

Занятие 6

Введение в иммунологию.
Иммунитет, виды и формы.
Врожденный иммунитет и его
особенности. Трансплантационный
иммунитет. Оральный иммунитет

Иммунитет

- ▶ От греч. «*immunitas*» - освобождение от чего-либо, неприкосновенность.
- ▶ *Иммунитет* - это способ защиты организма от генетически чужеродных веществ- антигенов экзогенного и эндогенного происхождения, направленный на поддержание и сохранение гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма.

Виды иммунитета

- **Врожденный или видовой иммунитет** - передающаяся по наследству невосприимчивость данного вида и его индивидов к какому-либо антигену.
- **Приобретенный иммунитет** - это невосприимчивость приобретаемая в процессе онтогенеза в результате естественной встречи с этим антигеном организма. От поколения к поколению не передается.

Формы проявления иммунитета

- антибактериальный
- противовирусный
- антитоксический
- антифунгальный
- антипаразитарный
- трансплацентарный
- противоопухолевый
- стерильный и нестерильный иммунитет

Неспецифический и специфический иммунитет

Стерильный и нестерильный иммунитет

- ▶ **Стерильный иммунитет** - обеспечивает полную элиминацию возбудителя из организма.
- ▶ **Нестерильный иммунитет** - не обеспечивает полное удаление возбудителя из организма, он сопровождается присутствием возбудителя, н-р при туберкулезе , сифилисе и др. болезнях. Его называют также **инфекционным иммунитетом**

Факторы неспецифического иммунитета

- ▶ Неспецифические факторы защиты можно подразделить на: гуморальные и клеточные , специализированные и неспециализированные.
- ▶ *Специализированные факторы защиты* первым делом выражают функцию защиты в то время как *неспециализированные факторы* или неспецифическая резистентность , выполняют другую функцию, при этом защитная функция играет второстепенную роль
- ▶ *Гуморальные факторы* - представлены растворимыми веществами.
- ▶ *Клеточные факторы* - представлены различными клетками.

Неспециализированные факторы защиты, или неспецифическая резистентность

- ▶ Кожа и слизистые оболочки -наружные защитные барьеры организма.
- ▶ Обязательным условием для выполнения защиты от поступающих снаружи антигенов является- целостность кожи и слизистых .
- ▶ При нарушении целостности кожи и слизистых облегчается проникновение микроорганизмов в организм.

Неспецифические гуморальные факторы защиты

- ▶ Неспецифические факторы защиты обнаруживаются во всех тканях организма и в крови в большом количестве.
- ▶ Обычно они обладают антимикробным действием , или же участвуют в активации других факторов иммунитета .
- ▶ К неспецифическим гуморальным факторам защиты относятся секреторные иммуноглобулины, белки системы комплемента, лизоцим, С-реактивный белок, трансферрин, интерферон (ИФН) и др.

Лизоцим

- ▶ Лизоцим - вещество с ферментативной активностью, имеет молекулярную массу около 14 кДа.
- ▶ Разрушает гликозидные связи между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином клеточной стенки бактерий.
- ▶ В результате нарушается синтез клеточной стенки бактерий, образуются сферопласты и протопласты.

Лизоцим

- ▶ Лизоцим вырабатывается в основном моноцитами, макрофагами, нейтрофилами.
- ▶ Относительно в больших концентрациях содержится в яичном белке, в слезной жидкости, в слюне, мокроте, в секрете слизистой носа, сыворотке крови.
- ▶ Высокие концентрации лизоцима обнаруживаются в тканях - хрящевой ткани, желудке, в меньшей концентрации - в кишечнике, почках, печени, миндалинах и мозге.
- ▶ Лизоцим не обнаруживается в спинно-мозговой жидкости, его содержание в слезе в 100-160 раз превышает содержание в сыворотке крови.

Комплемент

- ▶ Приблизительно 130 лет назад В. Исаев и Р. Пфейффер в свежей сыворотке крови животных обнаружили вещество обладающее бактериолитическим действием.
- ▶ В последствии этот сывороточный антимикробный фактор назвали алексином или комплементом (от лат. *complementum* - пополнение) .
- ▶ По современным представлениям система комплемента представлена более чем 20 термолабильными и термостабильными компонентами (C1,C2,C3 и др.) и составляют до 10% глобулиновой фракции крови.

Комплемент

Активация комплемента происходит вследствие взаимных биологических превращений протеаз в определенной последовательности.

Система комплемента обладает достаточно широкой биологической активностью, но основная функция заключается в лизисе клеток.

Активация системы комплемента

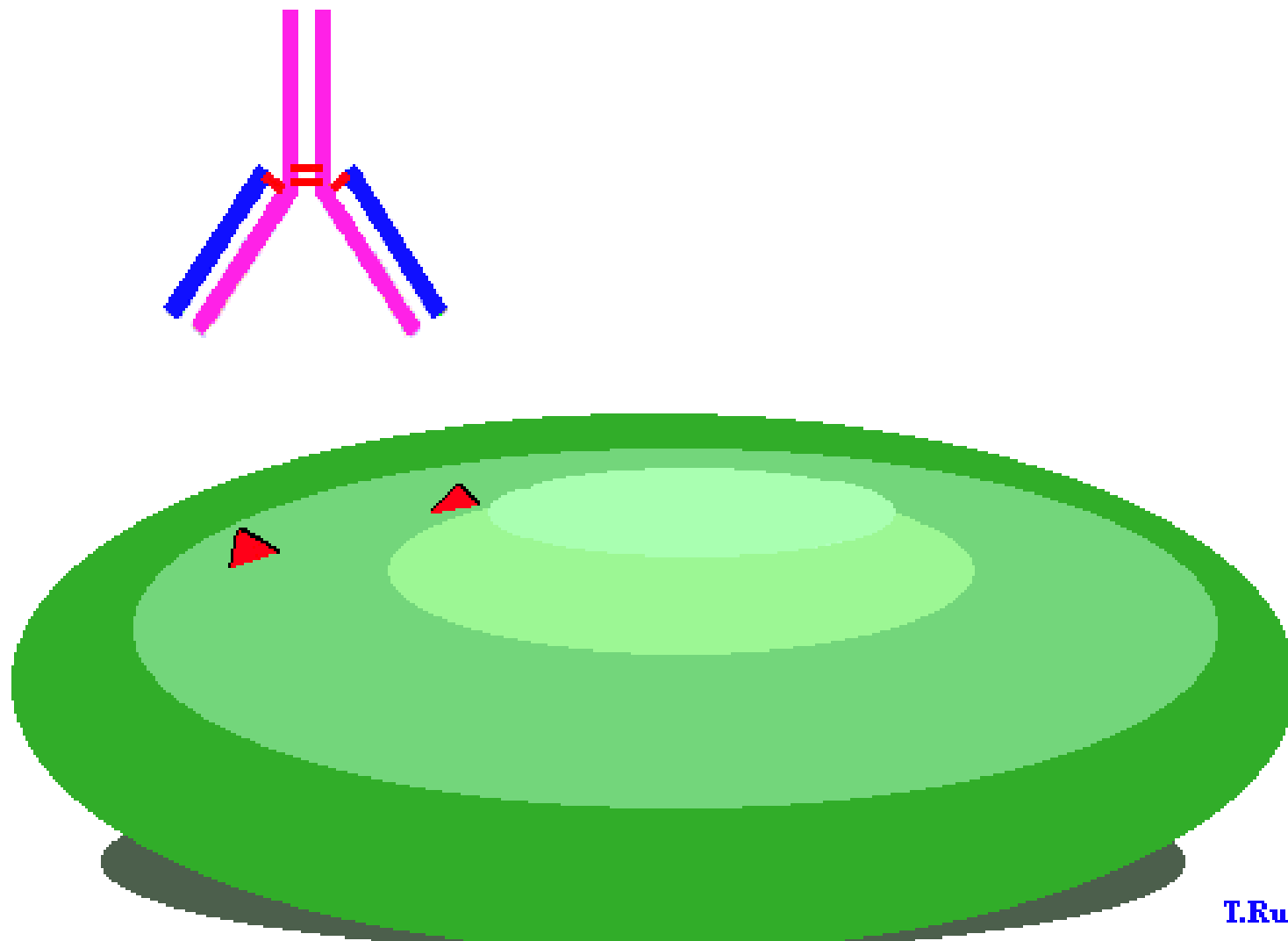
Известны три пути активации системы комплемента:

- ▶ Классический путь
- ▶ Альтернативный путь
- ▶ Лектиновый путь

Активация системы комплемента

- ▶ *По классическому пути* - первый компонент (C1) системы комплемента активируется комплексом антиген-антитело.
- ▶ В результате C1 компонент приобретает ферментативные свойства и расщепляет следующие компоненты системы C2 и C4 .
- ▶ Образованные из C2 и C4 субкомпоненты (C2a и C4b) формируют протеазный комплекс и расщепляют C3 компонент с образованием C3 конвертазы классического пути
- ▶ В результате образуется мембраноатакующий комплекс.

Активация системы комплемента



1

Активация системы комплемента

- ▶ *Альтернативный путь* активации комплемента проходит без участия антител. Этот путь характерен для защиты от грамотрицательных микробов.
- ▶ Каскадная реакция при альтернативном пути начинается с взаимодействия антигена (полисахарида) с протеинами B, D и пропердином P с последующей активацией компонента C3. Далее реакция идет как при классическом пути - образуется мембраноатакующий комплекс.

Активация системы комплемента

- ▶ Лектиновый путь активации комплемента также происходит без участия антител.
- ▶ Он инициируется особым **маннозосвязывающим белком** сыворотки крови, который после взаимодействия с остатками маннозы на поверхности микробных клеток катализирует C4. Дальнейший каскад реакций сходен с классическим.
 - **маннозосвязывающий белок**- нормальный протеин сыворотки крови. Прочно связываясь с маннозой на поверхности микробной клетки, способна опсонизировать их.

С - реактивный белок

- ▶ Во время острого воспалительного процесса в сыворотке крови наблюдается резкое возрастание количества белков острой фазы, н-р, С-реактивного белка
- ▶ С-реактивный белок получил название из-за способности взаимодействовать с полисахаридом С клеточной стенки пневмококков .
- ▶ Вместе с пропердином С-реактивный белок является инициатором активации комплемента по альтернативному пути.
- ▶ Количество С-реактивного белка в крови увеличивается при различных инфекционных заболеваниях.

Простагландины

- ▶ Простагландины синтезируются в процессе фагоцитоза, под действием гормонов тимуса, компонентов комплемента (C3b), антител и др.
- ▶ Способствуют миграции нейтрофилов в очаг воспаления и их дегрануляции, обладают пирогенной активностью.

Кинины

- ▶ Кинины - это щелочные протеины. Образуются в плазме или тканях из высокомолекулярных белков (кининогенов) под действием специальных ферментов -калликреинов при активации процессов свертывания крови и протеолизе
- ▶ Они меняют тонус сосудов, снижают артериальное давление, способствуют выработке лейкоцитами растворимых факторов.

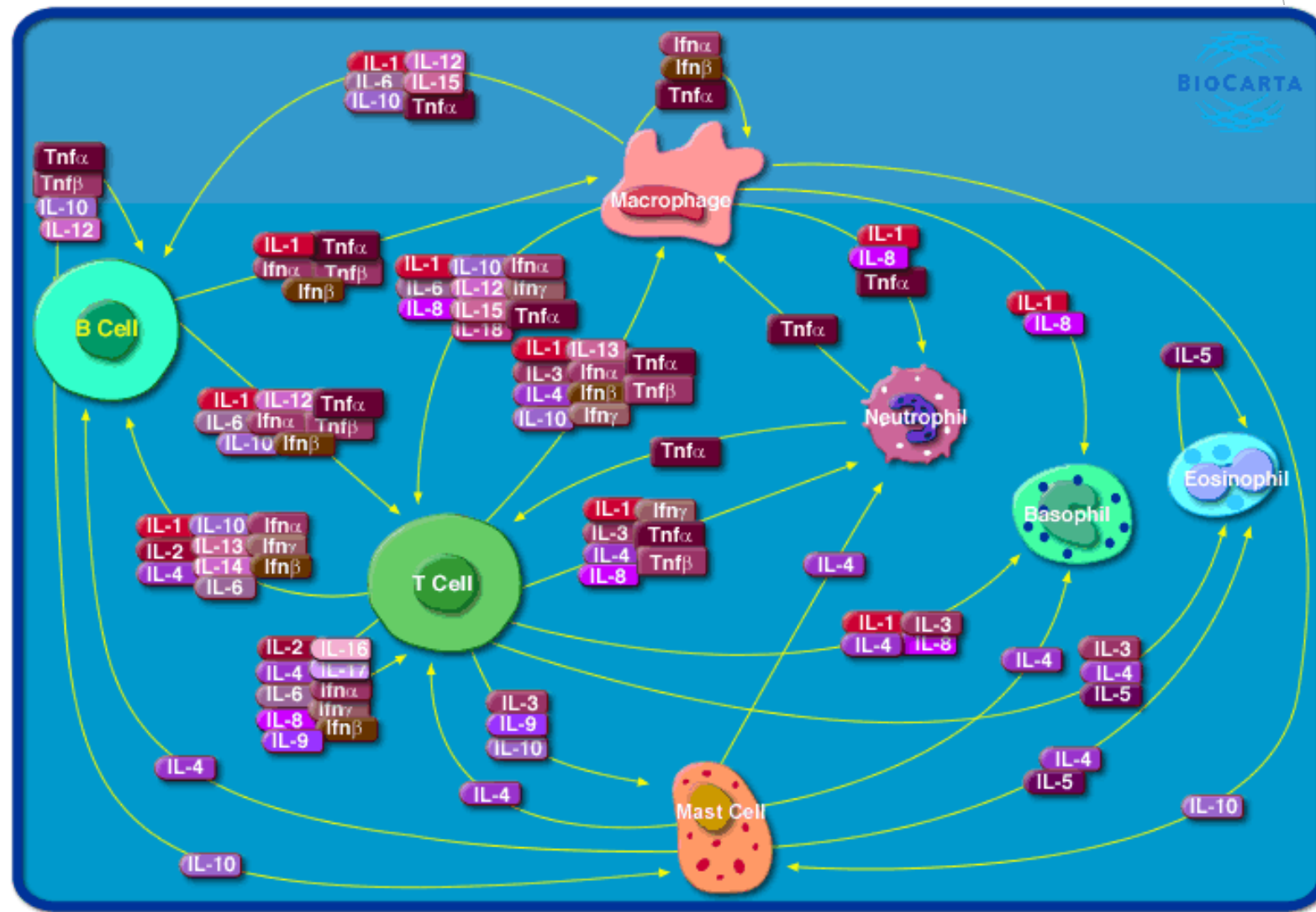
Цитокины

- ▶ Цитокины - это низкомолекулярные иммуномедиаторы белковой природы, синтезируемые клетками иммунной системы и *обеспечивающие межклеточную кооперацию.*
- ▶ При отсутствии антигенной стимуляции цитокины не синтезируются.
- ▶ В результате антигенной стимуляции соответствующих клеток, в них происходит индукция генов, запускающих синтез цитокинов .

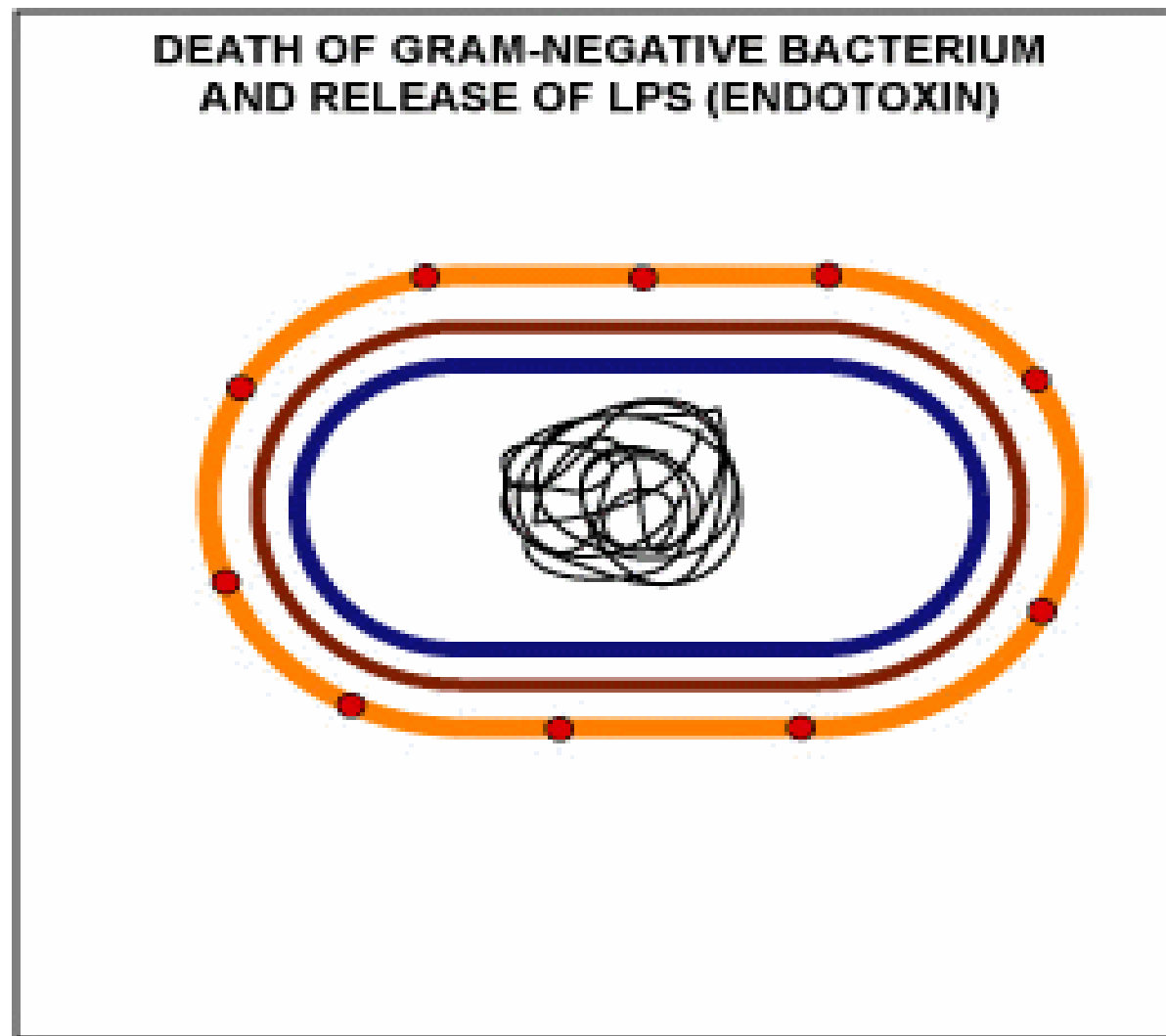
Цитокины

- ▶ Цитокины - это низкомолекулярные иммуномедиаторы белковой природы, синтезируемые клетками иммунной системы и *обеспечивающие межклеточную кооперацию.*
- ▶ При отсутствии антигенной стимуляции цитокины не синтезируются.
- ▶ В результате антигенной стимуляции соответствующих клеток, в них происходит индукция генов, запускающих синтез цитокинов .

Цитокины



Индукция синтеза цитокинов



Классификация цитокинов

По биологическому действию и структуре различают:

- ▶ интерлейкины (ИЛ),
- ▶ интерфероны (ИФН),
- ▶ фактор некроза опухоли (ТНФ),
- ▶ колониестимулирующий фактор,
- ▶ хемокины и др. цитокины.

Классификация цитокинов

В зависимости от клетки-продуцента различают:

- ▶ синтезируемые моноцитами и макрофагами- **монокины** ,
- ▶ синтезируемые лимфоцитами- **лимфокины** и т.д.

Лимфокины

- ▶ Основной продуцент лимфокинов Т-хелперы.
- ▶ Стимуляция Т- хелпера (Th) антигеном приводит к активации и синтезу ИЛ-2 , дифференциации на Th1 и Th2 лимфоциты.
- ▶ Th1 лимфоциты синтезируют интерферон, ИЛ-2, TNF.
- ▶ Th2 лимфоциты синтезируют ИЛ-4,5,6,9,10,13 .

Цитокины классифицируются в зависимости от выполняемой функции

- ▶ Провоспалительные иммунные медиаторы (ИЛ-1, -6, -12, TNF- α и др.);
- ▶ Воспалительные иммунные медиаторы (ИЛ-5, -9, -10, γ -ИФН и др.);
- ▶ Регуляторы пролиферации и дифференциации лимфоцитов (ИЛ-2, -4, -13 и др.);
- ▶ Факторы развития клеток и колониестимулирующие факторы (ИЛ-3, -7, ГМ-КСФ и др.);
- ▶ Хемокины , или клеточные хемоаттрактанты (ИЛ-8 и др.);

Интерлейкины (ИЛ-1)

К настоящему времени известно более 20 видов. Их обозначают арабскими цифрами.

- ▶ Одним из первых был открыт ИЛ-1, главными продуцентами которого являются моноциты и макрофаги.
- ▶ На первых этапах реакций иммунного ответа - играют роль неспецифических переносчиков информации об антигенной стимуляции от макрофагов Т-хелперам.

Интерлейкины (ИЛ-2)

- ▶ ИЛ-2 изучен также одним из первых. Основные продуценты Т-хелперы, основными объектами действия являются активированные Т- и В-лимфоциты и естественные киллеры.
- ▶ Способствует пролиферации Т-лимфоцитов, стимулируют дифференциацию Т-киллеров, усиливают цитотоксическую активность естественных киллеров.
- ▶ ИЛ-2 считается одним из факторов роста активированных В-лимфоцитов. Под его действием усиливается синтез иммуноглобулинов.

Факторы некроза опухоли

- ▶ *Факторы некроза опухоли (ФНО)* получили название из-за способности индуцировать лизис опухолевых клеток .
- ▶ α -ФНО и β -ФНО, β -лимфотоксины - гликопротеины этой группы.
- ▶ β -ФНО также называется α -лимфотоксином. Главными продуцентами α - и β -лимфотоксинов являются Т-киллеры.
- ▶ Эти цитокины имеют соответствующие рецепторы на клетках-мишенях. Через рецепторы они передают сигнал во внутрь клеток, в результате происходит апоптоз клетки-мишени.

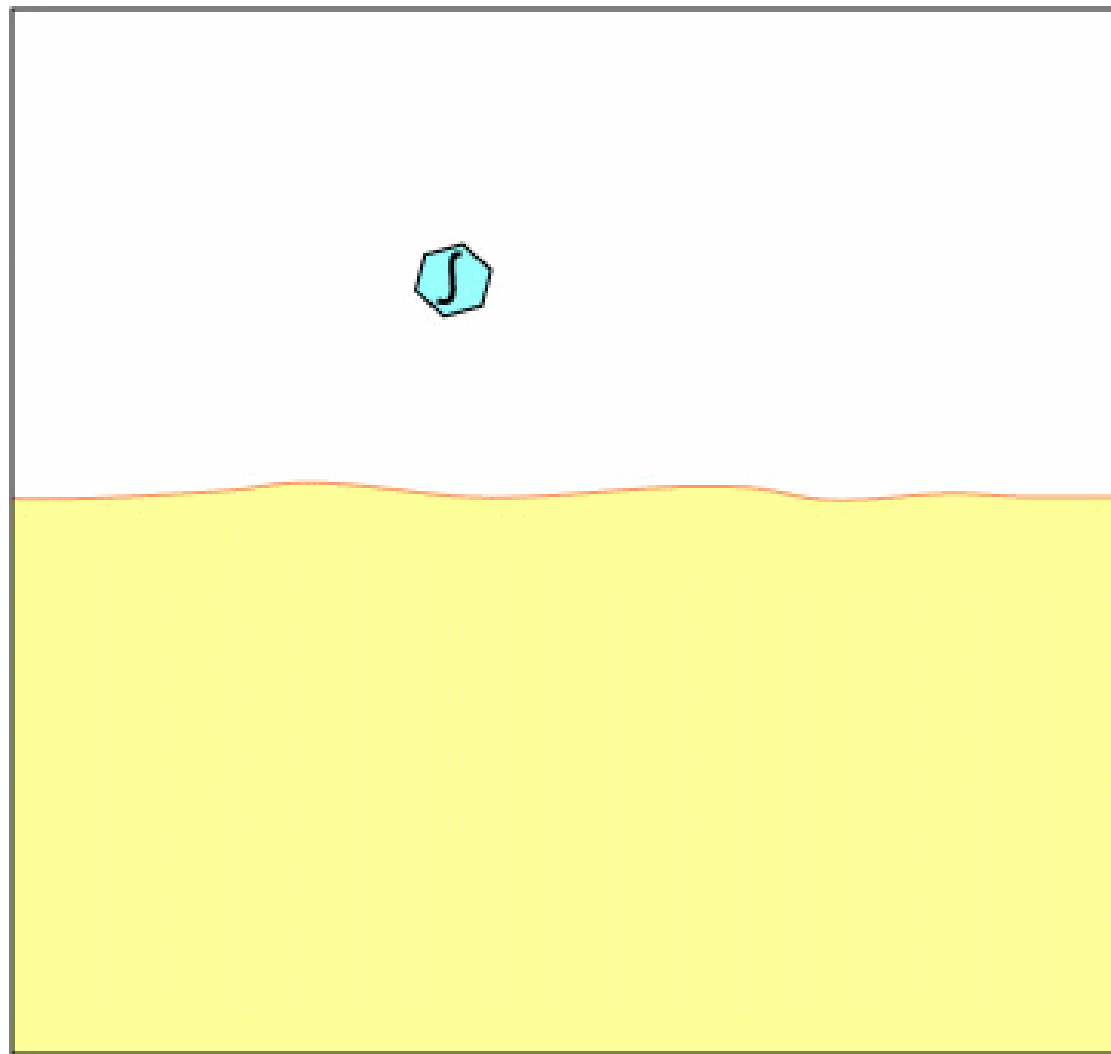
Интерферон

- ▶ *Интерферон (ИФН)* - синтезируется не только в иммунокомпетентных клетках, но и в соматических клетках.
- ▶ Обладает видовой специфичностью- интерферон, образованный клетками человека, функционально активен только в организме человека
- ▶ Индуктором синтеза ИФН в первую очередь являются вирусы. Бактерии, грибы, микоплазмы и другие микроорганизмы , их антигены и неспецифические стимуляторы типа фитогемагглютинаина также могут быть его индукторами.
- ▶ Интерферон замедляет репликацию вирусов внутри клетки-хозяина воздействуя на тРНК и синтез белков.

Интерферон

- ▶ *Интерферон (ИФН)* - синтезируется не только в иммунокомпетентных клетках, но и в соматических клетках.
- ▶ Обладает видовой специфичностью- интерферон, образованный клетками человека, функционально активен только в организме человека
- ▶ Индуктором синтеза ИФН в первую очередь являются вирусы. Бактерии, грибы, микоплазмы и другие микроорганизмы , их антигены и неспецифические стимуляторы типа фитогемагглютинаина также могут быть его индукторами.
- ▶ Интерферон замедляет репликацию вирусов внутри клетки-хозяина воздействуя на тРНК и синтез белков.

Синтез интерферона



Виды интерферонов

- ▶ В зависимости от того, какими клетками синтезируется интерферон, различают:
- ▶ Лейкоцитарный (альфа),
- ▶ Фибробластный (бета),
- ▶ Иммунный (гамма) .

Альфа-ИФН (α -ИФН)

- ▶ α -ИФН вырабатывается лейкоцитами.
- ▶ α -ИФН влияя на функциональную активность иммунокомпетентных клеток играет роль медиатора иммунной системы.
- ▶ Под его действием активируются макрофаги, лимфоциты, натуральные киллеры.

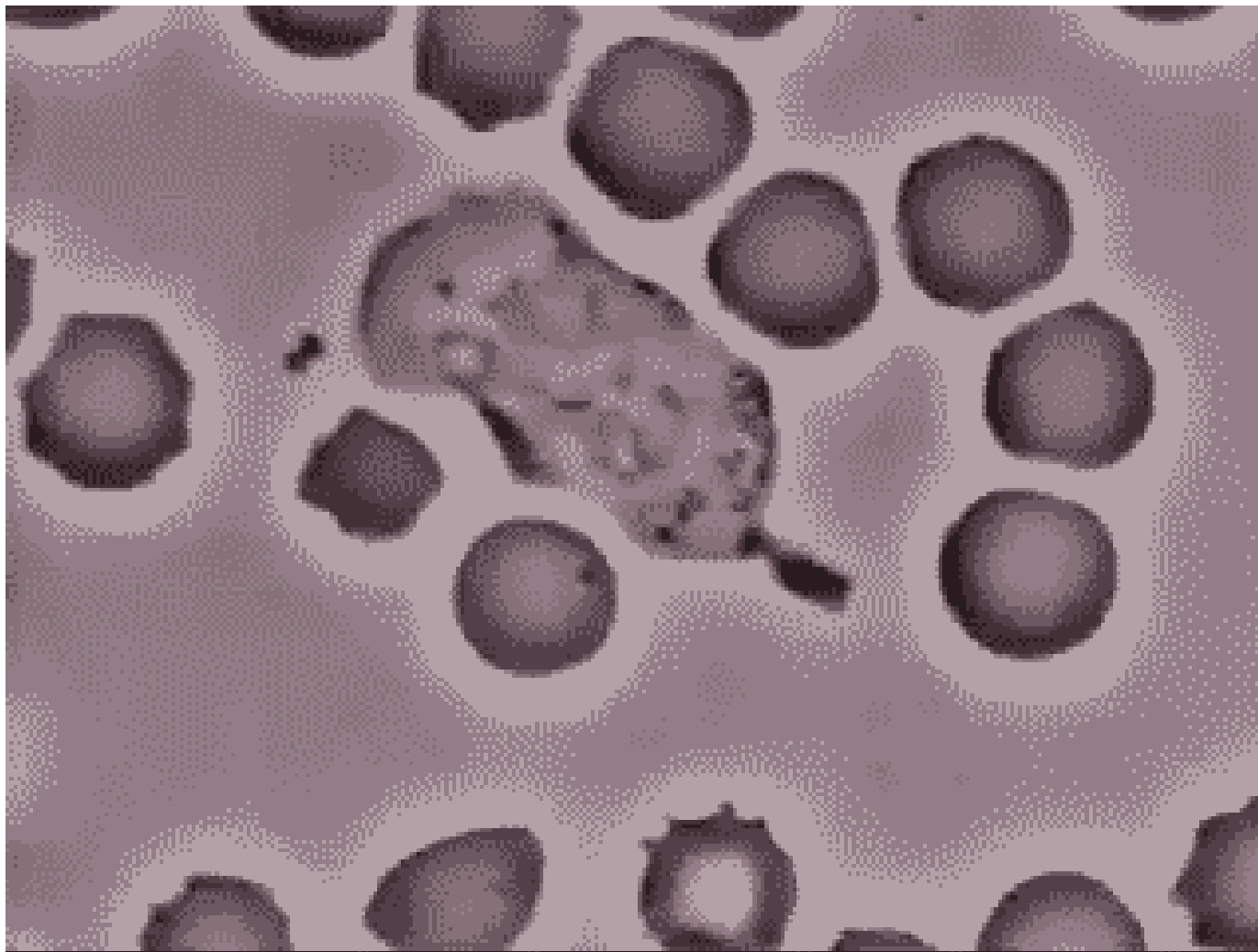
Бета-ИФН (В-ИФН)

Вырабатывается соматическими клетками (фибробластами) организма в ответ на вирусную инфекцию.

Гамма-ИФН (γ -ИФН)

- ▶ Синтезируется в результате активации митогенами или же рестимуляцией антигенами Т- и В-лимфоцитов.
- ▶ γ -ИФН ослабляет пролиферацию лейкоцитов и других клеток, снижает биосинтез антител *in vitro*.

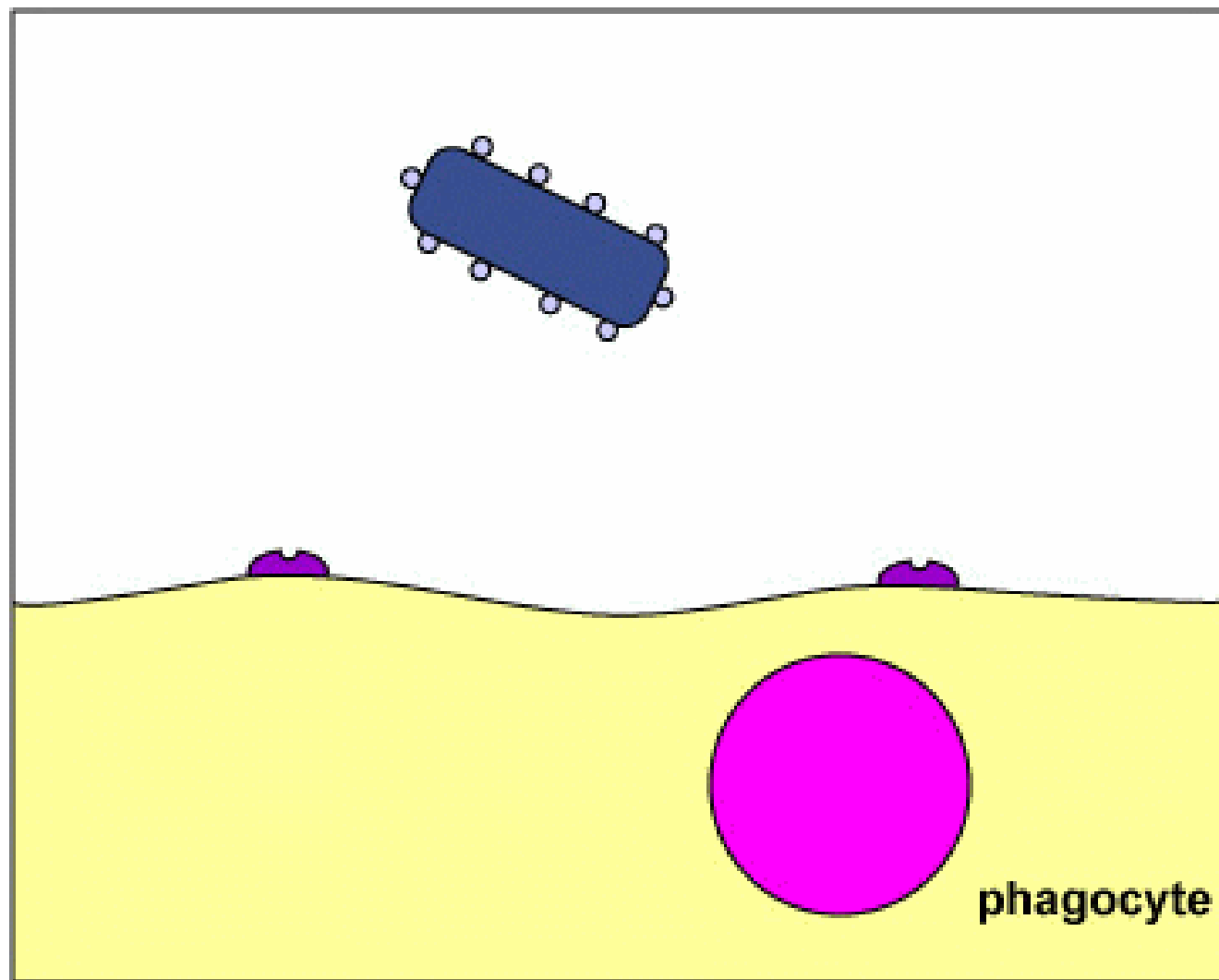
Фагоцитоз



Этапы фагоцитоза

- ▶ Процесс фагоцитоза состоит из трех этапов- миграция, поглощение, гибель (киллинг) .
- ▶ Процесс начинается с приближения- миграции фагоцита к объекту поглощения.
- ▶ Хемоаттрактанты - продукты деятельности микроорганизмов , вещества образующиеся в результате повреждения тканей и разрушения клеток. Под их воздействием происходит хемотаксис (от греч. *chymēia*-искусство сплавливания металлов, *taxis*-расположение, построение).

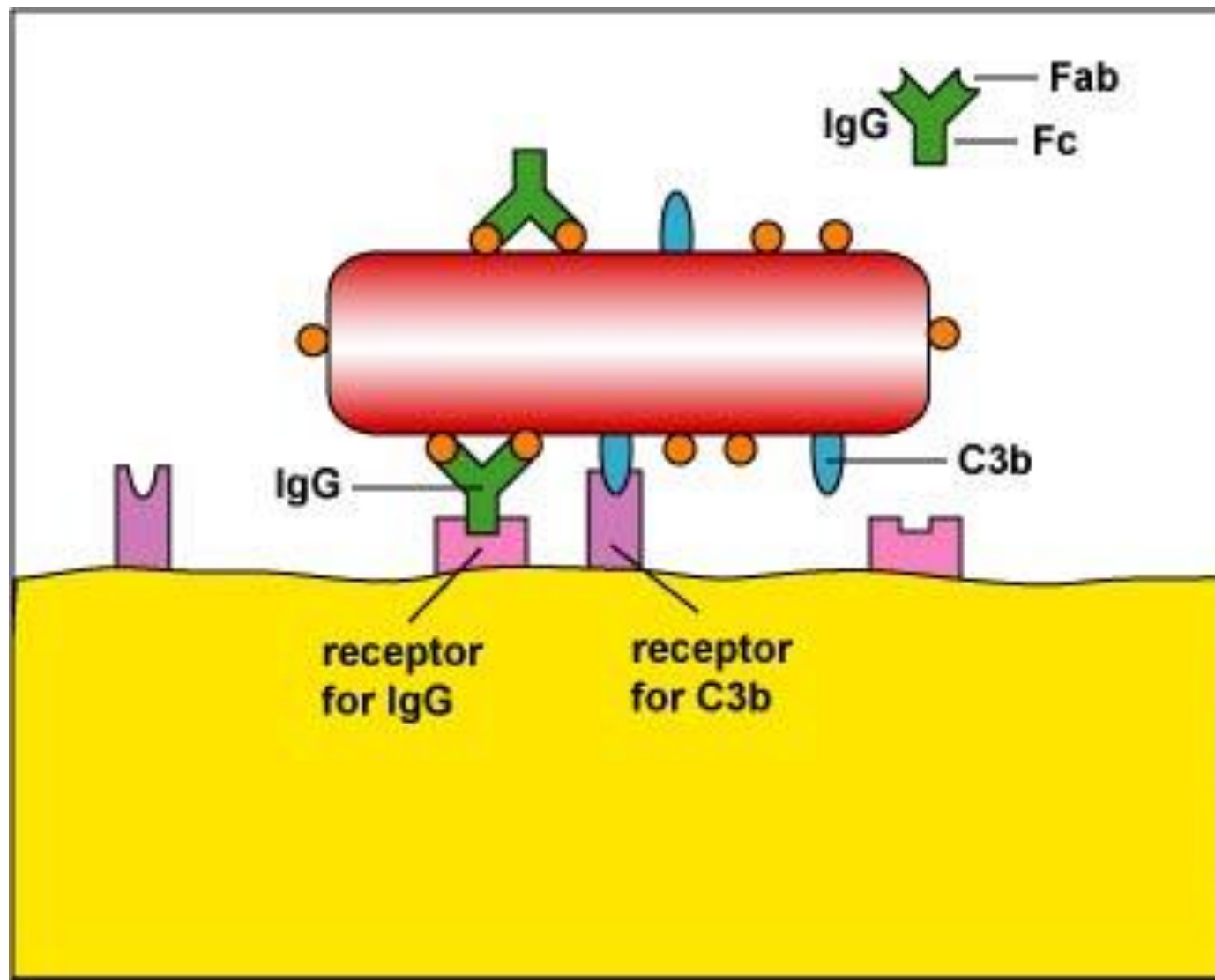
Процесс фагоцитоза



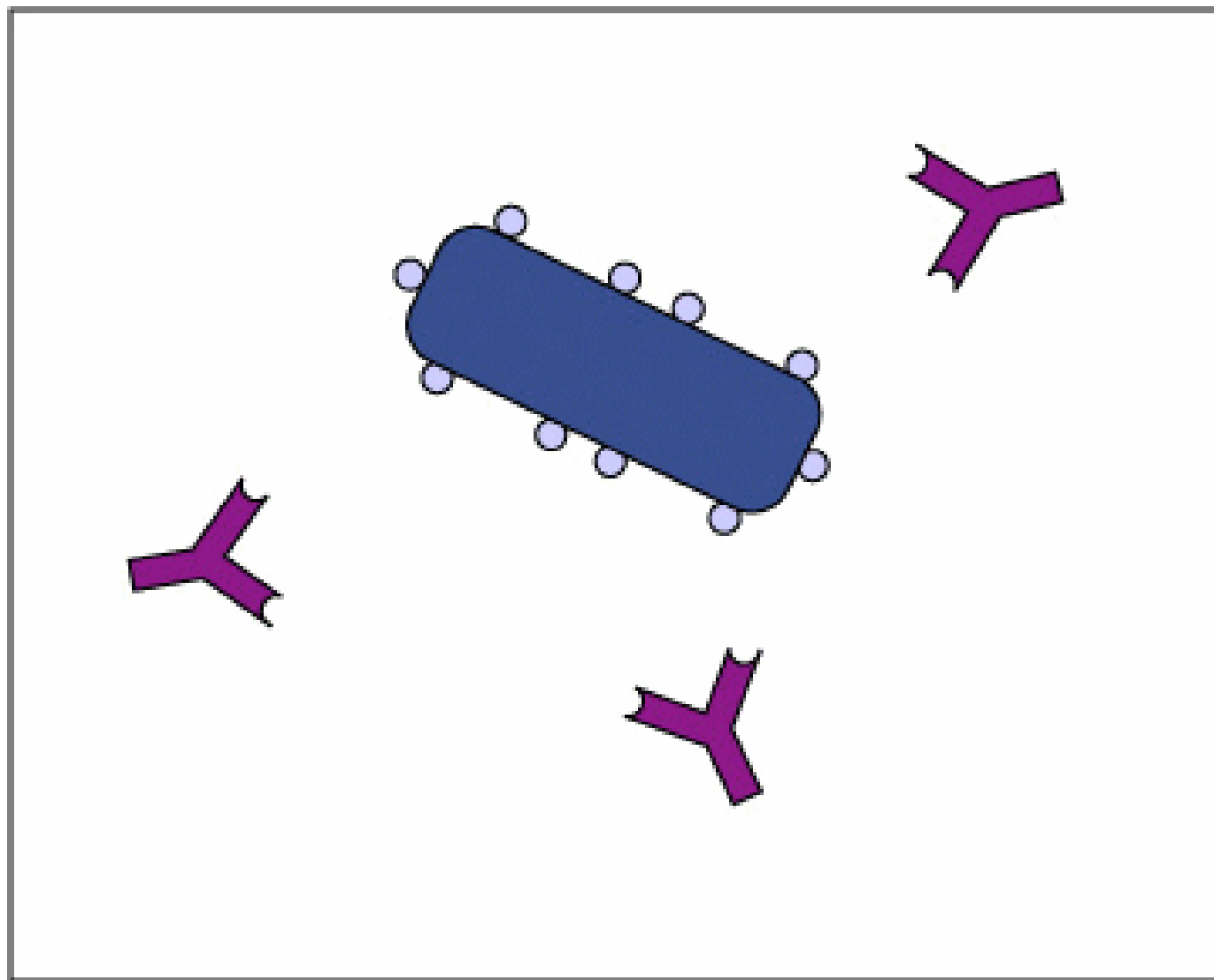
Опсонизация

- ▶ Опсонизация объекта подвергнутого фагоцитозу, т.е. соединение его с иммуноглобулинами и комплементом имеет большое значение в процессе фагоцитоза.
- ▶ Объект подвергающийся опсонизации с легкостью адгезируется либо адсорбируется на поверхности фагоцита, так как на мембранах фагоцитов имеются рецепторы для опсонинов.
- ▶ Процесс фагоцитоза может протекать и без опсонизации объекта, в этом случае эффективность его низкая.

Опсонизация



Опсонизация



Механизм фагоцитоза

- ▶ Объекты адгезированные на мембране фагоцита окружаются псевдоподиями, заглатываются. И в результате в их протоплазме фагоцита образуются **фагосомы** (вакуоли).
- ▶ В следующей стадии внутри фагоцита происходит слияние фагосомы с лизосомами - образуется **фаголизосома**, в которой происходит обработка объекта ферментами, дезинтеграция и переваривание.
- ▶ Полное переваривание поглощенных фагоцитами микроорганизмов носит название **завершенного фагоцитоза**.

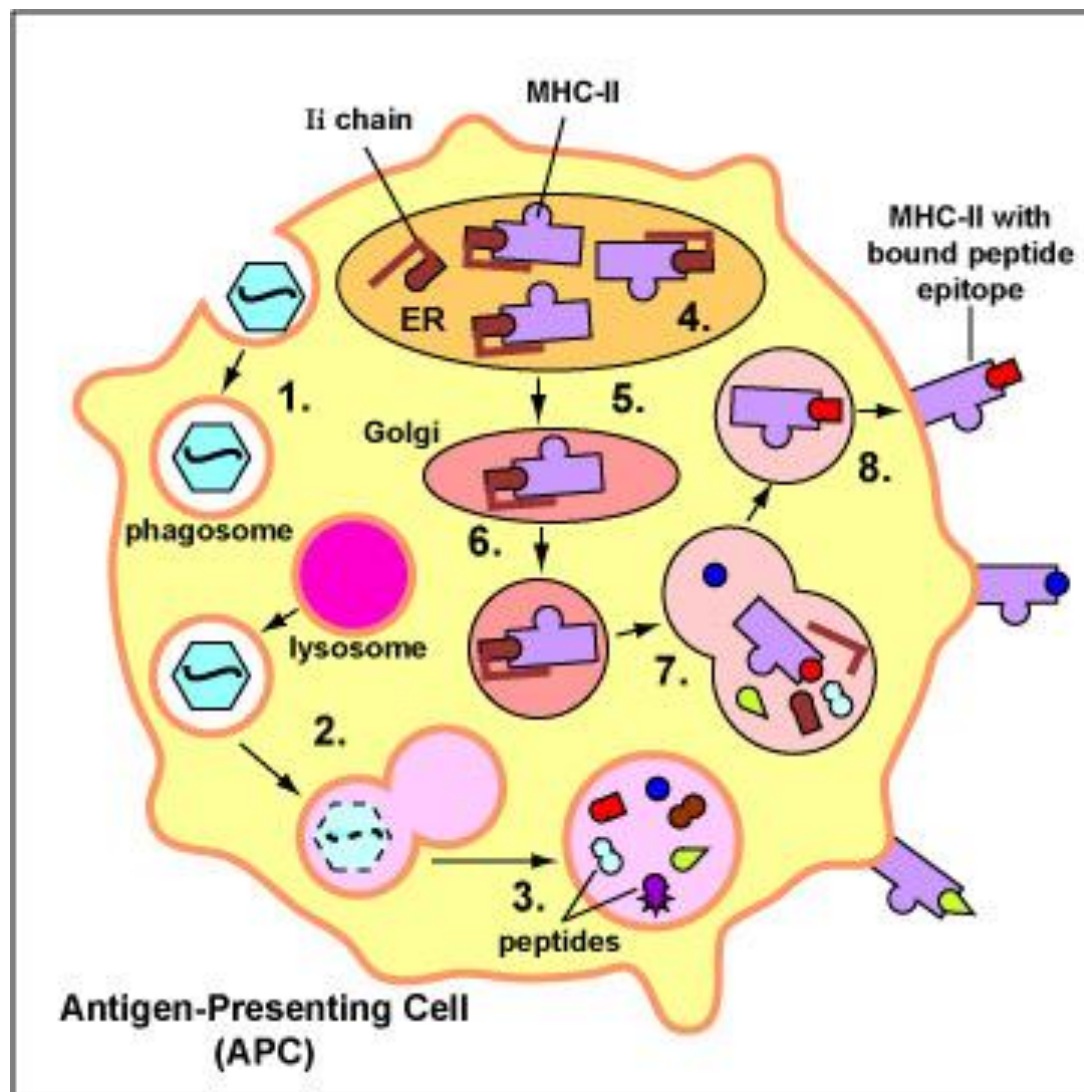
Механизм фагоцитоза

- ▶ Обработка , *процессинг* , некоторых микроорганизмов внутри фагоцита может происходить и без процесса опсонизации.
- ▶ В некоторых случаях в активированных фагоцитах объекты не подвергаются процессингу . Это явление наблюдается при гранулематозных инфекциях (н-р, туберкулезе, бруцеллезе) и носит название *незавершенного фагоцитоза*.

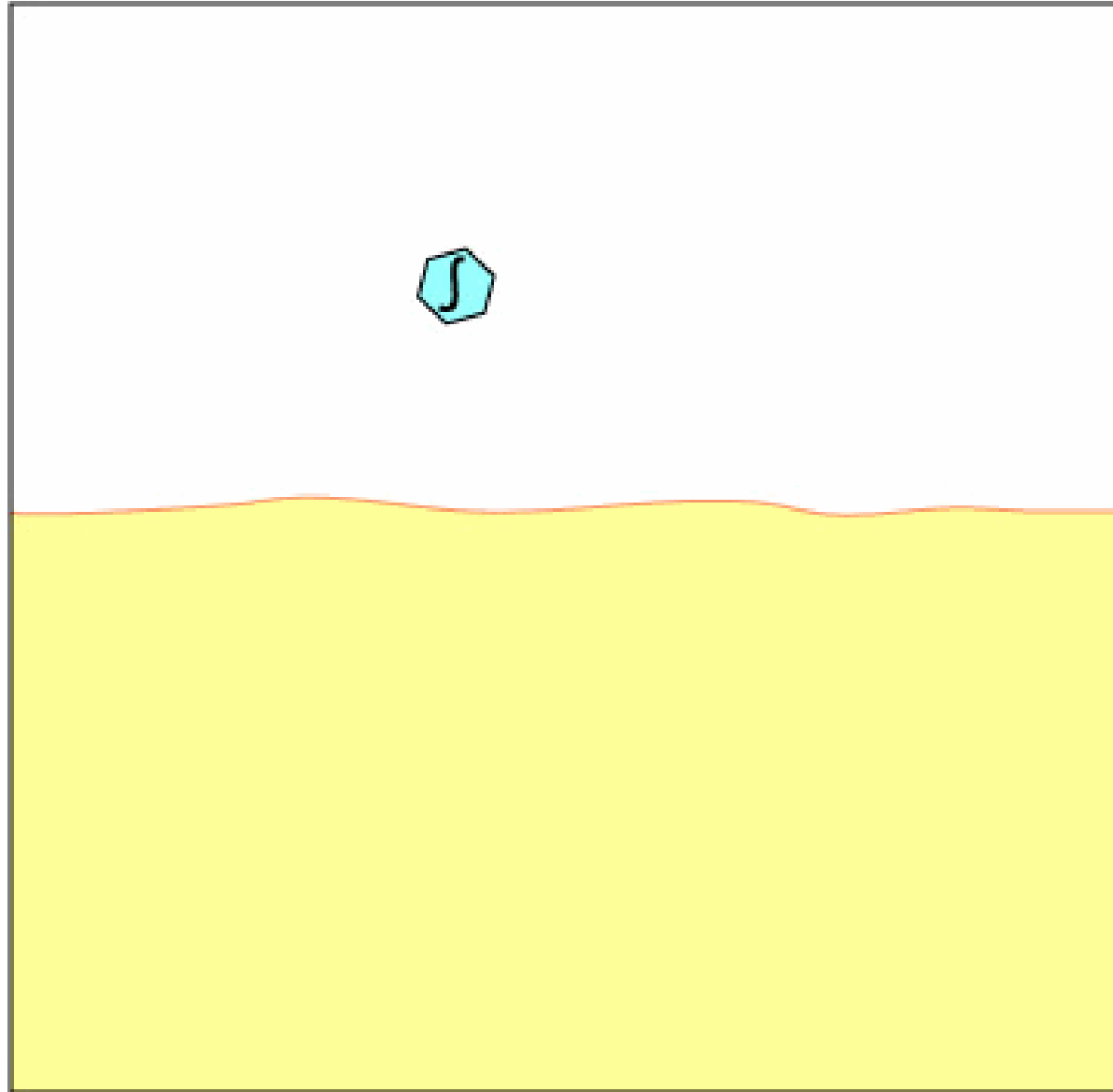
Киллинг микроорганизмов в фагоцитах

- ▶ Киллинг микроорганизмов в фагоцитах протекает по нескольким механизмам. Их можно подразделить на два вида - кислородзависимый и кислороднезависимый.
- ▶ Кислородзависимый механизм начинается сразу после формирования фагосомы, гибель микробов происходит за счет кислородных радикалов.
- ▶ Поглощение объектов фагоцитами сопровождается «респираторным взрывом» - выработкой свободных кислородных радикалов (супероксидного радикала и пероксида водорода).

«переваривание» - процессинг микроорганизмов внутри фагоцитов



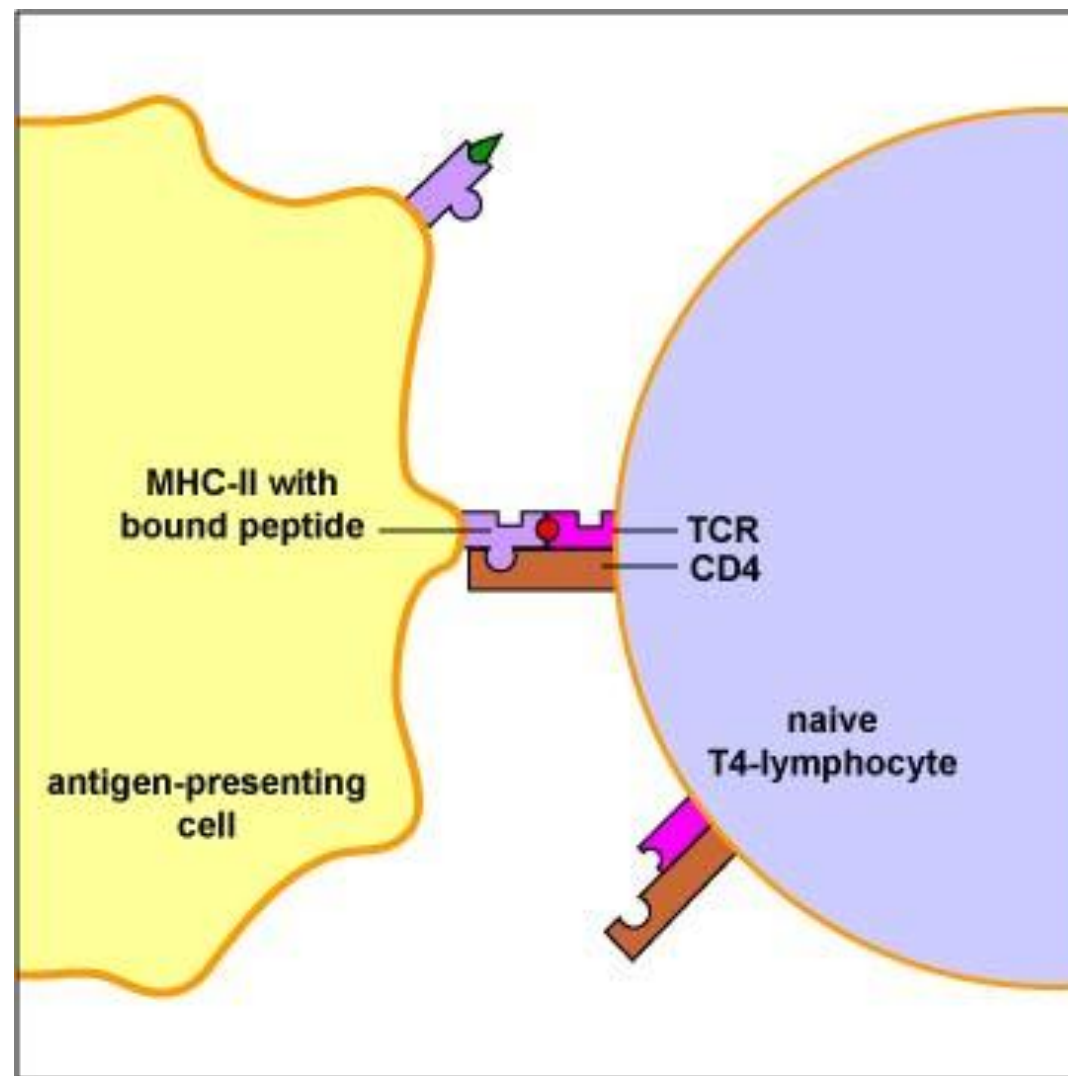
Процессинг



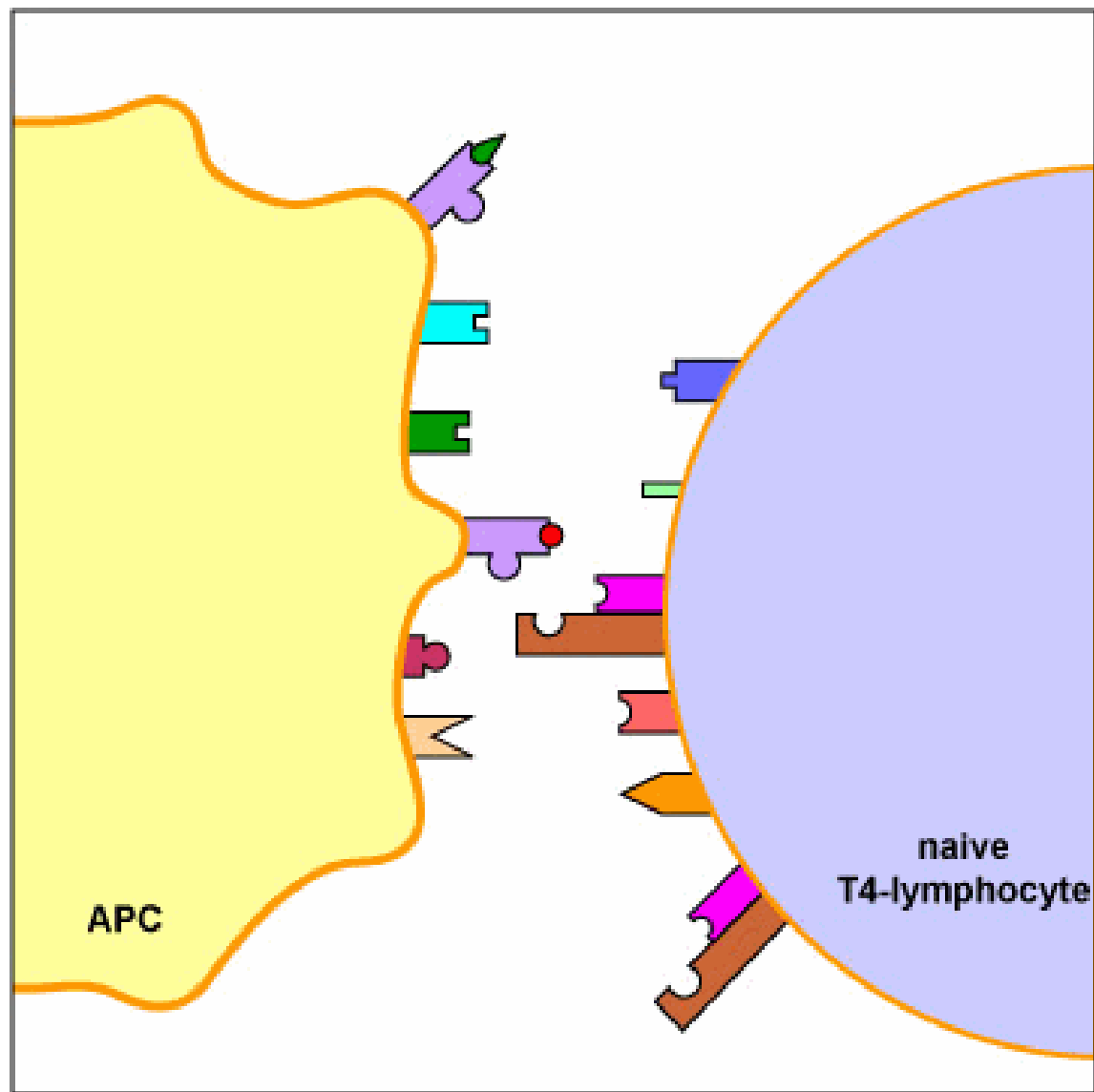
Антигенпрезентирующие клетки (АПК)

- ▶ Макрофаги и моноциты выполняют не только фагоцитарную функцию. По функциональной активности их делят на 2 большие субпопуляции:
- ▶ Первые участвуют только в процессе фагоцитоза, вторые участвуют в фагоцитозе и презентации антигена лимфоидным клеткам.
- ▶ Эти клетки получили название антигенпрезентирующих. Они обрабатывают антиген, подвергают процессингу и презентуют клеткам иммунного ответа - Т- и В-лимфоцитам, таким образом участвуют в формировании специфического иммунитета.

Презентация



Презентация



Дендритные клетки

- ▶ Дендритные клетки - отростчатые клетки (отсюда и название), локализуются в лимфоидных органах и барьерных тканях - в основном в эпидермисе кожи (клетки Лангерганса), в лимфатических узлах (интердигитальные клетки) и дендритные клетки тимуса.
- ▶ На поверхности этих клеток экспрессируется МНС II класса. Являются наиболее активными антигенпрезентирующими клетками. Способны поглощать путем эндоцитоза, перерабатывать (процессировать) и представлять (презентировать) антиген Т-хелперам в комплексе с МНС II класса .

Dendritic Cell



Эозинофилы

- ▶ Эозинофилы - гранулярные лейкоциты крови, содержатся в соединительной ткани. Относятся к эффекторным клеткам-участникам иммунного ответа.
- ▶ В большом количестве накапливаются в очагах местных воспалений, вызванных гельминтами и выполняют функцию киллеров (антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность).
- ▶ На мембранах эозинофилы несут рецепторы к IgA и IgE, «распознающие» паразитов, отмеченные такими антителами.
- ▶ Активированная клетка выделяет ряд токсических субстанций, губительно действующих на гельминты.



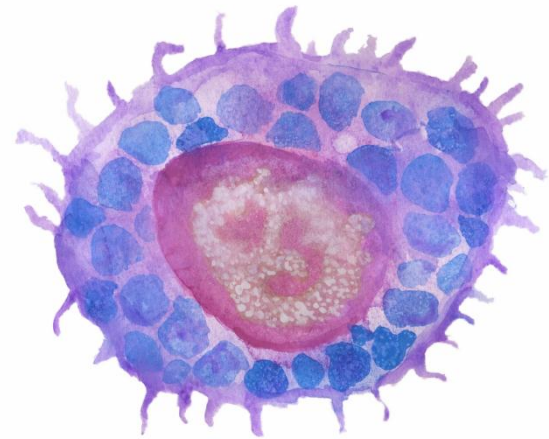
Базофилы

- ▶ К клеткам участвующим в неспецифической защите можно отнести базофилы - гранулярные лейкоциты, циркулирующие в крови.
- ▶ Различают базофилы слизистых и соединительной ткани.
- ▶ Наибольшее их количество содержится в коже, где в совокупности с иммунной системой участвуют в реакциях иммунного ответа, выполняя эффекторную функцию.



Тучные клетки

- ▶ Клетки миелоидного ряда, располагающиеся вдоль барьерных тканей - слизистых оболочек и подкожной соединительной ткани.
- ▶ По набору синтезируемых биологически активных соединений и локализации выделяют две разновидности тучных клеток - клетки слизистых оболочек и клетки соединительной ткани.



Эритроциты и тромбоциты

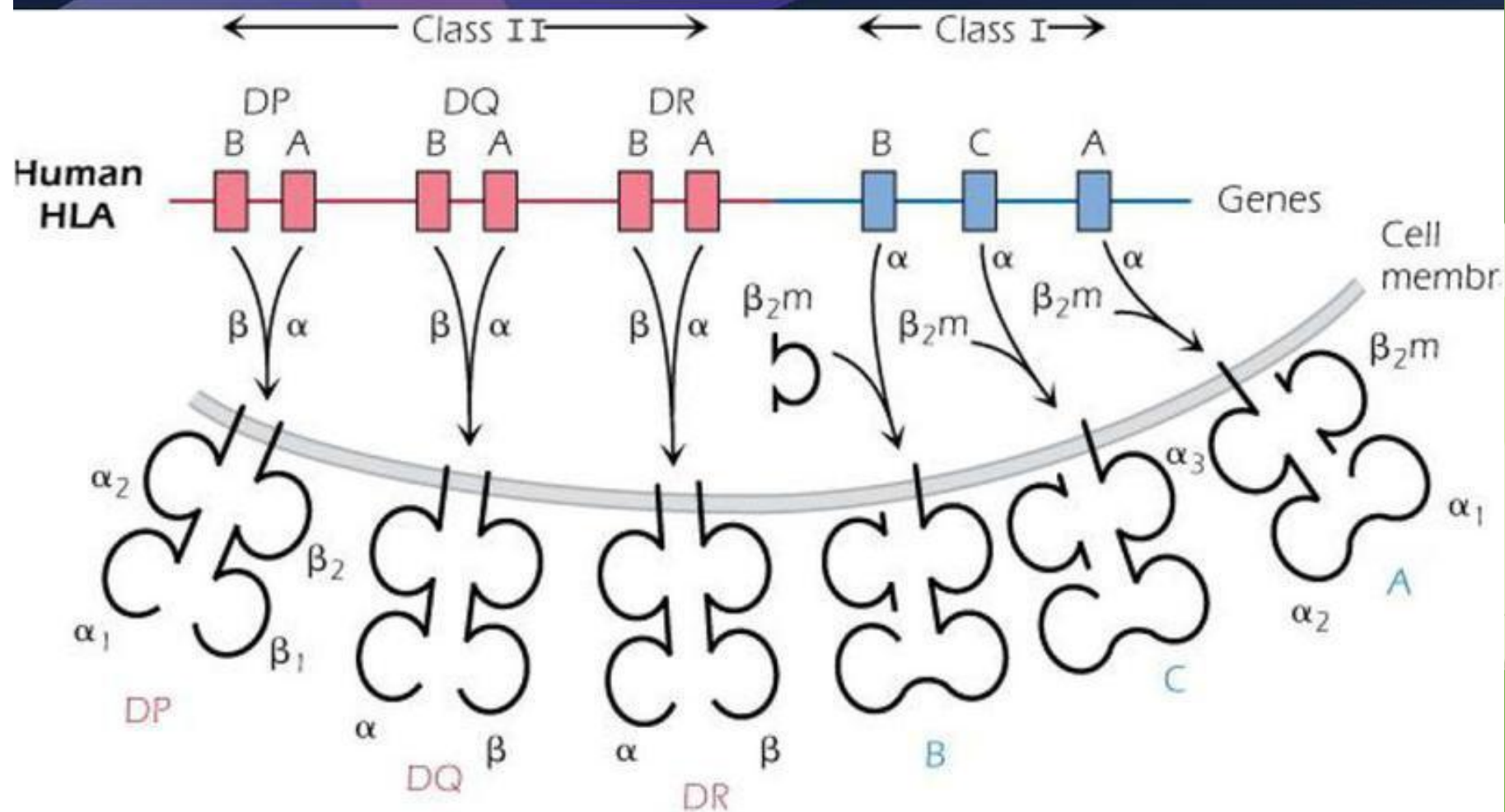
- ▶ Эритроциты вырабатывая эритропоэтин участвуют в иммунной защите. Стимулируя гемопоэз способствуют образованию не только эритроцитов, также других клеток крови в том числе иммунокомпетентных клеток.
- ▶ Тромбоциты также относятся к категории защитных клеток, благодаря выработке больших количеств серотонина и участию в противоопухолевой защите



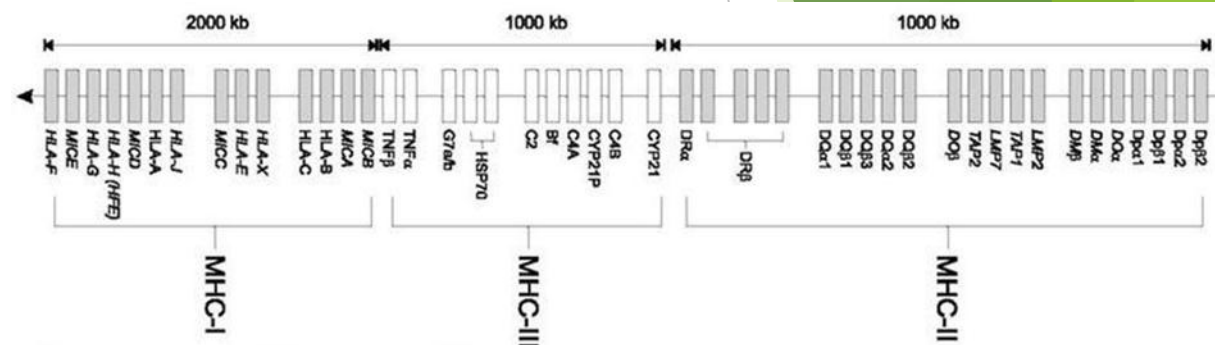
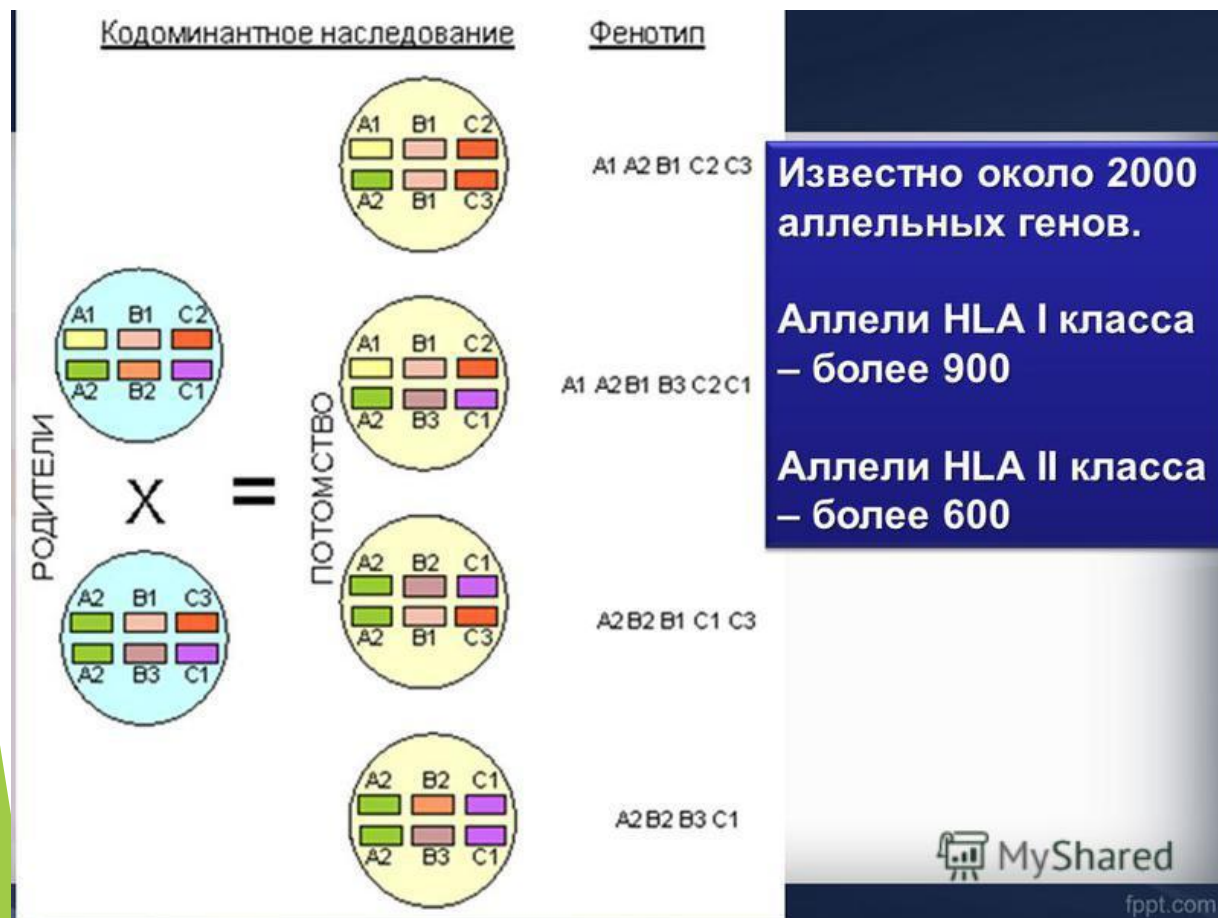
Трансплантационный иммунитет

- ▶ После пересадки **неиммунокомпетентных органов** или **тканей** (почки, сердце, печень) развивается иммунный ответ организма хозяина на трансплантат, вплоть до его отторжения (реакция отторжения трансплантата — «хозяин против трансплантата»).
- ▶ В случае трансплантации **иммунокомпетентных тканей** (костный мозг, стволовые клетки периферической крови) развивается как реакция «хозяин против трансплантата», так и реакция «трансплантант против хозяина» (лимфоциты донора атакуют ткани реципиента).
- ▶ Реакцию отторжения можно избежать или уменьшить подбором трансплантата к тканям реципиента по антигенам гистосовместимости — **HLA**, поэтому их называют **трансплантационными антигенами**.

Экспрессия на клеточной мембране



Гены главного комплекса гистосовместимости



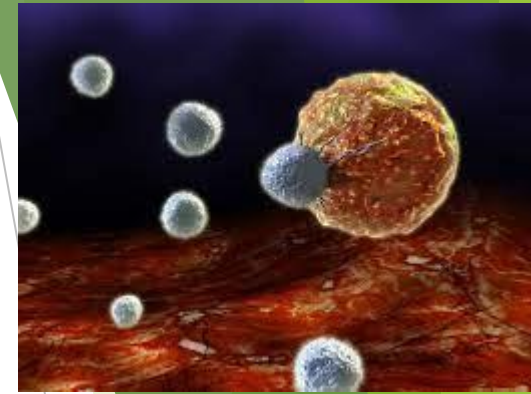
MHC-I класс
Гены групп HLA-A, HLA-B и HLA-C кодируют молекулы MHC класса I.

MHC-II класс
Гены групп HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR кодируют молекулы MHC класса II.

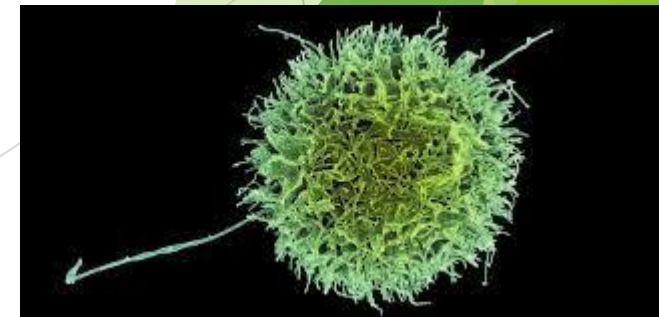
MHC-III обозначает область между MHC-I и MHC-II, здесь картированы гены, кодирующие некоторые компоненты системы комплемента (C4a и C4b, C2, фактора В), цитокинов - (TNF-α и лимфотоксина), 21-гидроксилазы (фермента, участвующего в биосинтезе стероидных гормонов) и др.

Неклассические гены не принадлежат ни к одному из классов MHC. Описано 6 таких генов в области расположения генов MHC-I (E, F, G, H, J, X), и 6 - в области MHC-II (DM, DO, CLIP, TAP, LMP, LNA).

Трансплантационный иммунитет



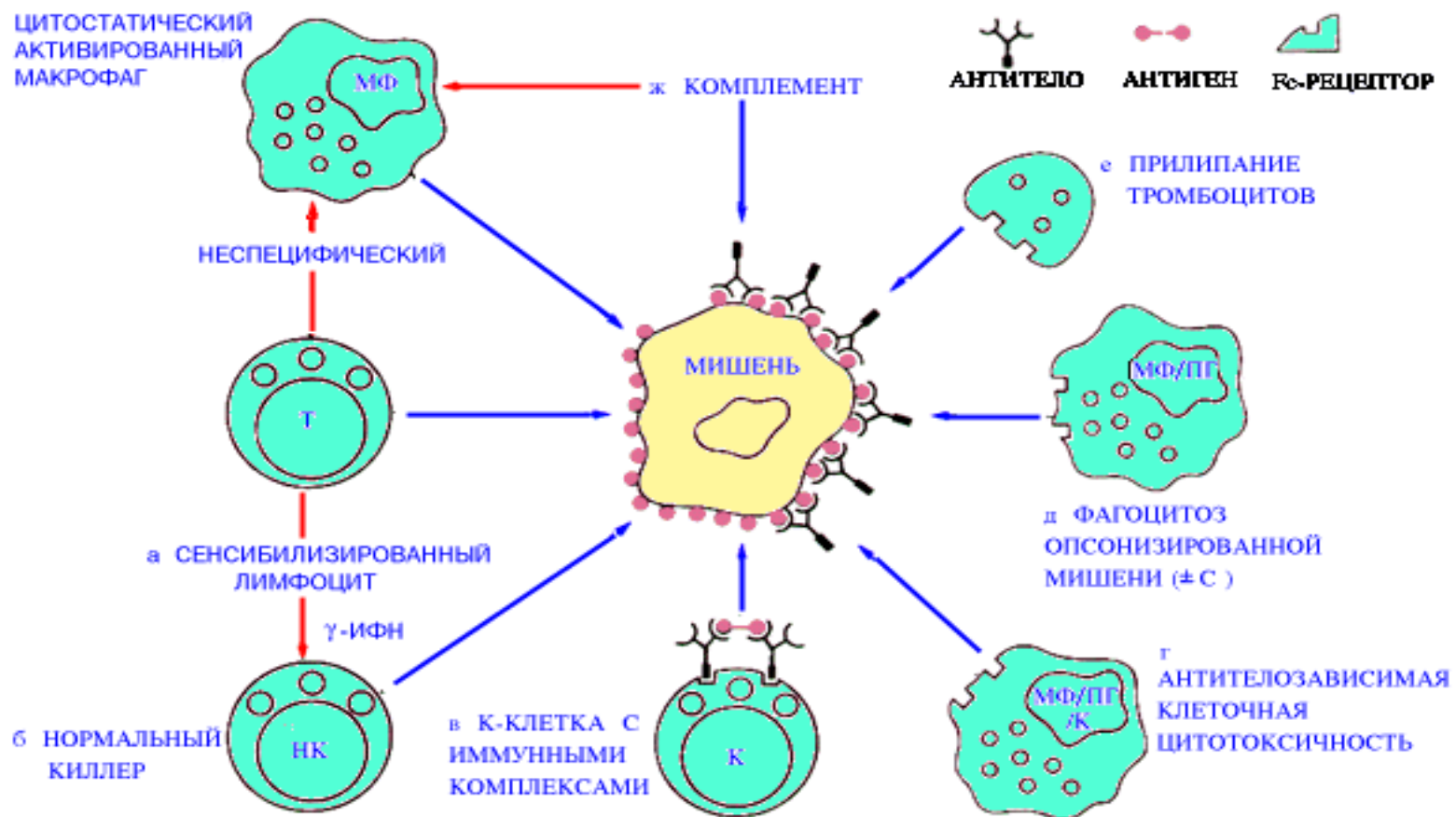
- ▶ Сверхострое отторжение развивается на 1–5-е сутки после трансплантации органа (например, печени). Оно обусловлено наличием предшествующих антител, появившихся в результате переливания крови или беременности (ABO- или HLA-сенсibilизация). Острое отторжение трансплантата развивается в интервале от 5 до 30 дней, а хроническое отторжение — через 6 месяцев и более.
- ▶ Острое и хроническое отторжение трансплантата происходят в результате активации клеточного иммунитета: CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты, узнавая несвойственные им антигены трансплантата, атакуют его.
- ▶ В отторжении участвуют и NK-клетки.
- ▶ Активированные TH2 участвуют в развитии гуморального иммунитета, стимулируя В-лимфоциты к антителообразованию



Трансплантационный иммунитет

- ▶ Оставшиеся в пересаженном органе «лейкоциты-пассажиры» с фенотипом дендритных клеток могут в качестве антигенпредставляющих клеток стимулировать CD4+ Т-хелперы и CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты реципиента.
- ▶ Таким образом, Т-лимфоциты реципиента распознают антигены трансплантата, представляемые донорскими АПК.
- ▶ Кроме такого так называемого **прямого распознавания** антигенов трансплантата, существует и **непрямое распознавание**.
- ▶ **Непрямое распознавание** антигенов трансплантата осуществляют антигенпредставляющие клетки реципиента, представляющие Т-лимфоцитам антигены трансплантата в комплексе с собственными молекулами МНС.

Распознавание трансплантата



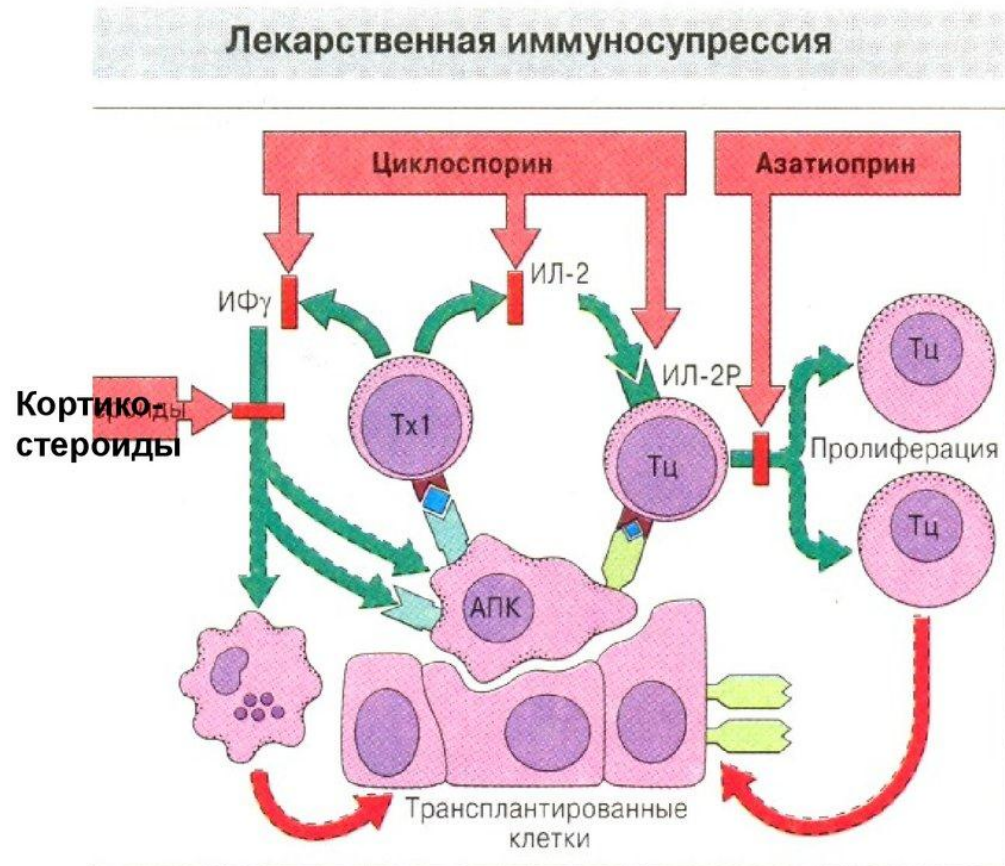
Типирование по МНС



- ▶ Типирование донора и реципиента по МНС осуществляют с помощью микроцитотоксического теста с В-лимфоцитами, моноспецифическими сыворотками и комплементом, а также ДНК-типированием на основе ПЦР.
- ▶ Для блокирования активации Т-лимфоцитов применяют гуманизированные моноклональные антитела (даклизумаб и базиликсимаб) к рецептору IL-2 (CD25)



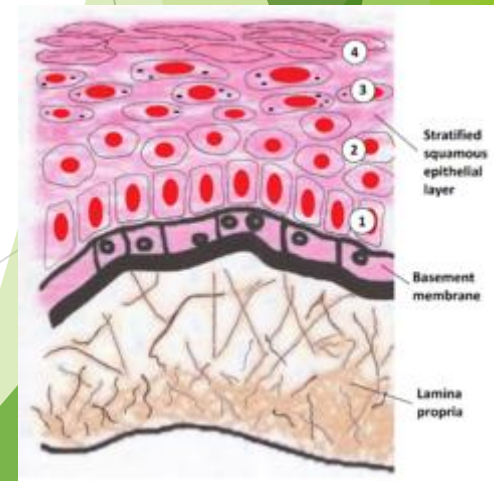
предупреждение и лечение кризиса отторжения



Для предупреждения и лечения кризиса отторжения применяют: азатиоприн — антиметаболит синтеза белка, подавляющий индукцию ЦТЛ; кортикостероиды (преднизолон и др.), угнетающие макрофаги, Т-лимфоциты, синтез цитокинов и компонента; циклоспорин А, подавляющий синтез IL-2 Т-хелперами.

Особенности иммунитета ротовой полости (неспецифические факторы)

- ▶ Система иммунной защиты ротовой полости сочетает разнообразные специфические и неспецифические факторы обеспечивающие эффективную защиту от болезнетворных микробов
- ▶ Клетки слизистой выполняют функцию механического барьера
- ▶ Особое значение играет антимикробная активность слюны
- ▶ Это не только физико-химический, но и биологический барьер
- ▶ В слюне присутствует до 200 тысяч фагоцитирующих клеток
- ▶ В соединительно-тканной строме ротовой полости обнаруживаются тканевые макрофаги, фибробласты, гранулоциты и тучные клетки



Особенности иммунитета ротовой полости (специфические факторы)

- ▶ Специфическая иммунная защита представлена мощными миндалинами глоточного кольца, хорошо развитой системой лимфоидного дренирования в подчелюстных, подъязычных, околоушных и шейных лимфатических узлах.
- ▶ В слюне обнаруживают лимфоциты и широкий спектр иммуноглобулинов (доминирует sIgA)
- ▶ Снижение содержания в слюне иммуноглобулинов чревато гнойно-воспалительными или аллергическим заболеваниями слизистой оболочки полости рта