

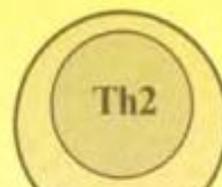
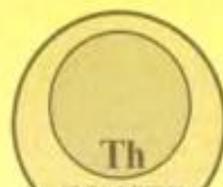
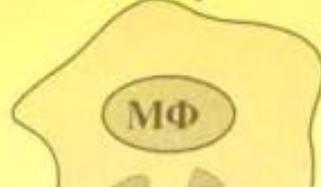
Лекция

№ 10

Иммунология-1

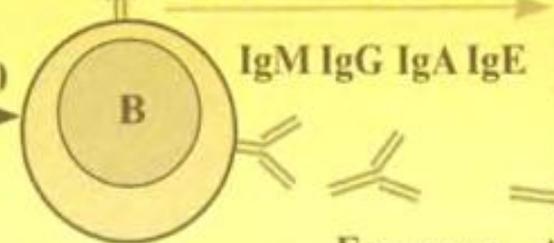


Активированный макрофаг



IL-4,10

Антителообразование



ИгМ ИгG ИгA ИгE



ИЛ-1

Опсонизация и фагоцитоз



Иммунитет

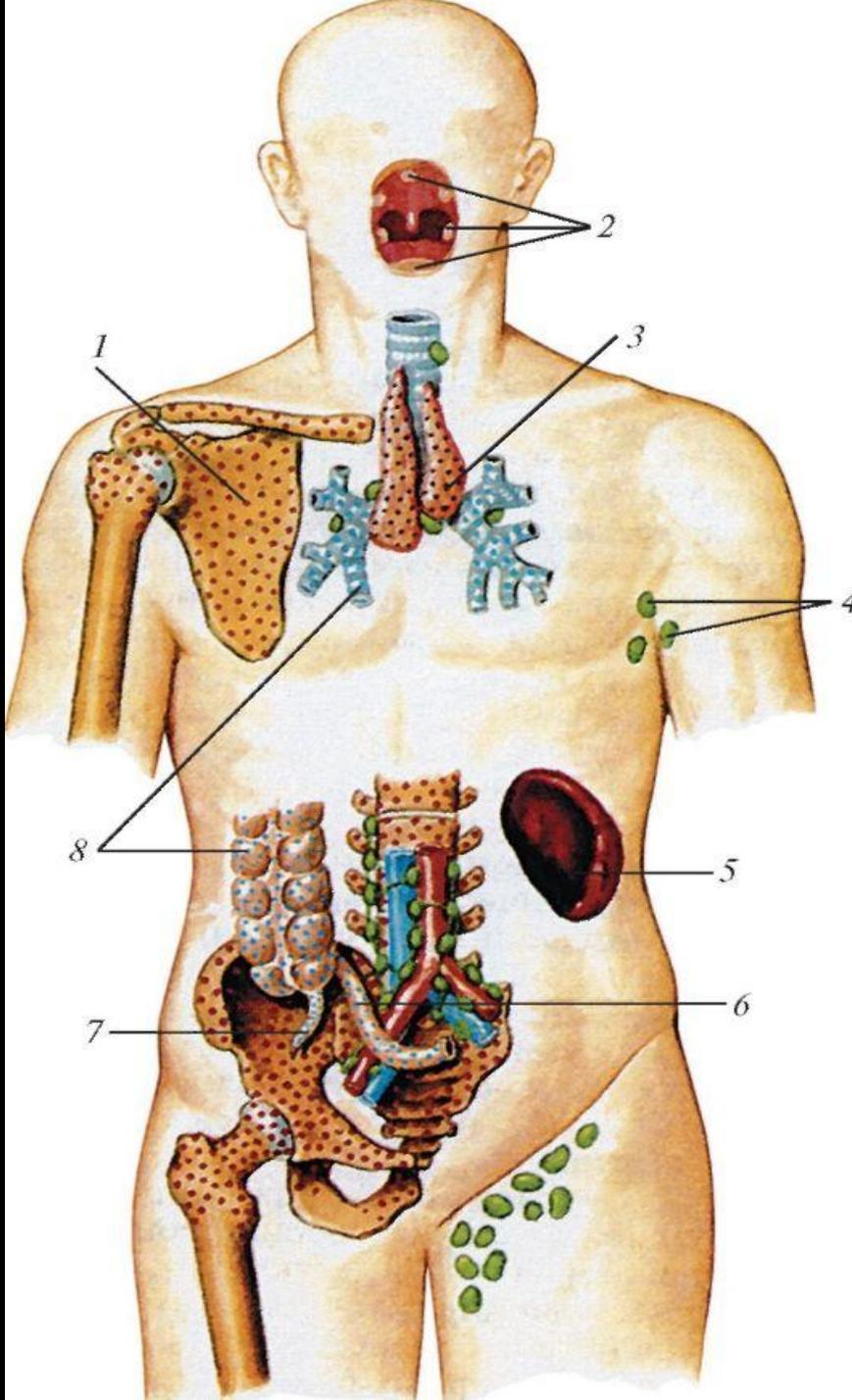
- Многочисленные биоактивные макромолекулы являются **чужеродными** для организма, они объединены в единую группу, получившую название **«антигены»**.
- Для защиты от антигенов эволюция создала специальную систему противодействия им.
- Эта система получила название **иммунной**, а ее функция защиты от антигенов именуется **ИММУНИТЕТОМ**.

- **Иммунология** – наука, изучающая механизмы самозащиты организма от всего генетически чужеродного, поддержания структурной и функциональной целостности организма (гомеостаза организма).
- **Иммунитет** – способ защиты организма от генетически чужеродных веществ – антигенов экзогенного и эндогенного происхождения, направленный на поддержание и сохранение гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, биологической (антигенной) индивидуальности каждого организма и вида в целом

- иммунология изучает способы и механизмы защиты от любых генетически чужеродных данного организма антигенов (микробного, животного, растительного и другого происхождения, аутоантигенов);
- система иммунитета направлена на сохранение и поддержание генетически детерминированной антигенной индивидуальности каждой особи каждого индивидуума, а также вида в целом.
- **инфекционная иммунология** изучает закономерности иммунной системы по отношению к микробным агентам, специфические механизмы противомикробной защиты.

Иммунная система представляет собой иерархическое единство органов (центральных и периферических), свободных клеток и молекул, имеющих общее происхождение и функционирующих как единое целое

Строение иммунной системы человека



- 1 - костный мозг;
- 2 - миндалины лимфоидного глоточного кольца;
- 3 - тимус;
- 4 - лимфатические узлы (подмышечные);
- 5 - селезенка;
- 6 - лимфоидная (пейерова) бляшка;
- 7 - аппендикс;
- 8 - лимфоидные узелки

Строение иммунной системы

Органы

Ткани

Клетки

Центральные

Периферические

Тимус
Костный мозг

Лимфоузлы
Селезенка
Лимфоидные
скопления в тканях

Лимфоидная
ткань

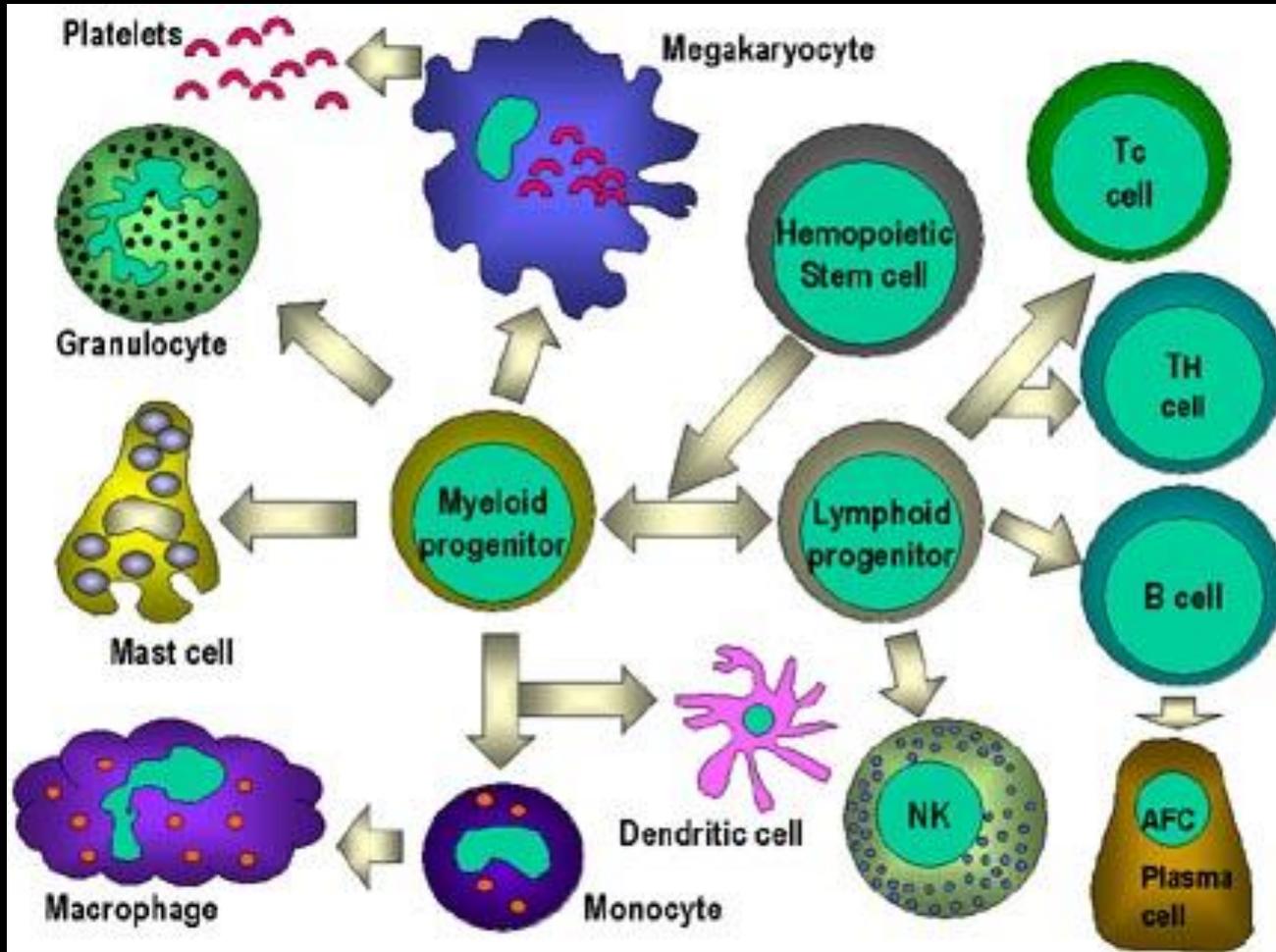
Антигенпредставляющие
Лимфоциты
Медиаторные клетки

↓
Антигеннезависимая
дифференцировка
лимфоцитов
(созревание)

↓
Антигензависимая
дифференцировка
лимфоцитов

Органно-циркуляторный принцип организации иммунной системы:
лимфоциты не являются строго резидентными клетками, а интенсивно рециркулируют между лимфоидными органами и нелимфоидными тканями через лимфатические сосуды и кровь.

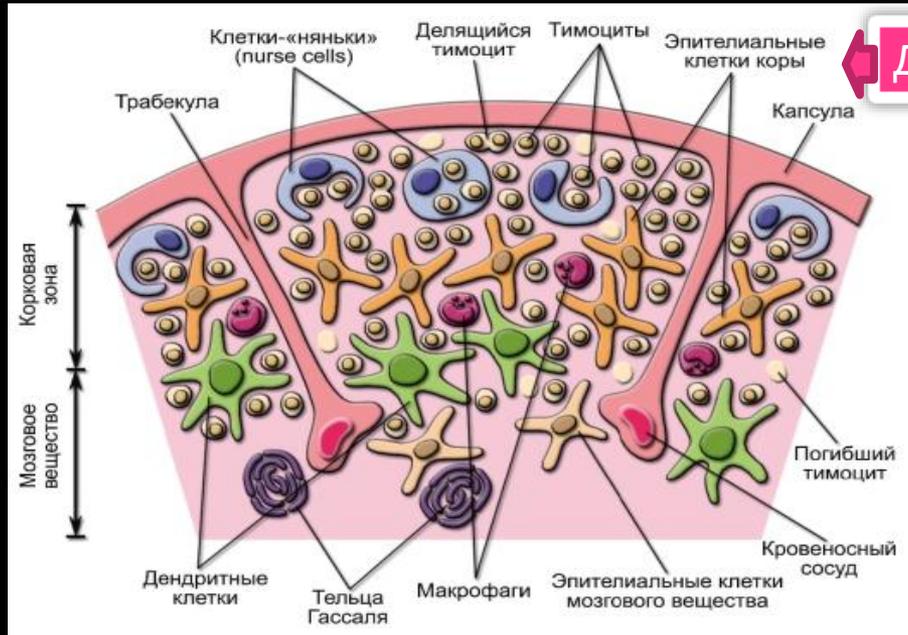
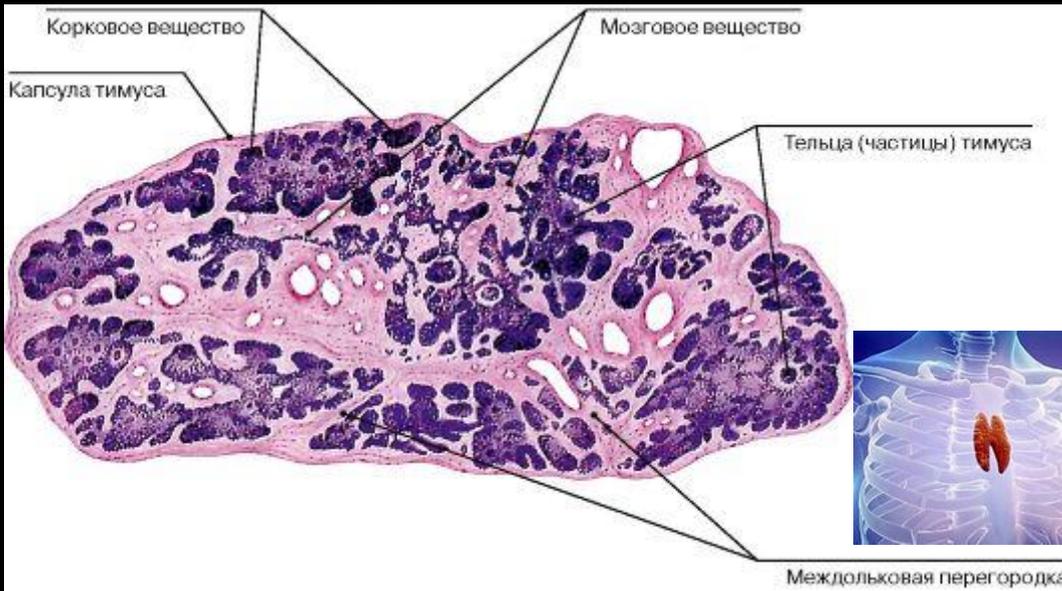
Клетки иммунной системы



Гуморальные факторы. Помимо клеток, «иммунная материя» представлена растворимыми молекулами – гуморальными факторами. Это продукты В-лимфоцитов – антитела (они же иммуноглобулины) и растворимые медиаторы межклеточных взаимодействий – цитокины.

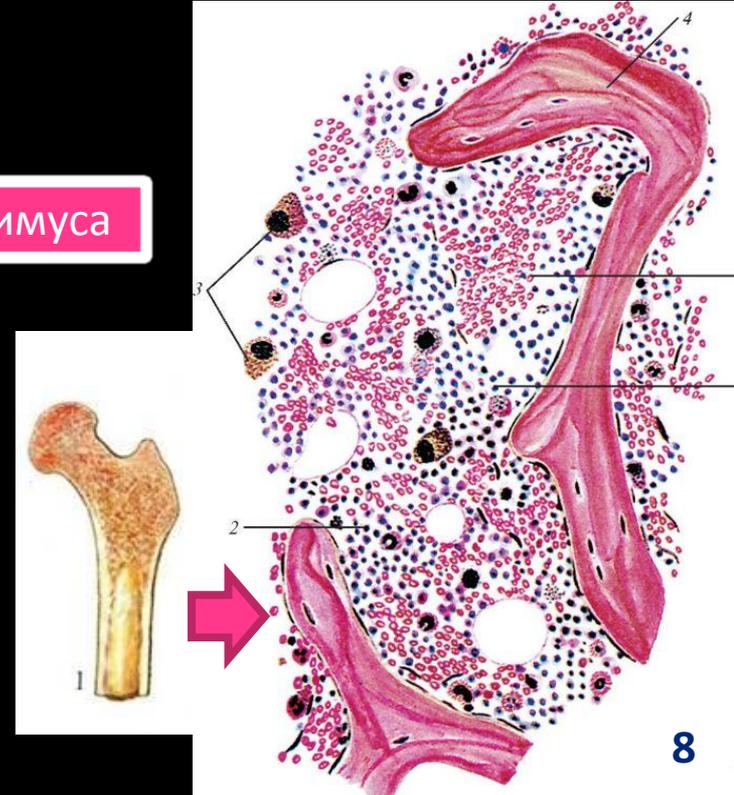
Центральные органы иммунной системы

Строение тимуса

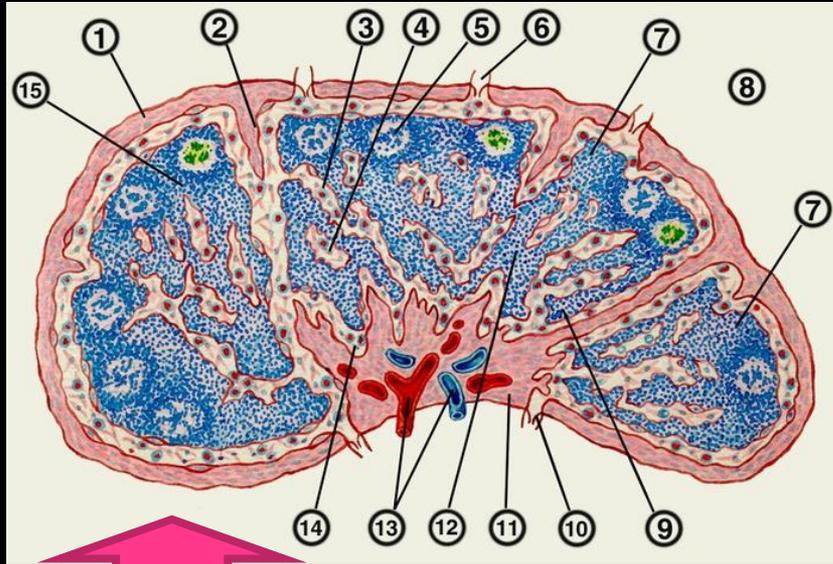


Долька тимуса

Строение **красного костного мозга**: 1 - синусоидный кровеносный капилляр; 2 - клетки эритропоэза и лейкоцитопоэза на различных стадиях развития; 3 - мегакариоциты; 4 - костная перекладина



Лимфатические узлы



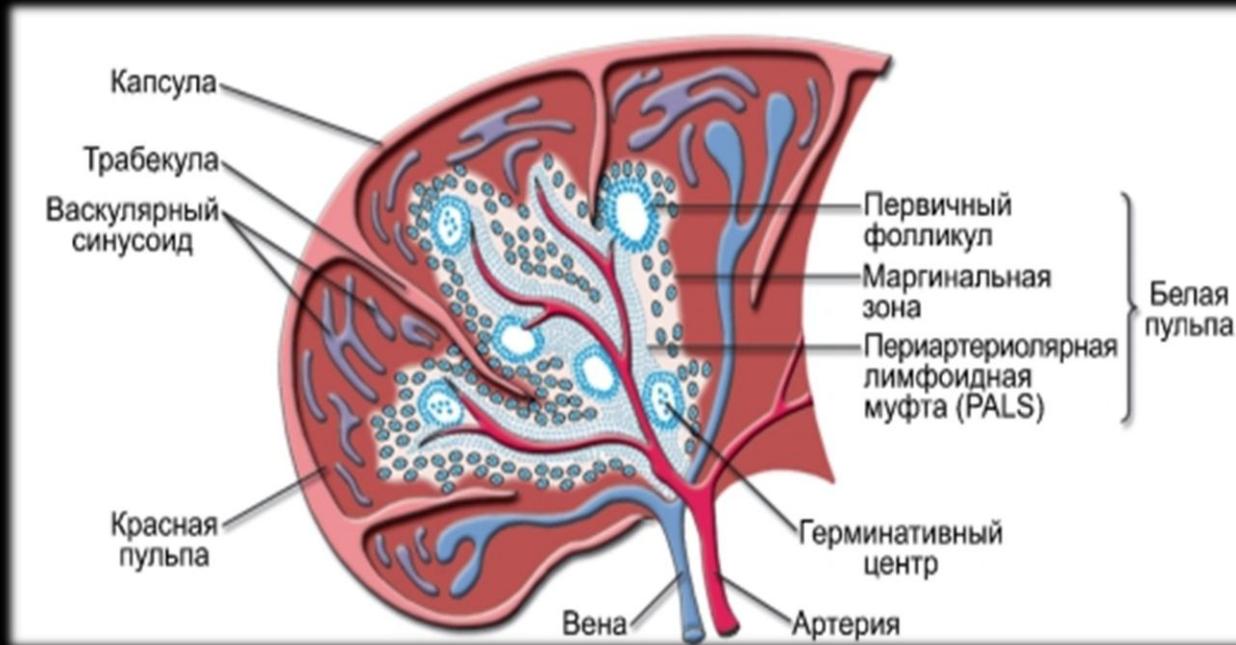
Схематическое изображение микроскопического строения лимфатического узла человека: 1 — капсула; 2 — капсулярная трабекула; 3 — корковый промежуточный синус; 4 — мозговой промежуточный синус; 5 — фолликул; 6 — приносящий лимфатический сосуд; 7 — корковое вещество; 8 — краевой синус; 9 — мякотный тяж; 10 — выносящий лимфатический сосуд; 11 — соединительное утолщение в области ворот лимфатического узла; 12 — мозговое вещество; 13 — кровеносные сосуды; 14 — воротный синус; 15 — паракортикальная зона.

Л/у обеспечивают неспецифическую резистентность организма, выполняя функции барьеров и фильтров, удаляющих из лимфы и крови чужеродные частицы. Вместе с тем лимфатические узлы служат местом формирования антител и клеток, осуществляющих клеточные иммунные реакции.



Тимусзависимая зона выделена розовым цветом, тимуснезависимая зона - жёлтым. Т-лимфоциты поступают в паренхиму узла из посткапиллярных венул и вступают в контакт с фолликулярными дендритными клетками и В-лимфоцитами

Селезенка



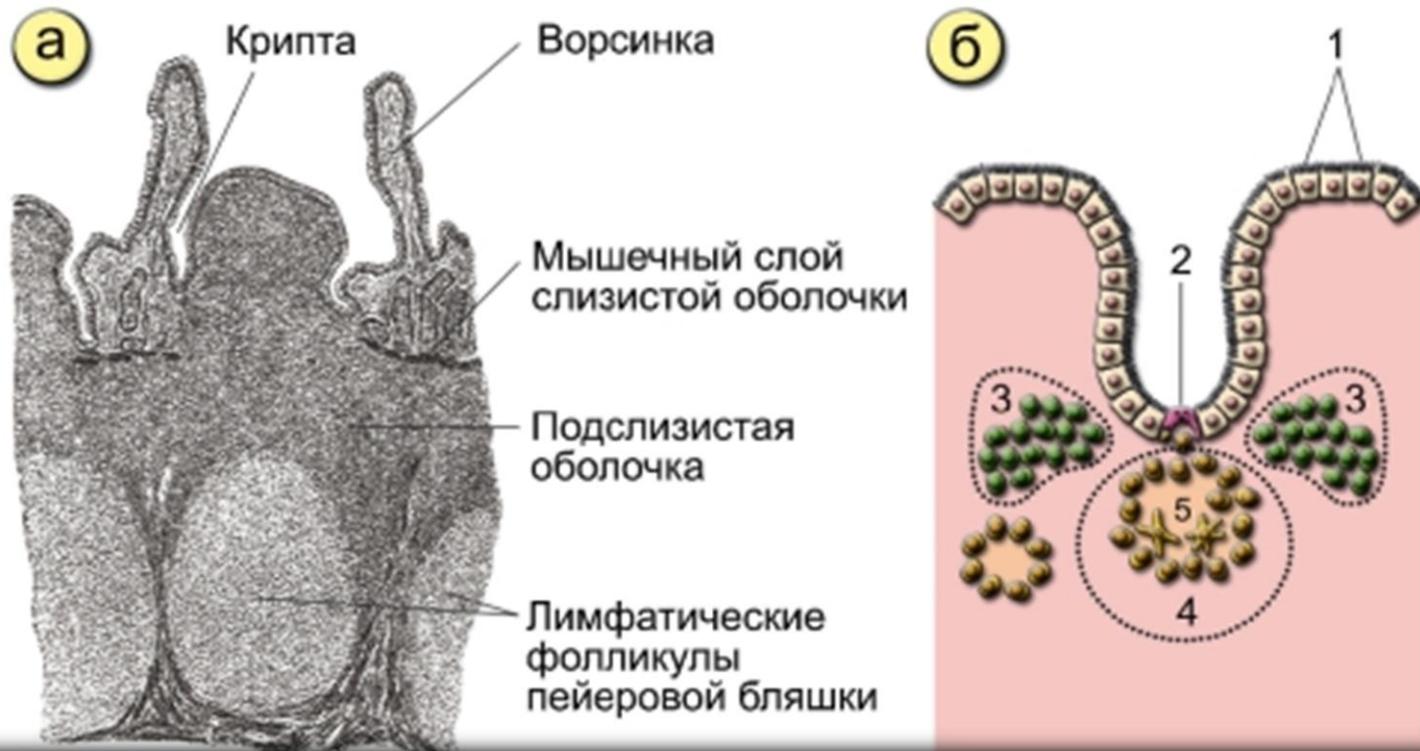
Тимусзависимая и тимуснезависимая зоны селезёнки.

Скопление Т-лимфоцитов (зелёные клетки) вокруг артерий, вышедших из трабекул, образует тимусзависимую зону.

Лимфатический фолликул и окружающая его лимфоидная ткань белой пульпы формируют тимуснезависимую зону. Так же как и в фолликулах л/у, здесь присутствуют В-лимфоциты (жёлтые клетки) и фолликулярные дендритные клетки.

Вторичный фолликул содержит герминативный центр с быстроделющимися В-лимфоцитами, окружёнными кольцом малых покоящихся лимфоцитов (мантей)

Неинкапсулированная лимфоидная ткань



Пейерова бляшка в стенке кишки:

а - общий вид; б - упрощённая схема;

1 - энтероциты (эпителий кишки);

2 - М-клетки; 3 - Т-клеточная зона;

4 - В-клеточная зона; 5 - фолликул.

(Масштаб между структурами не выдержан)

Виды иммунитета



Виды иммунитета

Кроме того, иммунитет может быть:

- стерильный (организм свободен от соответствующего возбудителя) и нестерильный (возбудитель сохраняется в организме, и только при этом условии поддерживается иммунитет – например, туберкулез);
- гуморальный, клеточный, гуморально-клеточный, клеточно-гуморальный;
- по направленности – антибактериальный, противовирусный, антитоксический, противоопухолевый, антитрансплантационный.
- местный иммунитет. Он защищает отдельные участки организма от возбудителей болезней и формируется при участии секреторного иммуноглобулина А, а характеризуется более активным фагоцитозом.

Отличия специфической иммунологической реактивности от неспецифической резистентности:

- специфическая реактивность (приобретенный иммунитет) *высокоспецифична* в отношении каждого конкретного возбудителя, а факторы неспецифической защиты (врожденный, видовой иммунитет) действуют на любые микроорганизмы, антигены, макромолекулы;
- повторная встреча с тем или иным патогенным микроорганизмом не приводит к изменениям врожденного иммунитета, но повышает уровень приобретенного: иммунная система как бы «**запоминает**» возбудителя, чтобы впоследствии предотвращать вызываемую им инфекцию.

Т.о., две главные характеристики приобретенного иммунитета – **специфичность** и **иммунологическая память**.

Специфические факторы (приобретенный иммунитет)

- антителообразование;
- гиперчувствительность немедленного типа;
- гиперчувствительность замедленного типа;
- иммунный фагоцитоз и киллерная функция иммунных макрофагов и лимфоцитов;
- иммунологическая память;
- иммунологическая толерантность.

И те и другие факторы защиты функционируют во взаимодействии и составляют единую систему защиты организма от антигенов.

При этом они могут включаться в процесс защиты не одновременно и не все сразу. В зависимости от характера антигенного воздействия ведущими могут быть одна или несколько форм реагирования.

Неспецифический иммунитет

Трудный путь микроба, который хочет проникнуть в организм

1

Аналог липкой ленты для мух, вырабатываемый всеми слизистыми нашего организма.

я влип!

муцины

Анатомические барьеры

2

Микробы смываются потоком жидкости с эпителия

3

Многослойный эпителий

Отшелушивающиеся верхние слои эпителия уносят с собой и застрявших среди клеток микробов

Кислая среда

4

На коже и в ЖКТ есть специальные клетки, секрет которых создает агрессивную среду для микробов

микроб

клетка

5

Микробы-комменсалы

На коже, в кишечнике, во влагалище живет огромное количество «своих» микробов, которые не намерены делиться жильем и пищей с чужаками

мест нет

Разыскивается

6

макрофаг

Toll-like рецепторы

Находятся практически на всех клетках иммунной системы и распознают характерные части микробов, не изменяющиеся в течение тысяч лет эволюции

7

Секреторный Иммуноглобулин А

Агент специфического иммунитета. Работает на передовой, в случае обнаружения знакомого микроба вызывает подмогу

8

Сигнальные молекулы клеток эпителия

Способны поднимать тревогу и привлекать иммунные клетки при малейшем подозрении на проникновение чужака

Внешние барьеры

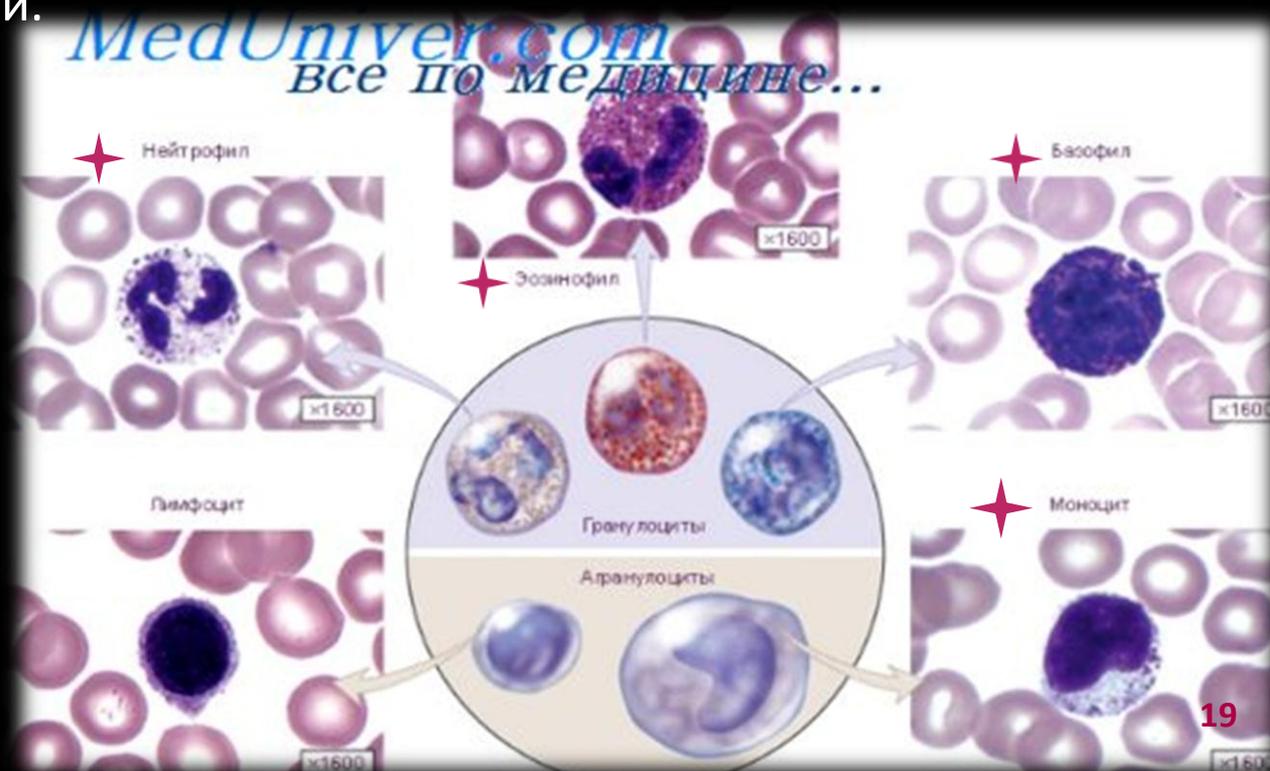
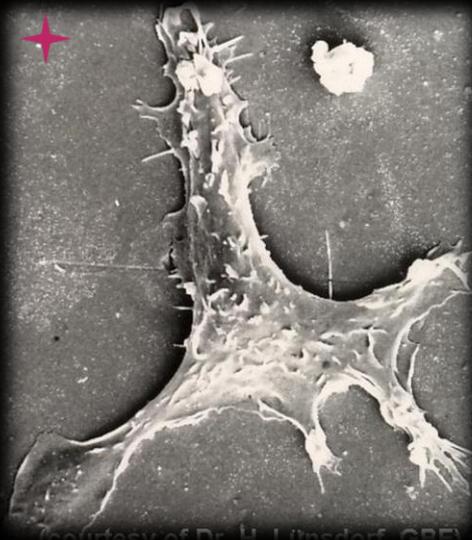


Неспецифические факторы защиты

- Нормальная микрофлора организма препятствует колонизации организма посторонней микрофлорой (конкуренция за субстраты, различные формы антагонизма, в т.ч. выделение антибиотических веществ, изменение pH и др.).
- Барьерные функции лимфоузлов. Если микроб преодолевает барьер, созданный кожными покровами и слизистыми оболочками, то защитную функцию начинают выполнять *лимфатические узлы*, задерживающие и обезвреживающие патогенные микробы.
- Разрушение растворимыми химическими факторами типа бактерицидных ферментов – неспецифические гуморальные факторы
- Фагоцитоз («поедание» клетками).

Фагоцитирующие клетки

- Фагоциты – специализированные клетки, поглощающие, переваривающие и разрушающие патогенные микроорганизмы и другой генетически чужеродный материал.
- Фагоцитирующие клетки представлены:
 - полиморфноядерными лейкоцитами или гранулоцитами – *нейтрофилами*;
 - моноцитами;
 - тканевыми макрофагами.



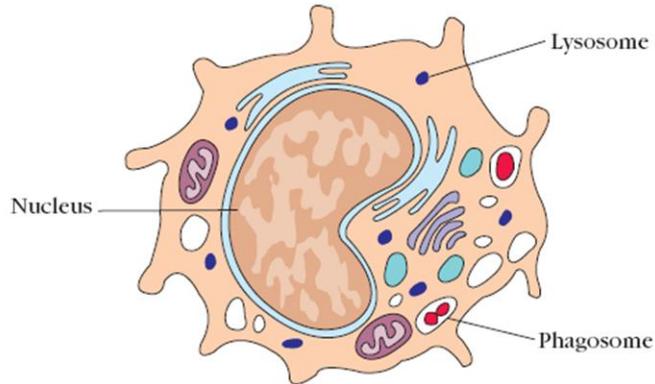


Содержащиеся во многих органах фагоцитарные клетки происходят из моноцитов крови, производимых костным мозгом.

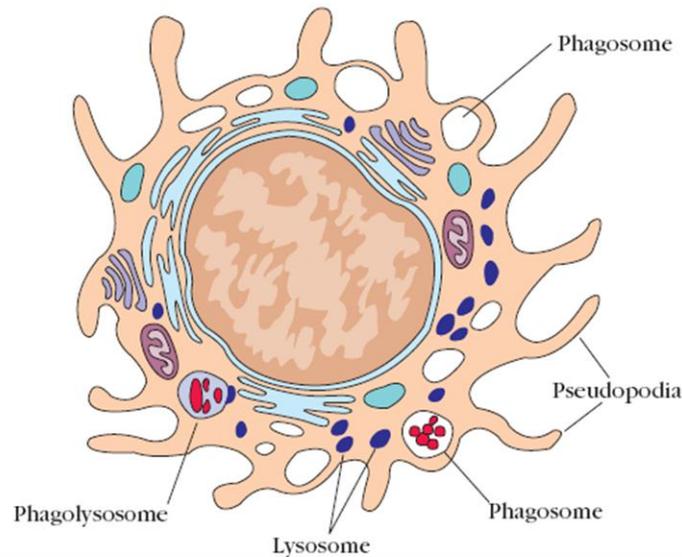
Моноциты покидают кровеносное русло и в тканях становятся макрофагами.

Местные фагоцитарные клетки различных тканей, ранее относимые к РЭС системе, тоже представляют собой клетки моноцитарного ряда.

(a) Monocyte



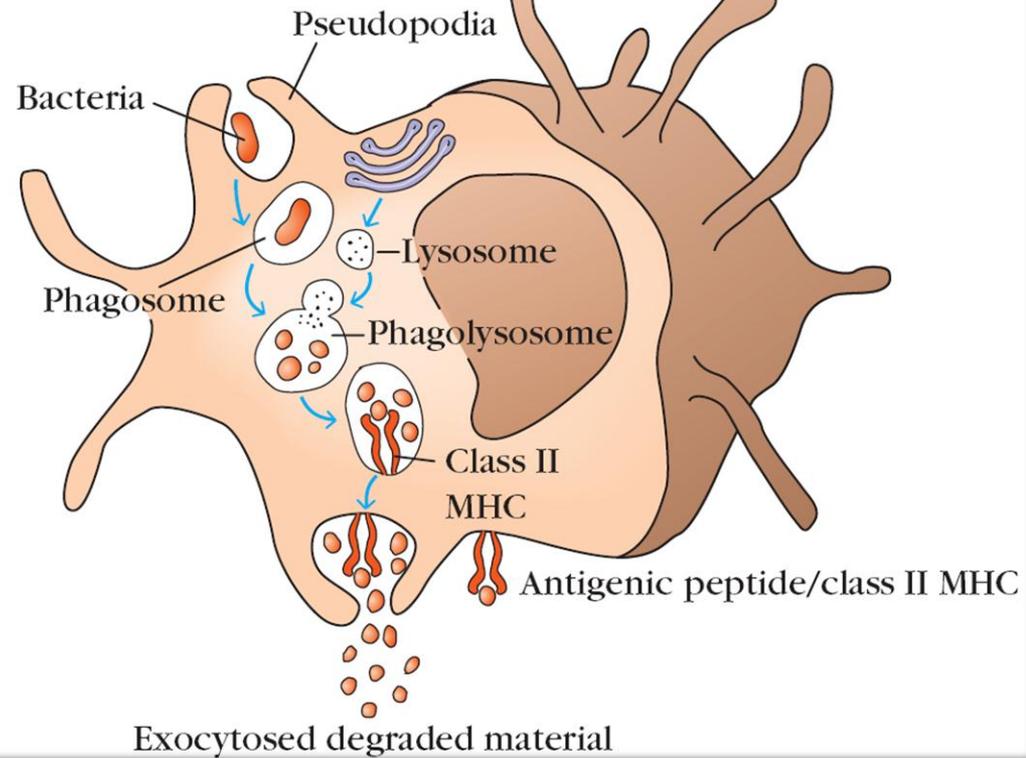
(b) Macrophage



Макрофаг



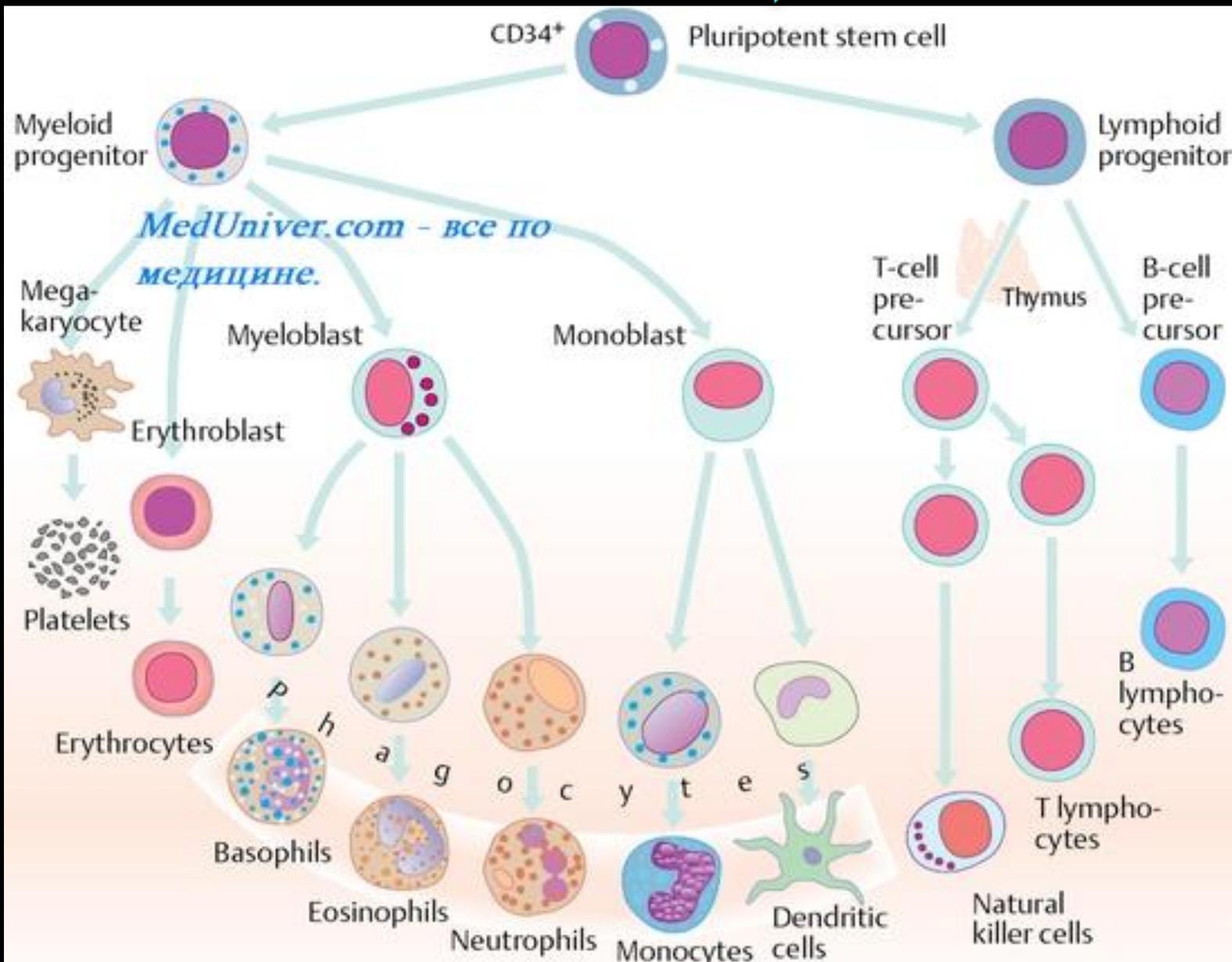
(b)



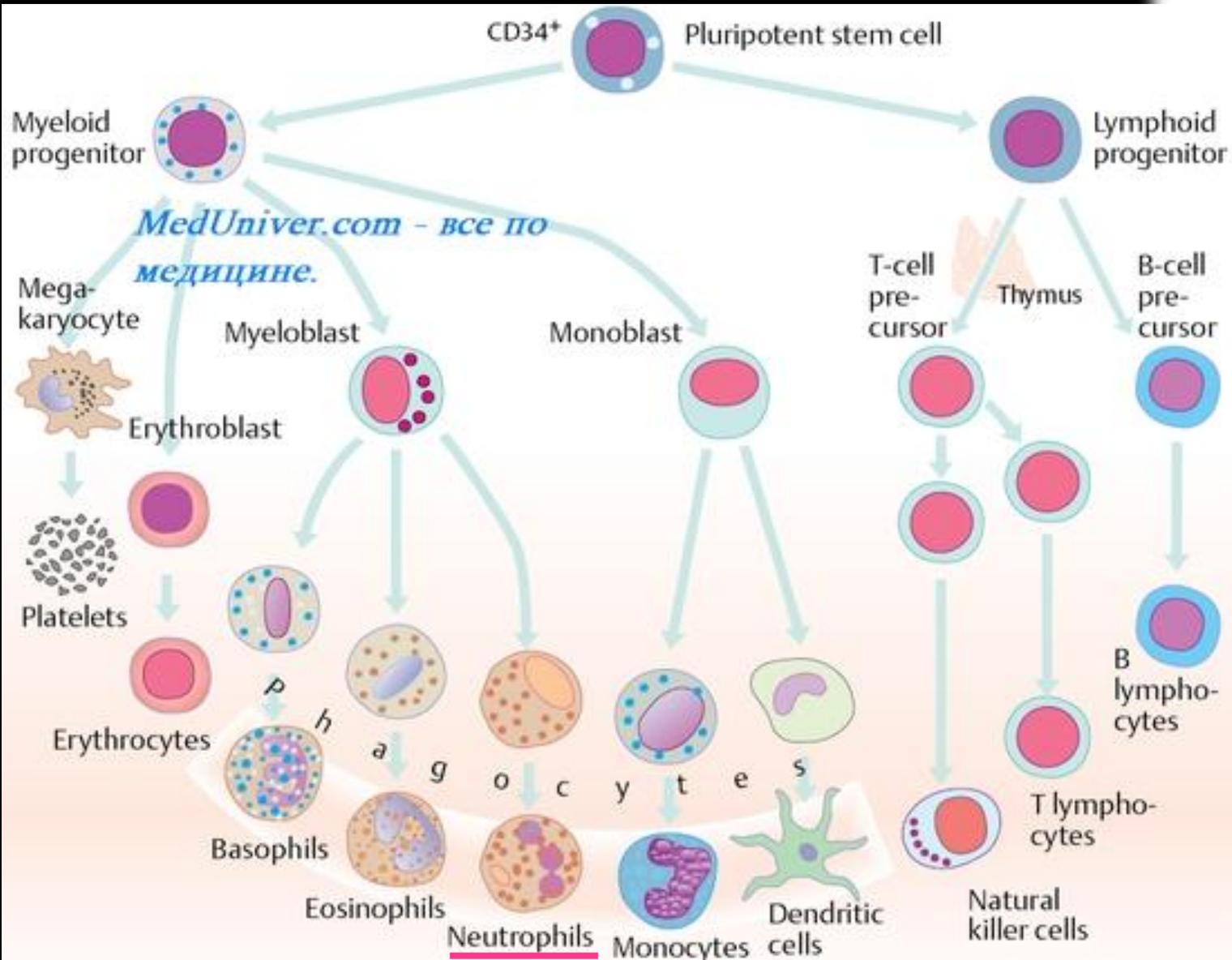
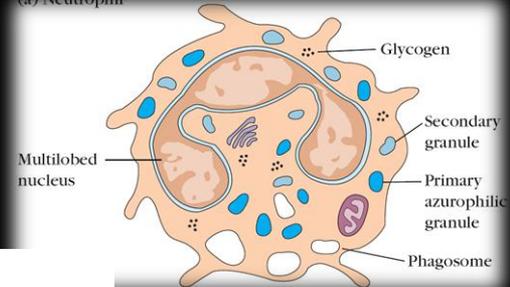
Типичная морфология моноцита и макрофага. Макрофаг в 5-10 раз больше моноцита и содержит больше органелл, особенно лизосом.

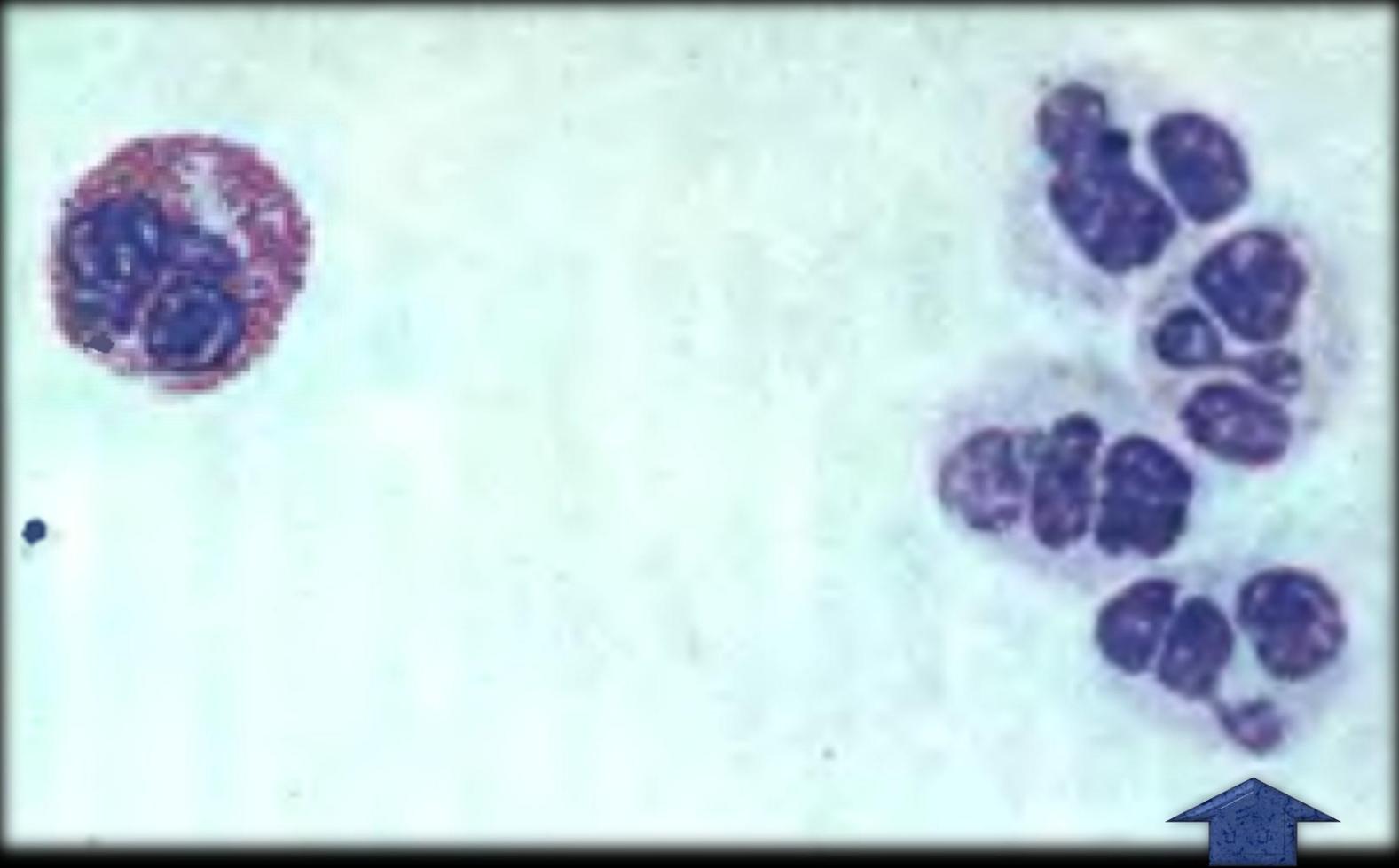


Моноциты → макрофаги



Полиморфноядерные нейтрофилы – микрофаги





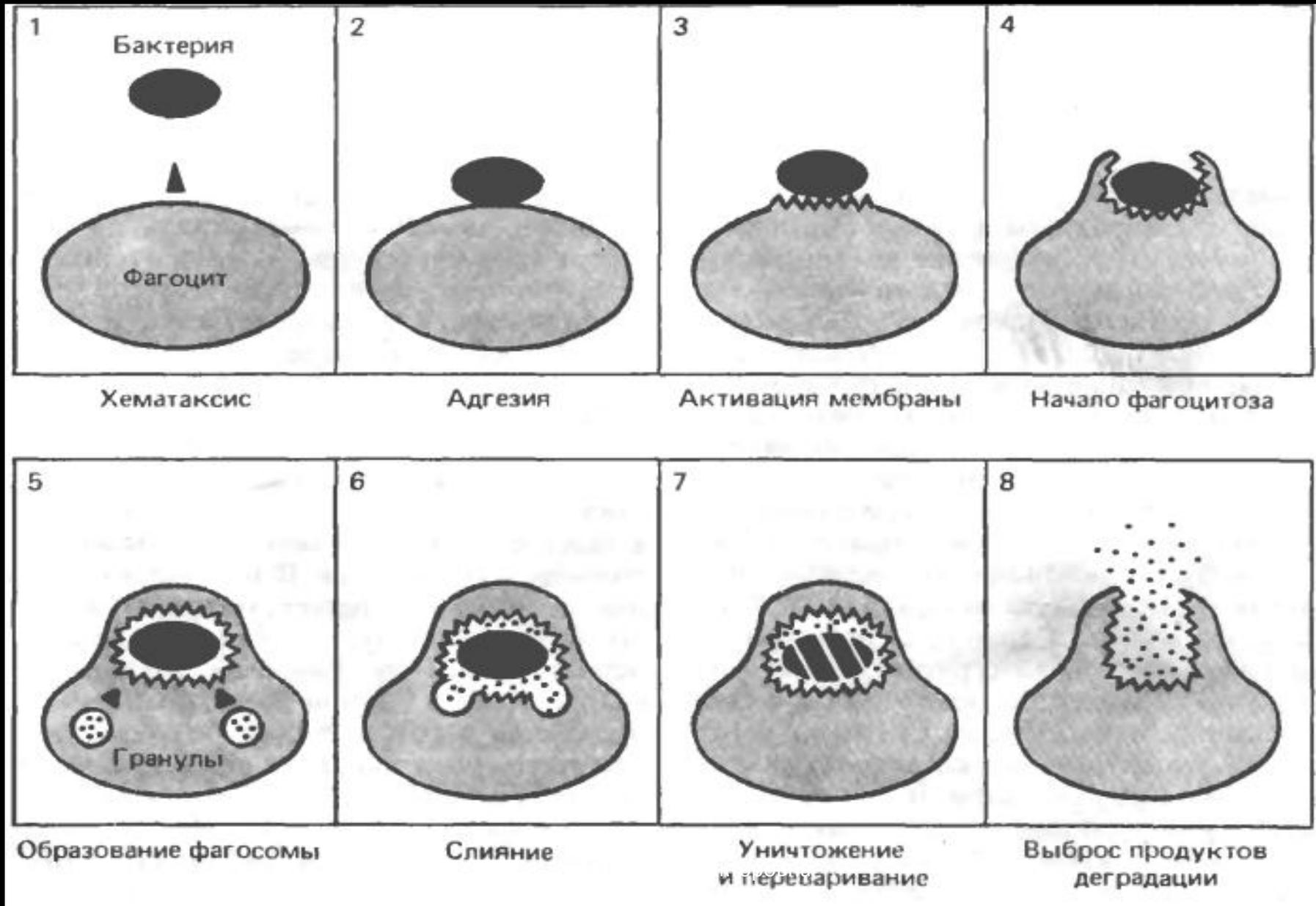
Четыре полиморфноядерных лейкоцита (нейтрофила) и один **эозинофил**. Видны сегментированные ядра и цитоплазматические гранулы. Эозинофил более глубоко прокрашен

Основные функции фагоцитов

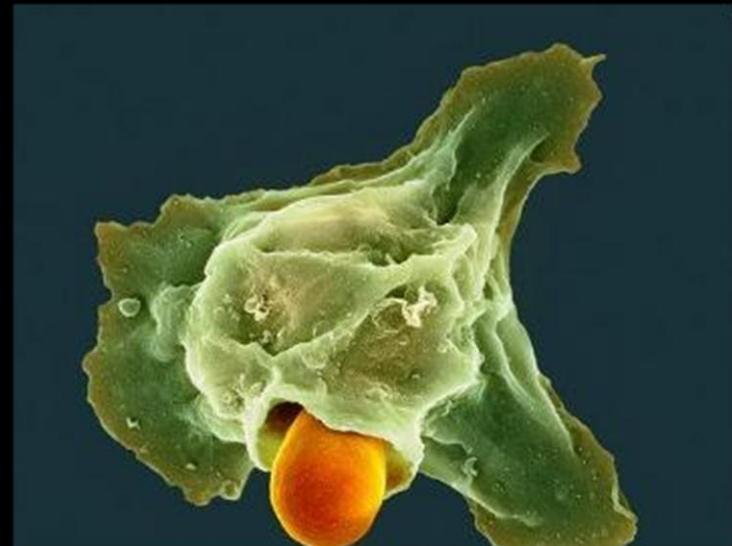
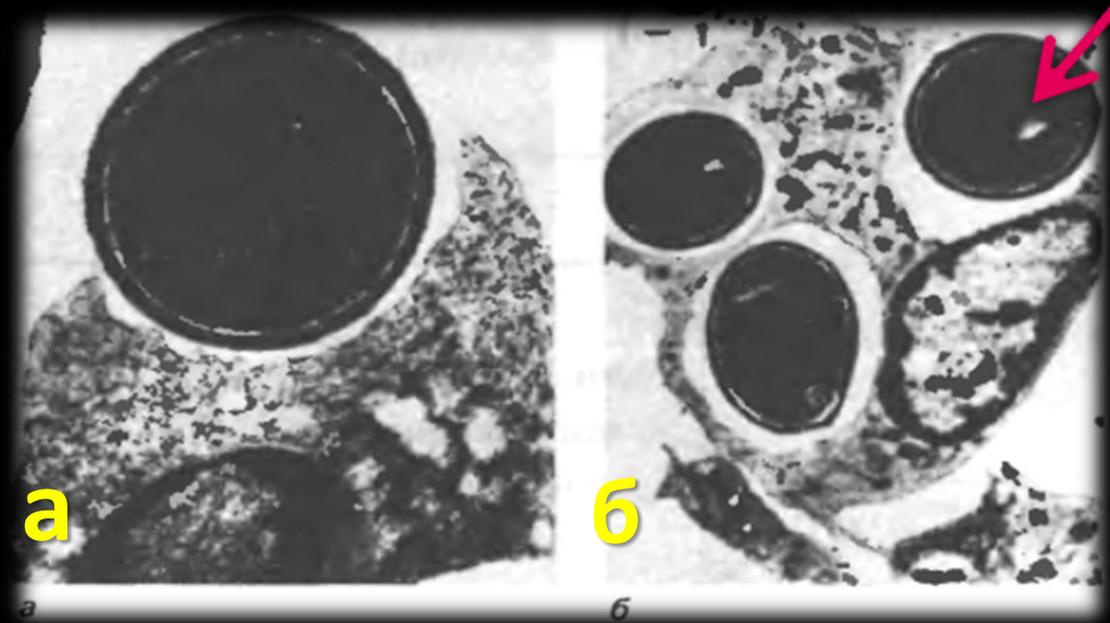


- удаляют из организма отмирающие клетки и их структуры (эритроциты, раковые клетки);
- удаляют неметаболизируемые неорганические вещества, попадающие во внутреннюю среду организма тем или иным путем (например, частички угля, минеральную и другую пыль, проникающую в дыхательные пути);
- поглощают и инактивируют микробы (бактерии, вирусы, грибы), их останки и продукты;
- синтезируют разнообразные биологически активные вещества, необходимые для обеспечения резистентности организма (некоторые компоненты комплемента, лизоцим, интерферон, интерлейкины и др.);
- участвуют в регуляции иммунной системы;
- осуществляют «ознакомление» Т-хелперов с антигенами, т. е. участвуют в кооперации иммунокомпетентных клеток

Фагоцитоз и уничтожение бактерий



Адгезия и фагоцитоз



- а. Фагоцитоз *Candida albicans* **нейтрофилом**.
Вслед за прилипанием клетки гриба к поверхности нейтрофила ее окружают выросты цитоплазмы.
- б. Фагоцитоз *C. albicans* **моноцитом** в момент завершения формирования фагосомы (указано стрелкой) вокруг одной клетки и окончательного поглощения двух других

Три возможных исхода фагоцитоза:

- **завершенный фагоцитоз;**
- **незавершенный фагоцитоз;**
- **процессинг антигенов.**

Процессинг антигенов. К одной из важнейших функций макрофагов (наряду с хемотаксисом, фагоцитозом, секрецией биологически активных веществ) относится переработка (**процессинг**) антигена и **представление** его иммунокомпетентным клеткам с участием белков главной системы гистосовместимости (МНС) класса 2.

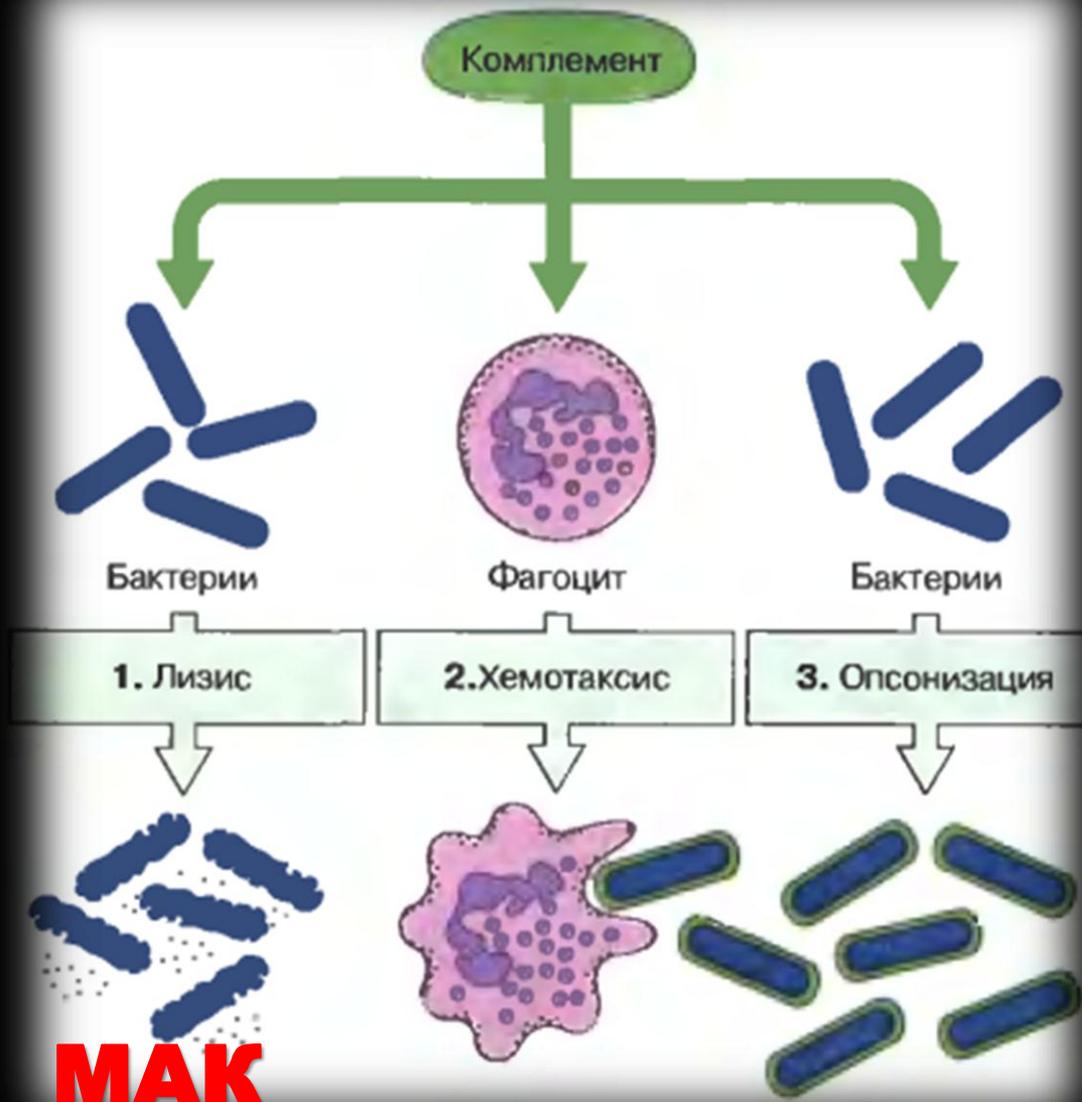
Фагоцитоз – не только уничтожение чужеродного, но и представление антигена для запуска иммунных реакций и секреции медиаторов иммунных и воспалительных реакций.

Фагоцитоз – центральное звено не только естественной резистентности (видового иммунитета), но и играет важную роль в приобретенном иммунитете, кооперации клеток в иммунном ответе.

Гуморальные факторы неспецифической защиты – система комплемента

- Комплемент представляет собой сложный комплекс белков сыворотки крови, находящийся обычно в неактивном состоянии и активирующийся при соединении антигена с антителом или при агрегации антигена. В состав комплемента входят 20 взаимодействующих между собой белков (C1, C2, C3, ... C9; факторы В, D и Р и др.);
- Белки комплемента относятся к глобулинам и отличаются между собой по ряду физико-химических свойств;
- Компоненты комплемента синтезируются в большом количестве (составляют 5–10 % от всех белков крови), часть из них образуют фагоциты.

Функции системы комплемента в антибактериальном иммунитете



1. Система комплемента способна без участия антител разрушать мембраны многих видов бактерий.

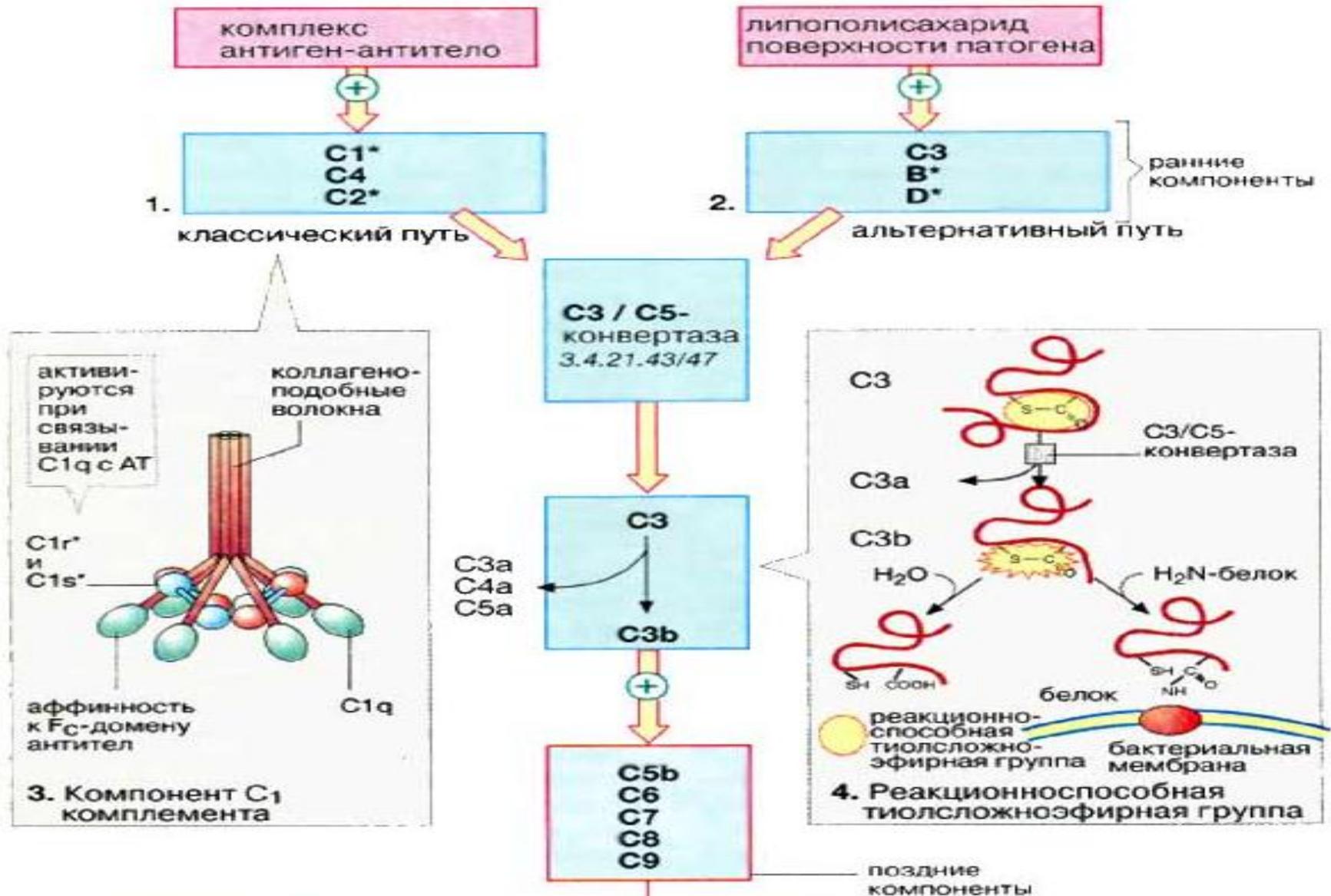
2. Продукты активации комплемента привлекают к месту реакции фагоциты (хемотаксис).

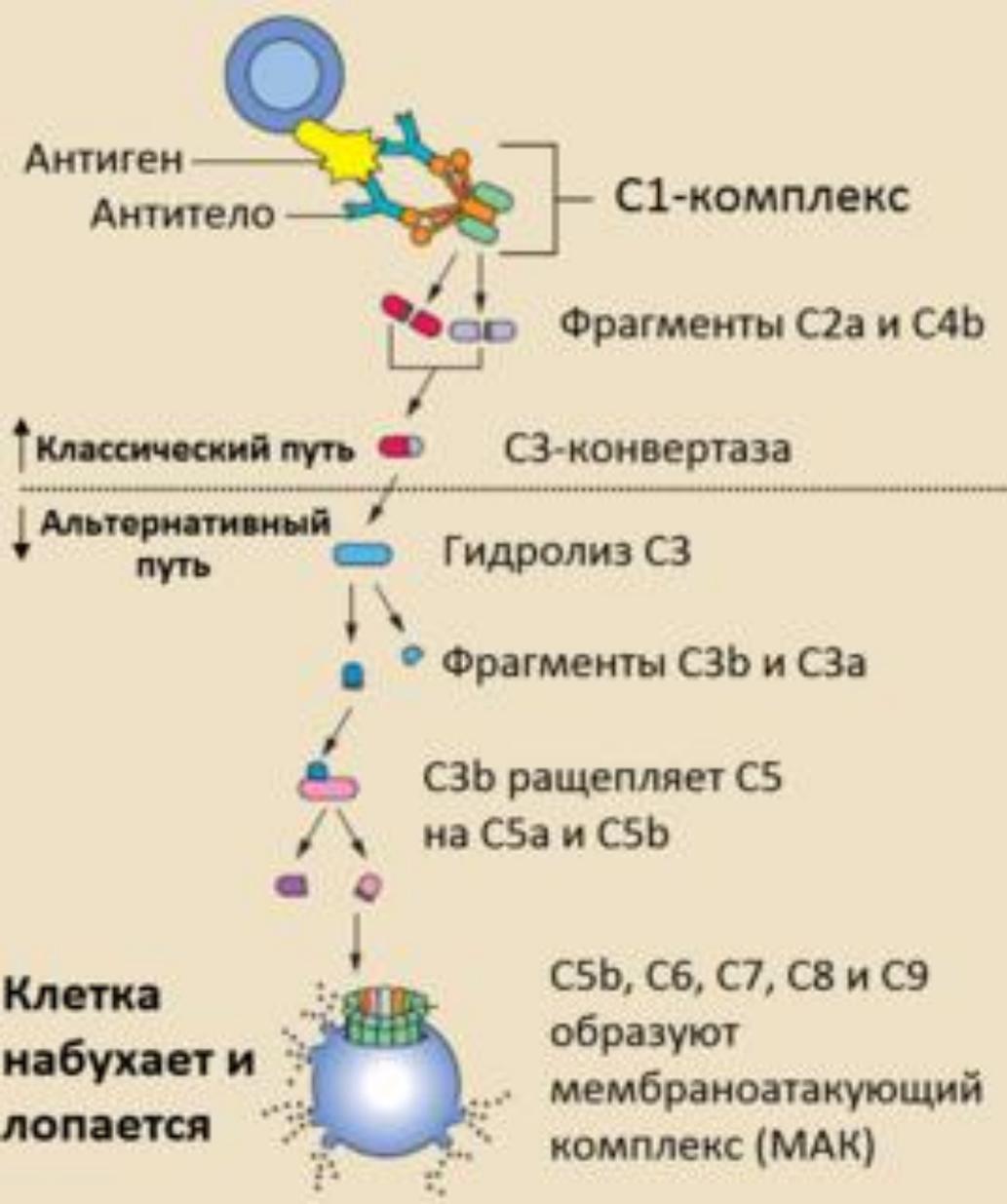
3. Покрывая в результате связывания поверхность бактерий (опсонизация), компоненты комплемента облегчают фагоцитам их распознавание и поглощение.

Все эти реакции могут протекать за счет а) собственной способности комплемента к распознаванию микробных структур или б) с помощью антител, связавшихся с бактериями.

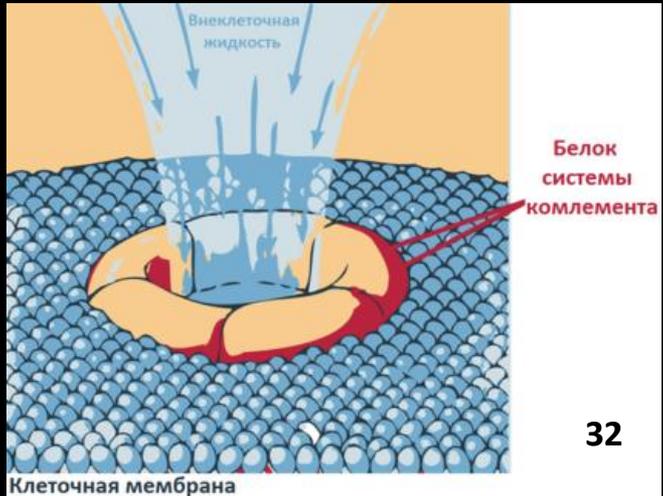
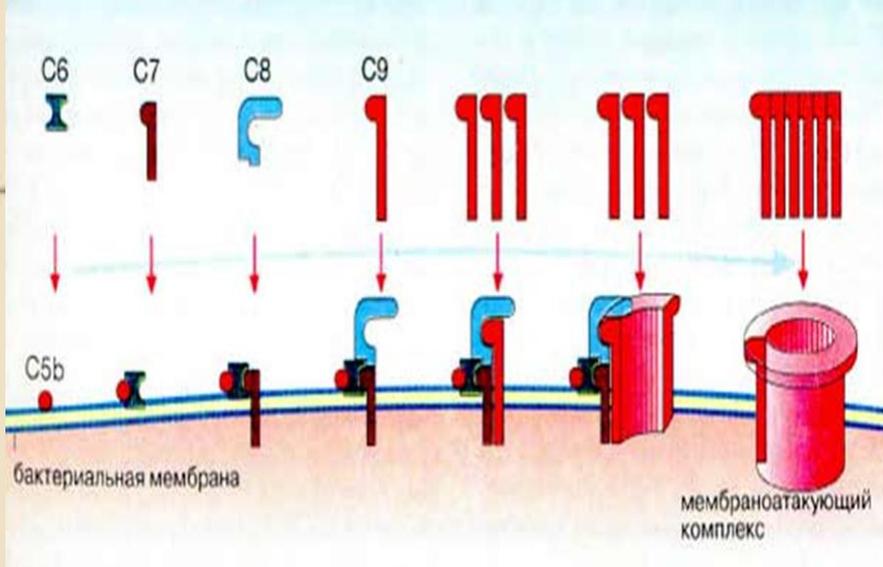
МАК

Активация комплемента



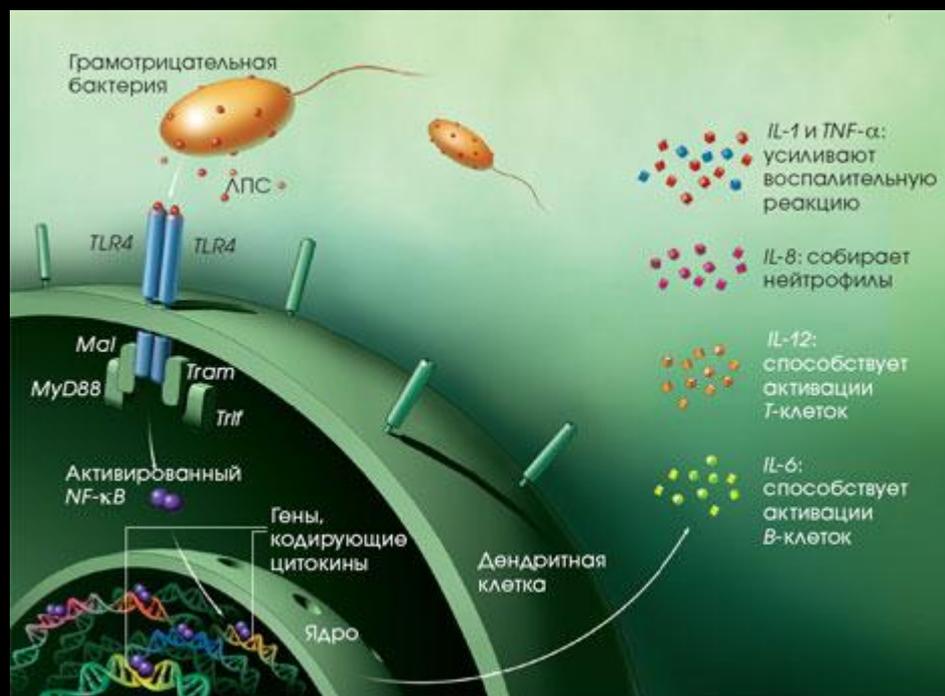


Сборка мембраноатакующего комплекса (МАК)

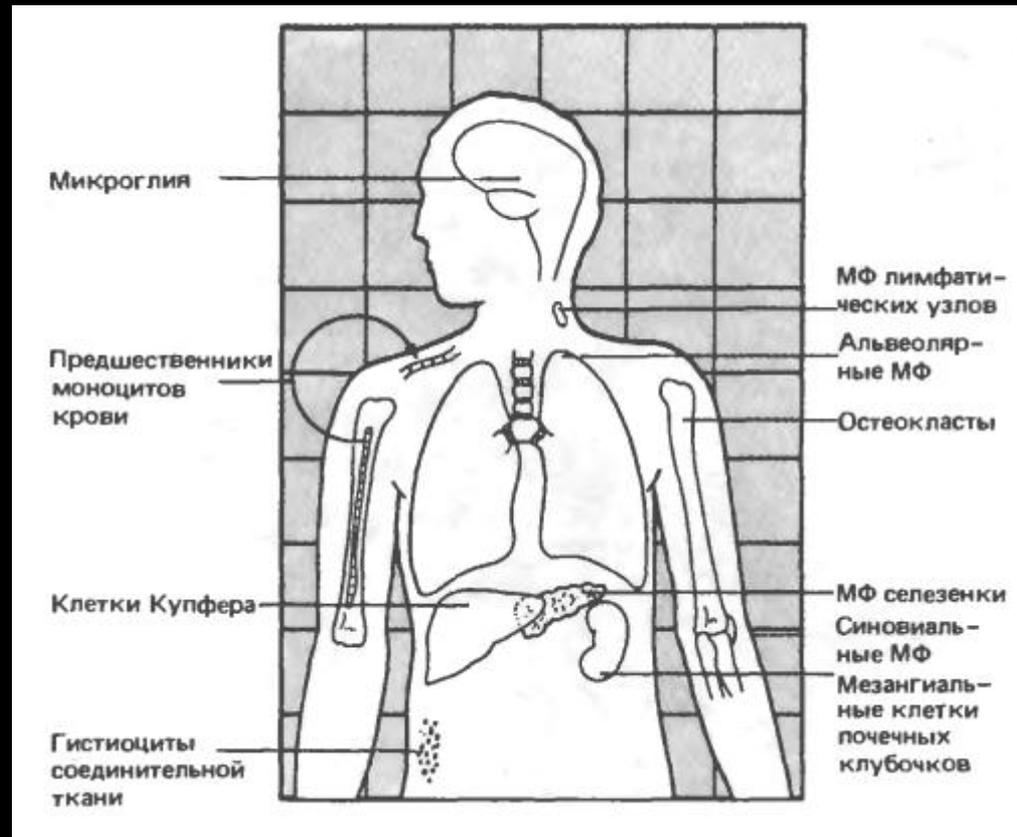


A scenic view of a beach at sunset. The sun is low on the horizon, creating a bright lens flare and casting a warm glow over the scene. The sky is a deep blue, and the ocean is a vibrant blue with white foam from the waves. Two seagulls are in flight, one in the upper left and one in the middle ground. The foreground shows the sandy beach and the white foam of the waves crashing onto the shore.

Благодарю за внимание



Мононуклеарная фагоцитарная система (первоначально включающая эндотелиальные и полиморфноядерные клетки под названием РЭС).



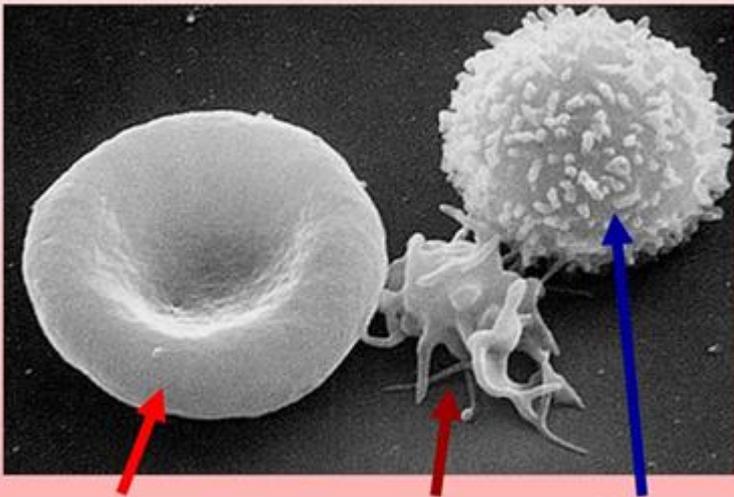
Предшественники промоноцитов в костном мозге развиваются в циркулирующие моноциты крови, которые со временем распределяются по всему организму в виде зрелых макрофагов (МФ).

Другие основные фагоцитирующие клетки - полиморфноядерные нейтрофилы - главным образом остаются в крови, за исключением случаев их локализации в очагах острого воспаления.



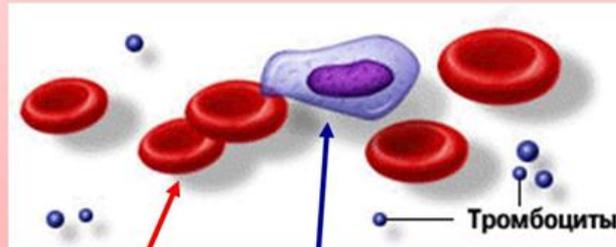
в процессе, дендритные клетки ходят по организму и подбирают все, что находят. У них есть выросты и складки, позволяющие им увеличить поверхность для более эффективного сбора. Они "собирают" в специальных органеллах внутри этих клеток и получившиеся небольшие фрагменты антигенов. При этом дендритные клетки "созревают", теряют свои дендриты и перемещаются в лимфоузлы, где выставленные ими на поверхности фрагменты инспектируются лимфоцитами. Если фрагмент не является из фрагментов как чужеродный, то дендритная клетка не стимулирует мощный иммунный ответ.

СНИМОК СКАНИРУЮЩЕГО ЭЛЕКТРОННОГО МИКРОСКОПА



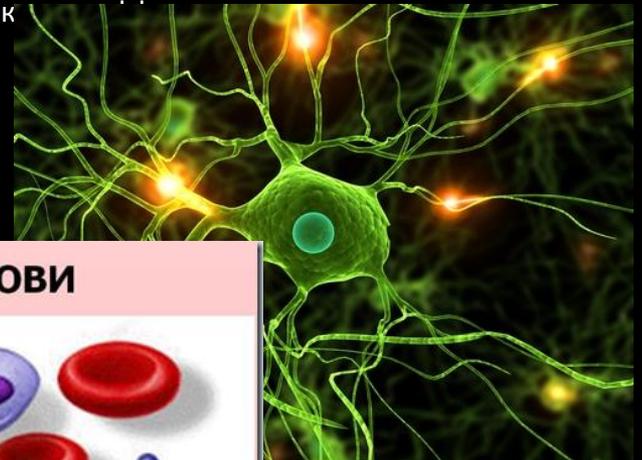
ЭРИТРОЦИТ ТРОМБОЦИТ ЛЕЙКОЦИТ

КЛЕТКИ КРОВИ



ЭРИТРОЦИТЫ ЛЕЙКОЦИТЫ

Тромбоциты



макрофаги

Т-киллеры

- Т-киллеры – третья субпопуляция Т-клеток осуществляет разрушение клеток организма, зараженных вирусами или иными внутриклеточно размножающимися патогенными микробами. Этот тип активности назван *цитотоксичностью*, а сами клетки соответственно цитотоксическими Т-лимфоцитами (Тц).
- Функции воздействия на другие клетки Т-киллеры осуществляют путем выделения растворимых белков – *цитокинов*
- Гранулы Т-киллеров содержат соединения, называемые *перфоринами*, которые способны создавать каналы в наружной мембране клеток-мишеней с последующим их лизисом.

НОРМАЛЬНЫЕ КИЛЛЕРЫ

- Эта популяция лимфоцитов, как и Т-клетки, способна распознавать те изменения клеточной поверхности, которые возникают при злокачественном перерождении или вирусной инфекции.
- НК-клетки (*normal killers*, или *natural killers* – естественные киллеры) в кооперации с цитокинами оказывают неспецифическую цитотоксичность против инфицированных вирусом клеток, стареющих и опухолевых клеток.
- Цитотоксическое действие НК-клеток обусловлено перфоринзависимым механизмом и сходно с действием Т-цитотоксических лимфоцитов и МАК системы комплемента.

Внеклеточное уничтожение инфицированных вирусом клеток нормальными киллерами

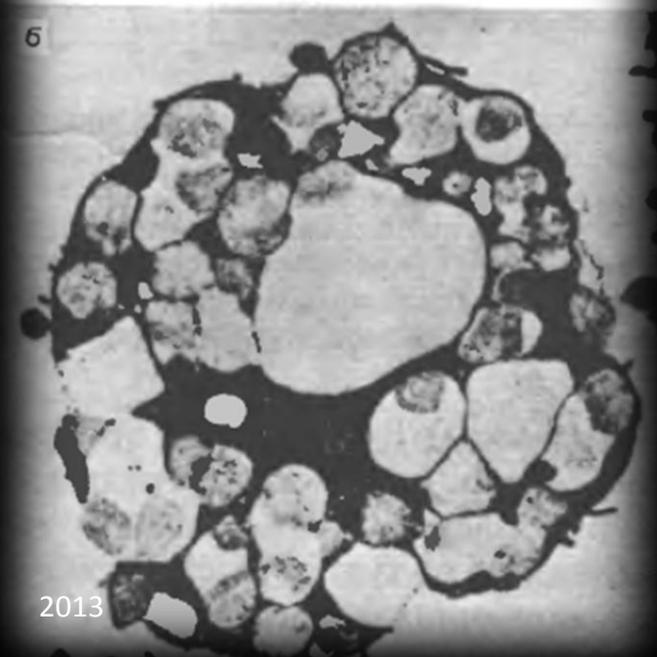
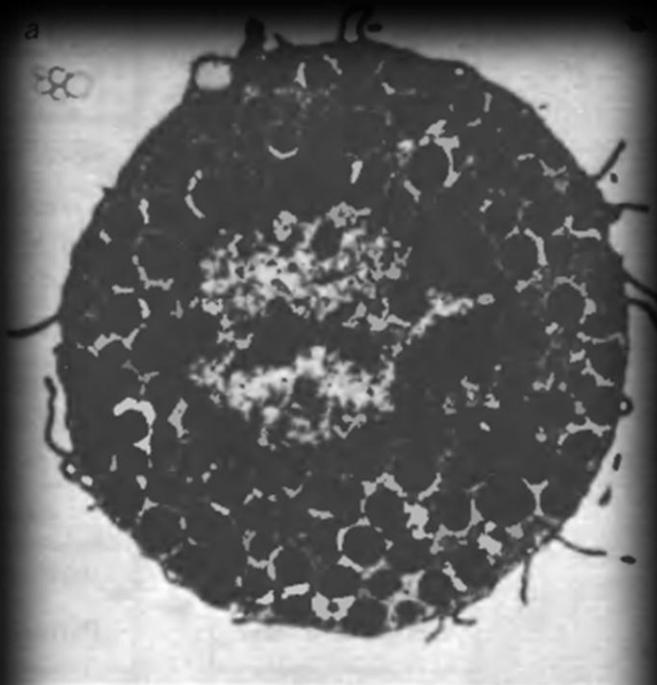


Как только рецептор НК связывается с поверхностью инфицированной вирусом клетки, из гранул высвобождаются молекулы перфорина, поступающие в межклеточное пространство.

Эти молекулы полимеризуются с образованием трансмембранного канала, который приводит к лизису клетки-мишени (при выделении содержимого гранулы повышается значение рН, а это приводит к диссоциации перфорина, который затем действует на клетки-мишени, лизируя их)

Тучная клетка

- **а. Покоящаяся клетка**, содержащая множество связанных с мембраной гранул, наполненных медиаторами,
- **б. Активированная тучная клетка.** Обратите внимание на то, что гранулы, освободившись от своего содержимого, изменили морфологию - стали крупнее и менее электроноплотными. Несмотря на то, что большинство измененных гранул осталось внутри клетки, они открыты во внеклеточное пространство.
(Электронная микрофотография,



Белки острой фазы

- Важное свойство белков острой фазы – способность связываться с некоторыми микроорганизмами. Образовавшийся комплекс активирует систему комплемента (по классическому пути). Это приводит к связыванию *C3b* с поверхностью микроба, и в результате микроб опсонизируется, т.е. подготавливается к фагоцитозу.
- К белкам острой фазы относятся: С-реактивный белок (CRP), сывороточный амилоидный А-белок, α -антитрипсин, фибриноген, церулоплазмин, компонент комплемента C9 и фактор В, противовоспалительные и другие белки, которые вырабатываются в печени в ответ на повреждение тканей и клеток.

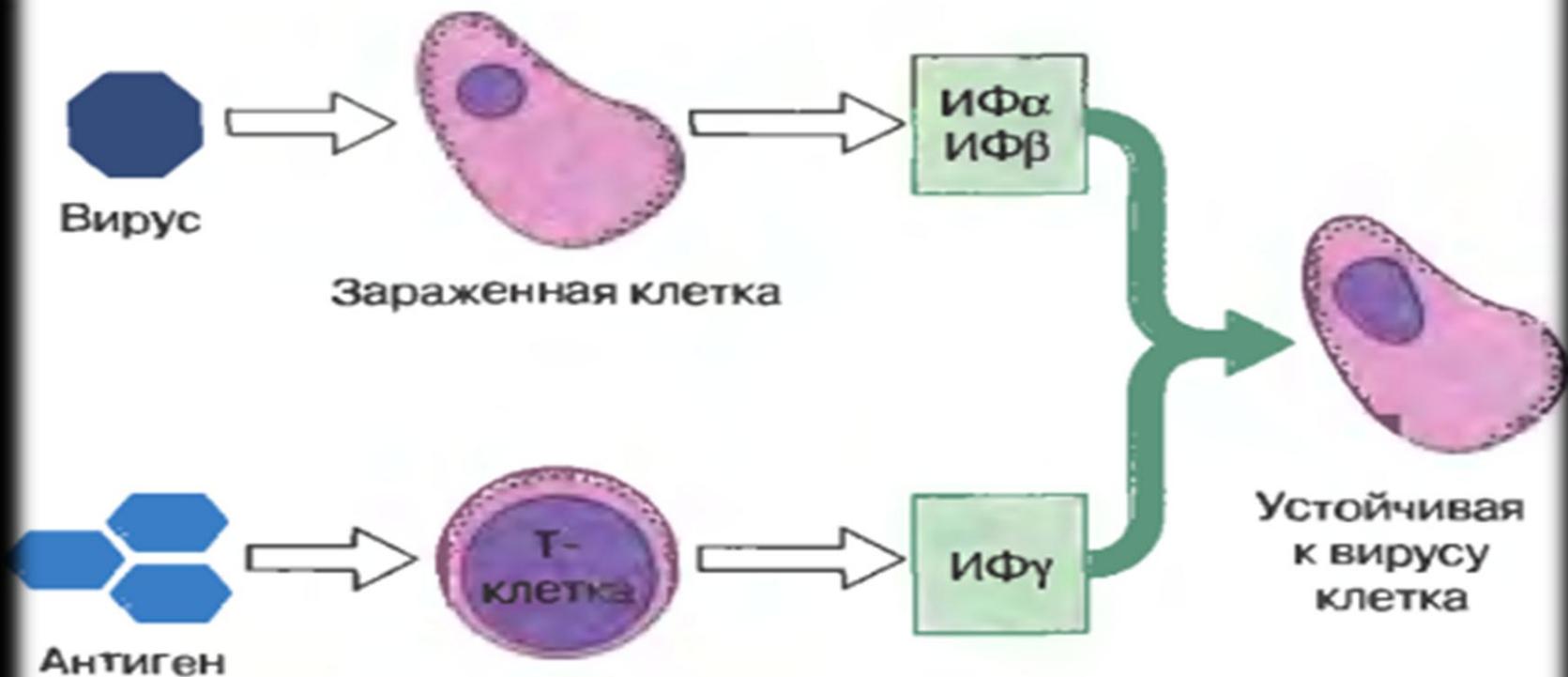
Лизоцим

- **Лизоцим** – это протеолитический фермент мурамидаза (расщепляющая пептидогликаны клеточной стенки чувствительных бактерий), синтезируемый макрофагами, нейтрофилами и другими фагоцитирующими клетками и постоянно поступающий в жидкости и ткани организма.

Цитокины

- Цитокины – разнообразные белки, осуществляющие передачу сигналов между лимфоцитами, фагоцитами и другими клетками организма.
- Цитокинами обобщенно называют большую группу соединений, участвующих в межклеточной передаче сигналов в ходе иммунного ответа.
- Все цитокины – это белки или пептиды; некоторые из них представляют собой гликопротеины.

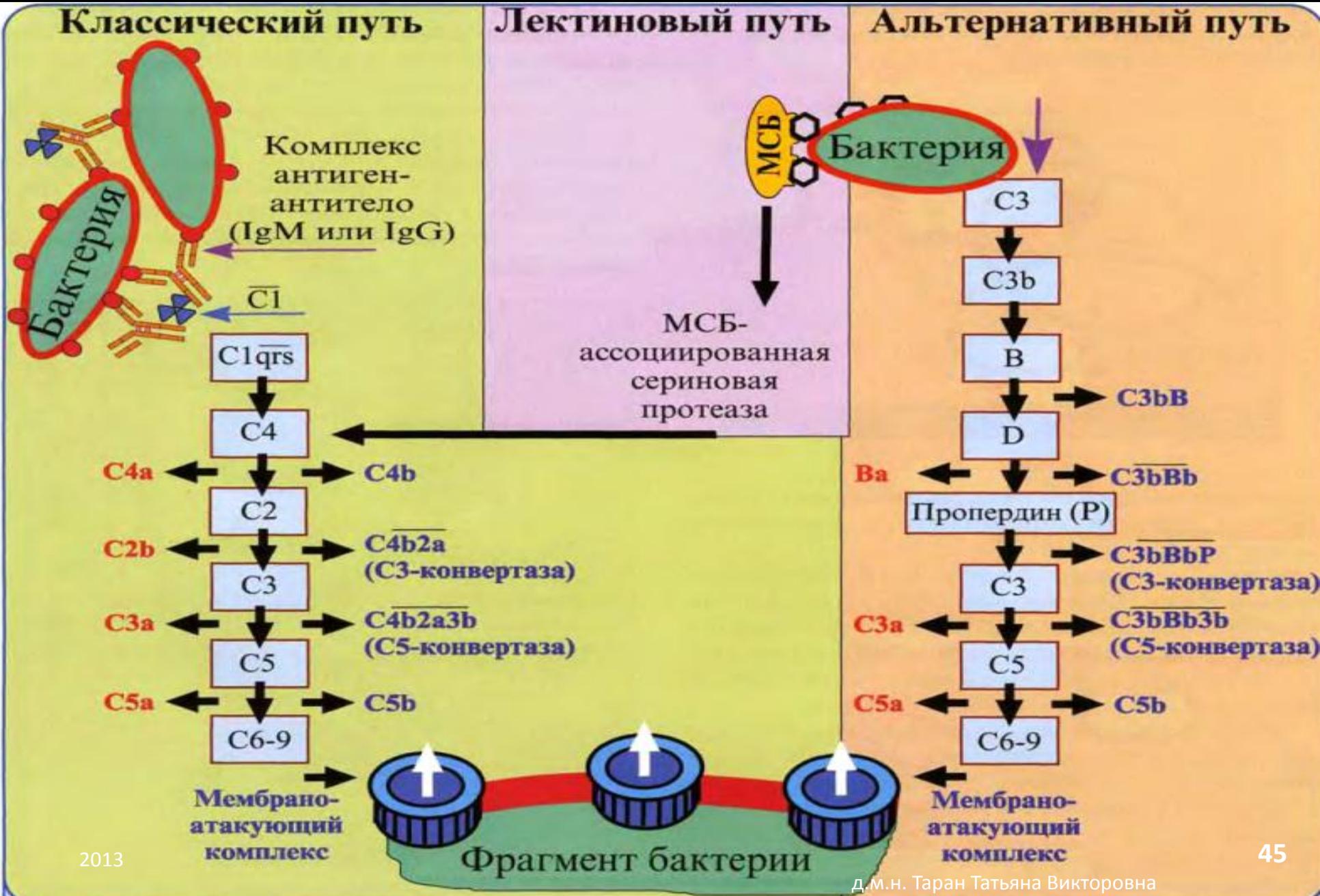
Интерфероны



Инфицированные вирусом клетки способны синтезировать интерфероны, одни - интерферон- α (ИФ- α), другие - интерферон- β (ИФ- β).

Некоторые субпопуляции Т-лимфоцитов после активации антигеном образуют интерферон- γ (ИФ- γ): Воздействуя на другие клетки организма, интерфероны сообщают им устойчивость к вирусной инфекции. Интерферон- γ оказывает также **многие другие эффекты.**

Схема путей активации комплемента



Интерлейкины

- Это большая группа цитокинов (от ИЛ-1 до ИЛ-20), синтезируемых в основном Т-клетками, но в некоторых случаях также мононуклеарными фагоцитами или другими тканевыми клетками.
- В процессе инфекции продукты жизнедеятельности микробов, такие, как эндотоксины, стимулируют выработку *интерлейкина-1* (ИЛ-1), который представляет собой эндогенный пироген.
- Кроме того, ИЛ-1 действует на печень, усиливая синтез и секрецию CRP до такой степени, что концентрация последнего в плазме крови может увеличиваться в 1000 раз.

Другие цитокины

- **Факторы некроза опухолей (ФНО)**
- **Трансформирующий фактор роста**
- **Колониестимулирующие факторы (КСФ)**
- **Маннозосвязывающий белок**
- **Пропердин**
- **Фибронектин**
- **Бета-лизины и др.**

Воспаление, лихорадка

- **Воспаление** – защитная функция организма, характеризующаяся освобождением из тканей *лейкотоксина, лейкопенического фактора, гистамина, серотонина* и других веществ, активирующих лейкоциты, скопление которых ограничивает очаг инфекции на месте входных ворот и препятствует распространению микробов в ткани, кровь и органы.
- Повышенная температура тела – **лихорадка**, ацидоз и гипоксия, обусловленные воспалением, оказывают губительное действие на микроорганизмы.

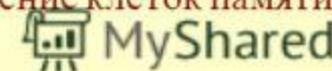


Строение иммунной системы.

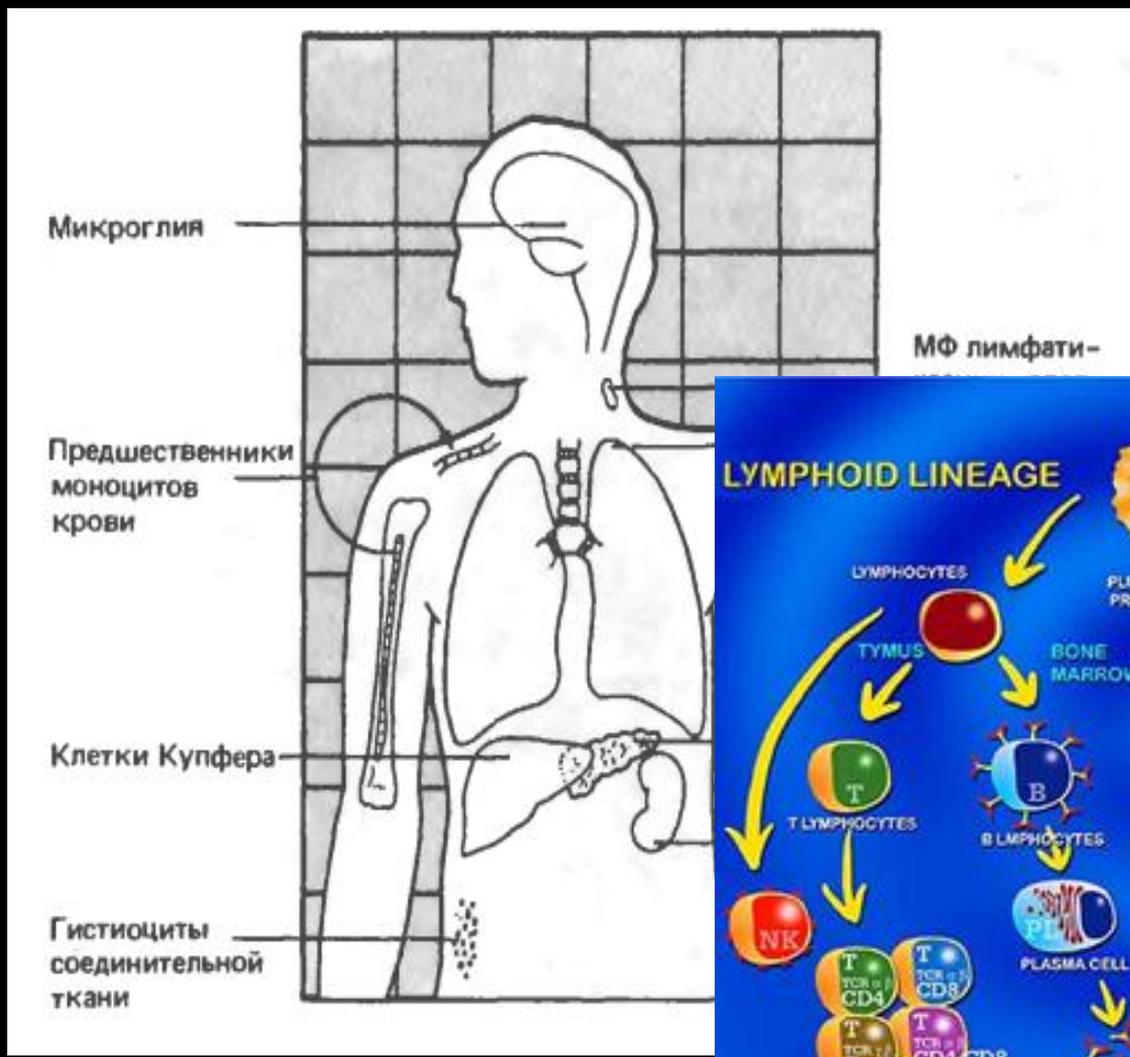
Органы		Ткани	Клетки
<i>Центральные</i>	<i>Периферические</i>		
тимус костный мозг	селезенка лимфоузлы лимфоидные скопления в тканях	лимфоидная ткань	Антигенпредст авляющие Лимфоциты Медиаторные
антигенезависимая дифференцировка лимфоцитов	антигензависимая дифференцировка лимфоцитов		

Стадии иммунитета

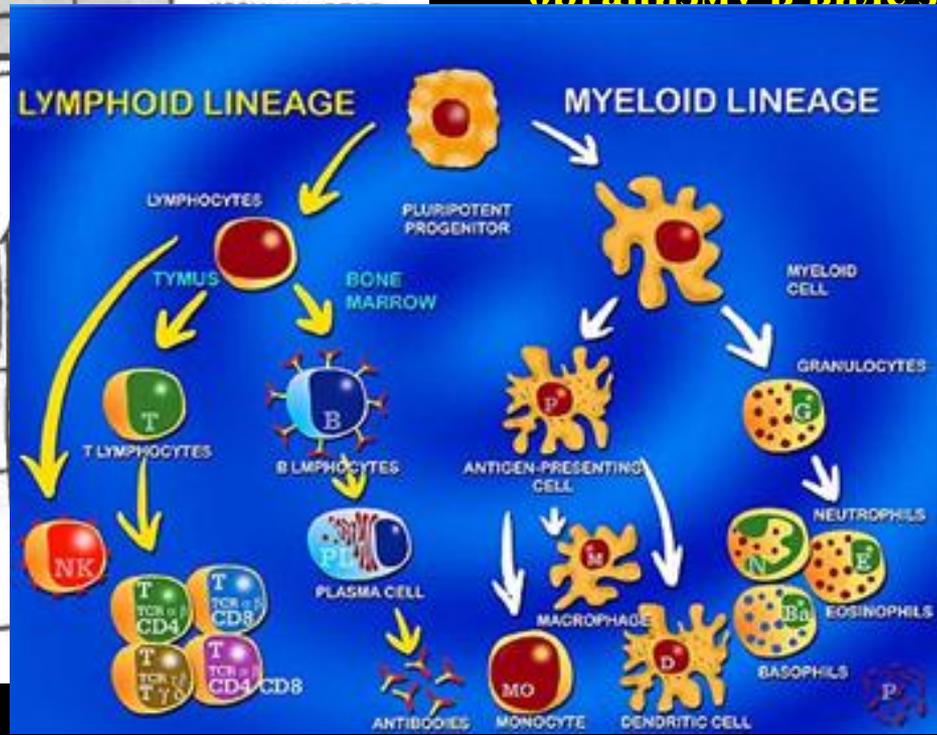
Стадии иммунитета	Клетки, участвующие в развитии стадии	Иммунологические процессы
1. Стадия индукции (афферентная)	МФ, дендритные клетки, клетки Лангерганса, антигенреактивные лимфоциты	Процессинг и презентация антигена
2. Иммунорегуляторная (пролиферативная стадия)	Тх, Тс, Вс, амплифайеры	Активация и взаимодействие иммунорегуляторных клеток, пролиферация клеток
3. Эффекторная (продуктивная стадия)	Т-киллеры, Т-эффекторы ГЗТ, плазматические клетки	Дифференцировка клеток-предшественников в эффекторные клетки. Антителообразование
4. Иммунологическая память	Т и В-клетки памяти	Накопление клеток памяти



Мононуклеарная фагоцитарная система (первоначально включающая эндотелиальные и полиморфно-ядерные клетки под названием РЭС).

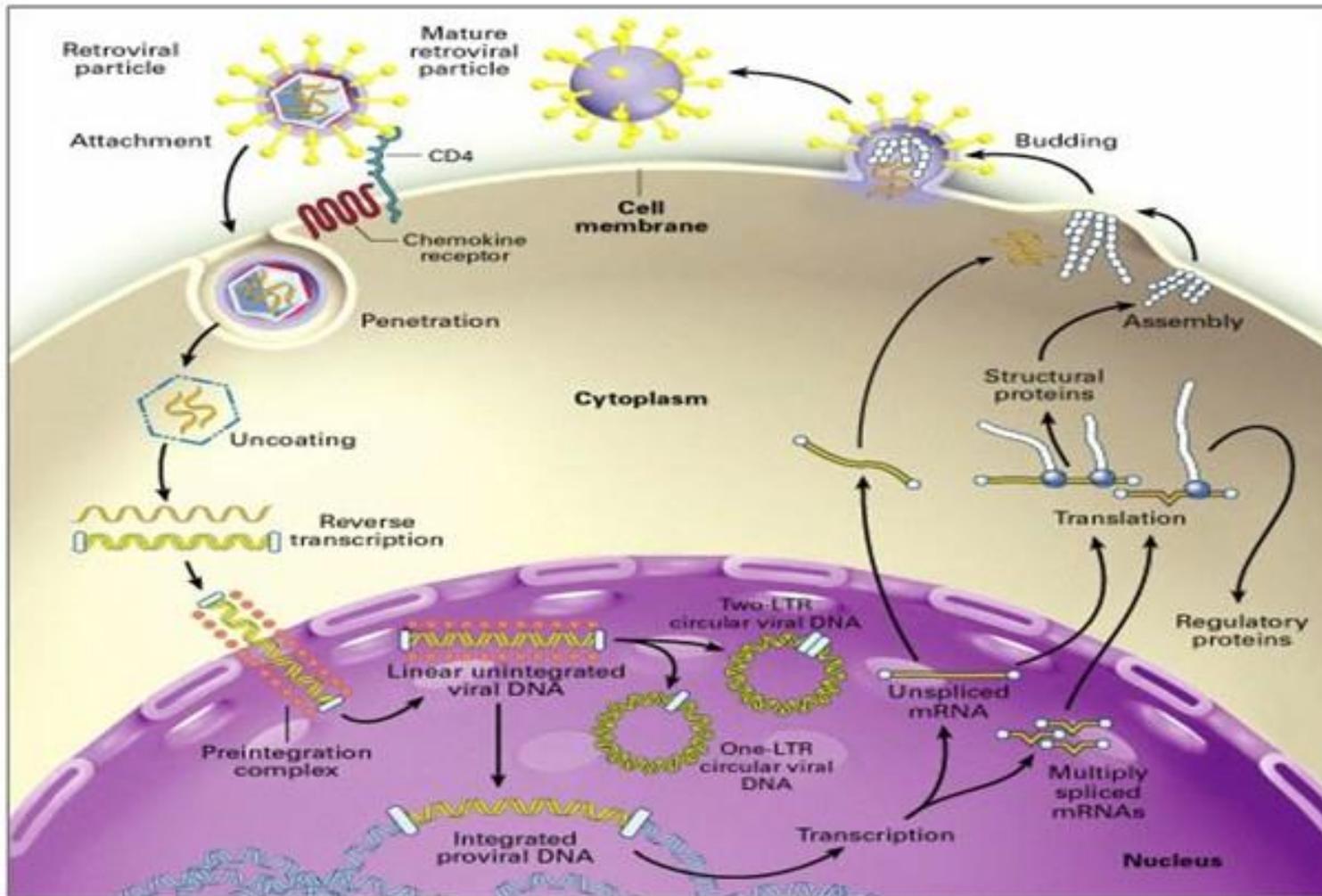


✓ Предшественники промоноцитов в костном мозге развиваются в циркулирующие моноциты крови, которые со временем распределяются по всему организму в виде зрелых

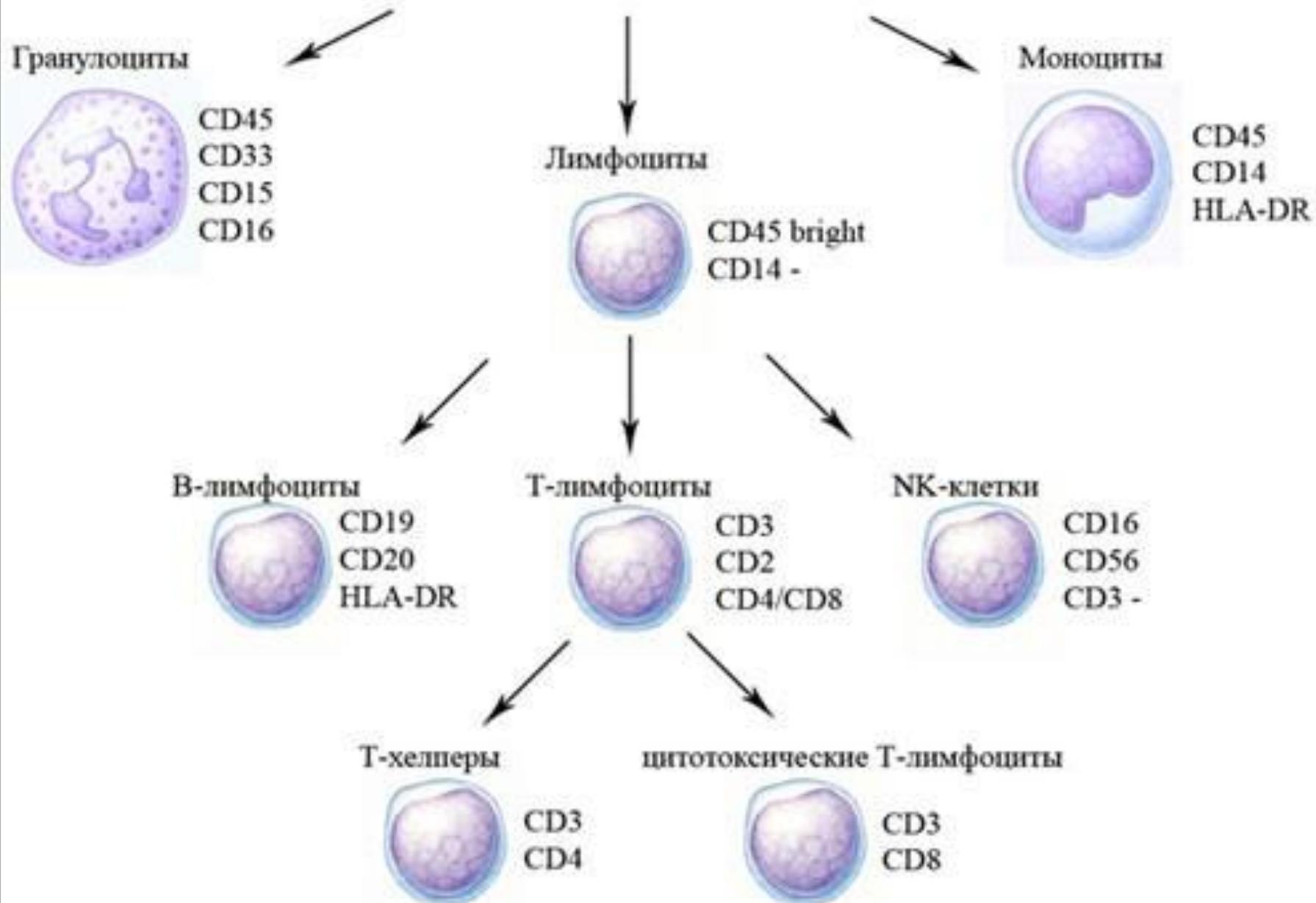


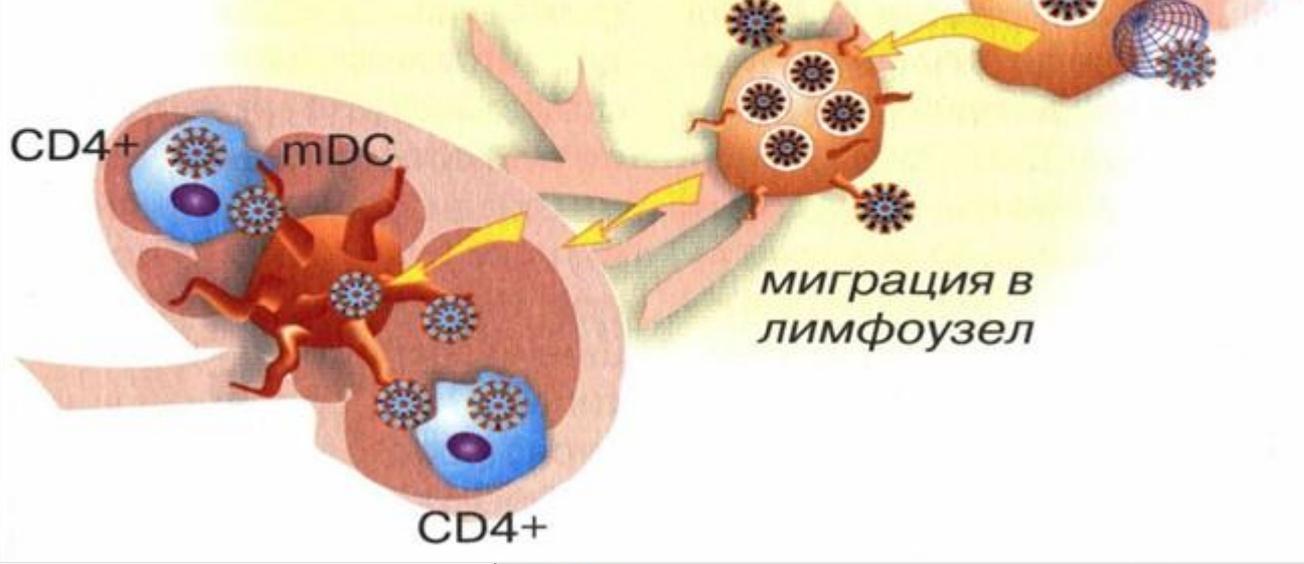
как
ке.
клетки
ые
ным
в крови, за
аев их
гах
я.

Репликация ВИЧ



Лейкоциты (WBC)





макрофаги



Лимфоциты-хелперы

