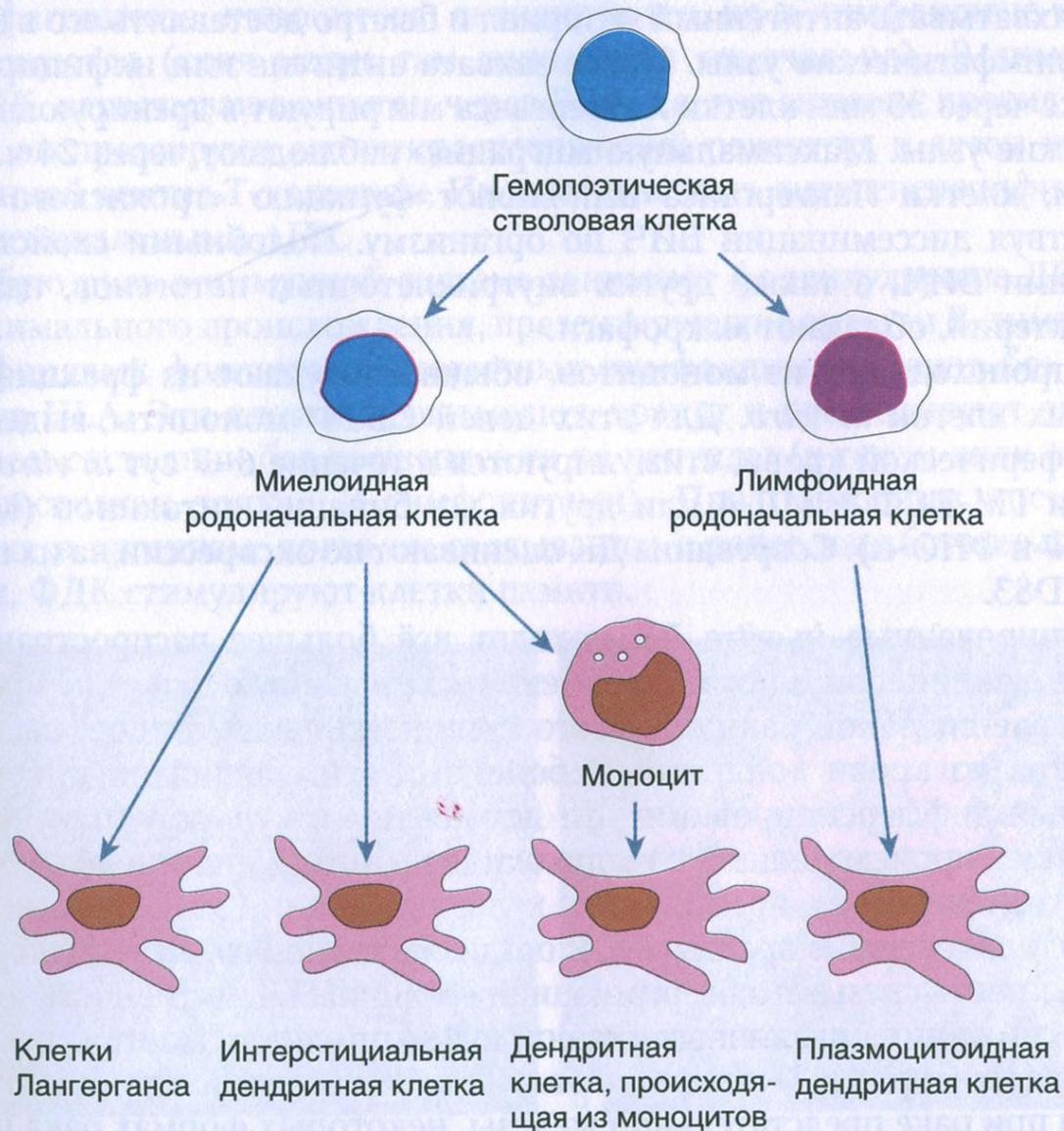
- роллинг (перекатывание – с участием селектинов)
- адгезия – образование прочных связей между НФ и эндотелием
- трансэндотелиальная миграция в ткани за счет хемокинов

# Механизмы бактерицидности фагоцитов

---

- **Кислородзависимые** – связанные с усилением окисления глюкозы и образованием перекиси, гидроксильных радикалов, супероксидных анионов, оксида азота
- **Кислороднезависимые** – связанные со снижением рН (до 4,0), синтезом лизоцима, протеолитических ферментов, липаз, катионных белков, лактоферрина

# Дендритные клетки (две линии развития из ГСК)



# Виды дендритных клеток

## Миелоидные ДК

**локализация:** дерма (клетки Лангерганса), эпителий слизистых, интерстиций паренхиматозных органов

**Функции:** «неиммунный надзор» в нелимфоидных органах и тканях (захват и процессинг АГс молекулой МНС→миграция в региональные лимфоузлы→представление АГ наивным Т-лимфоцитам)

## Плазмоцитоидные (лимфоидные) ДК

**локализация:** Т-зоны периферических органов иммунной системы, кровь, лимфатические узлы, селезенка

**Функции:** в тимусе участвуют в негативной селекции Т-лимфоцитов (элиминации Т-лимфоцитов, реагирующих на собственные АГ)

# Лимфоидные дендритные клетки (ДК) - *антигенпредставляющие клетки, активирующие наивные Т-лимфоциты*

---

## Функции:

-  поглощение АГ путем фагоцитоза, пиноцитоза, через FcR
-  процессинг АГ (переработка АГ до пептидов, формирование комплекса с молекулой МНС 2 класса, эксперссия на ЦПМ клетки)
-  переход из незрелых в зрелые ДК
-  миграция в дренирующие лимфоузлы
-  представление АГ Т-лимфоцитам

# НК- клетки (Natural killer)

---

- большие гранулярные лимфоциты, составляют 10-12% лимфоцитов периферической крови, содержат цитотоксические белки (перфорин, гранзимы)
- распознают и убивают опухолевые, инфицированные вирусом, трансплантированные и др. клетки
- НКТ- неклассическая субпопуляция Т-лимфоцитов, сочетающая признаки Т-лимфоцитов и НК- клеток

# В1- клетки

субпопуляция В-лимфоцитов, занимающая промежуточное положение между клетками врожденного и приобретенного иммунитета

---

## Особенности:

- независимость синтеза антител от Т-лимфоцитов
- отсутствие иммунологической памяти
- синтез низкоаффинных IgM – антител к бактериальным ЛПС
- первая линия защиты от капсульных микроорганизмов

# Гуморальные факторы врожденного иммунитета

---

- **Ферменты** (*способны расщеплять клеточные стенки патогенов*) – лизоцим, хитиназа, фосфолипаза А2
- **Белки и пептиды, нарушающие целостность микробной стенки** – ПМП (*дефензины, кателицидины*), комплемент, эозинофильный катионный протеин
- **Микробицидные сериновые протеазы**

# Гуморальные факторы врожденного иммунитета

---

- *Белки, связывающие ионы металлов (Fe, Zn), необходимых для жизни патогенов –* лактоферрин, кальпротектин, мембранный белок - ионный насос фагосом МФ и НФ, выкачивающий ионы Fe, без которых не могут размножаться микроорганизмы
- *Ферменты, генерирующие O<sub>2</sub> и NO* (NADPH-оксидазная система, миелопероксидаза, индуцибельная NO-синтаза и др.)

# Литература:

---

1. Хаитов Р.М. Иммунология: учеб. для студентов мед Вузов.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011.- 311 с.
2. Хаитов Р.М. Иммунология. Норма и патология: учеб. для студентов мед Вузов и ун-тов.- М.: Медицина, 2010.- 750 с.
3. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010.- 752 с.
4. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011.- 640 с.