

Лекция № 10.

Иммунитет, виды и формы.
Структура иммунной системы.
Факторы неспецифической защиты.

МИКРОБИОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

2015-2016

Первоначально **иммунология** возникла как наука о невосприимчивости (иммунитете) к инфекционным болезням. Наиболее существенный вклад в ее создание внесли И.И.Мечников (фагоцитарная или клеточная теория иммунитета) и П.Эрлих (гуморальная теория), в творческой дискуссии между которыми совершенствовались представления об иммунитете.

В настоящее время считается, что *наследственный* (врожденный, видовой) и *приобретенный* иммунитет зависит от согласованной деятельности пяти основных систем : макрофагов, комплемента, интерферонов, Т- и В- лимфоцитов, главной системы гистосовместимости (МНС- в английском варианте), обеспечивающих различные формы иммунного ответа.

В современном понимании иммунология- это не только наука, изучающая защиту от инфекционных заболеваний. *Иммунология- наука, изучающая механизмы самозащиты организма от всего генетически чужеродного, поддержания структурной и функциональной целостности организма (гомеостаза организма)*. Подробнее - см. лекцию 1.

Центральным биологическим механизмом иммунитета является механизм распознавания “своего” и “чужого”. Пример- необходимость

защиты от собственных мутантных и раковых клеток (одномоментно в организме находится около 10 млн. измененных клеток).

Иммунитет- целостная система биологических механизмов самозащиты организма, с помощью которых он распознает и уничтожает все чужеродное (генетически отличающееся).

Выделяют две **основные формы иммунитета**- *видовой (врожденный) и приобретенный*. Приобретенный иммунитет может быть *естественный* (результат встречи с возбудителем) и *искусственный* (иммунизация), *активный* (вырабатываемый) и *пассивный* (получаемый), *стерильный* (без наличия возбудителя) и *нестерильный* (существующий в присутствии возбудителя в организме), *гуморальный* и *клеточный*, *системный* и *местный*, по направленности- *антибактериальный, антивирусный, антитоксический, противоопухолевый, антитрансплантационный*.

В основе видовой иммунитета лежат различные механизмы **естественной неспецифической резистентности**. Среди них- кожные покровы и слизистые оболочки, нормальная микрофлора организма, фагоцитоз, воспаление, лихорадка, система комплемента, барьерные механизмы лимфоузлов, противомикробные вещества, выделительные системы организма, главная система гистосовместимости.

Кожа и слизистые- первая линия защиты против возбудителей. Кроме функции механического (анатомического) барьера кожа обладает бактерицидной активностью. Слизь, лизоцим, желудочный сок, слезная жидкость, слюна, деятельность мерцательного эпителия способствует защите слизистых оболочек.

Нормальная микрофлора организма препятствует колонизации организма посторонней микрофлорой (конкуренция за субстраты, различные формы антагонизма, в т.ч. выделение антибиотических веществ, изменение рН и др.).

Фагоцитоз и система комплемента- вторая линия защиты организма против микроорганизмов, преодолевших поверхностные барьеры. Клеточные факторы системы видовой резистентности- *фагоциты*, поглощающие и разрушающие патогенные микроорганизмы и другой генетически чужеродный материал. Представлены полиморфоядерными лейкоцитами или *гранулоцитами*- нейтрофилами, эозинофилами и базофилами (клетками миелопоэтического ряда), а также моноцитами и тканевыми макрофагами (клетками макрофагально- моноцитарной системы).

Значение фагоцитирующих клеток для защиты организма впервые доказал И.И.Мечников, разработавший фагоцитарную теорию иммунитета.

Стадии фагоцитоза.

Процесс фагоцитоза (поглощения твердофазного объекта) состоит из пяти стадий.

1. Активация (усиление энергетического метаболизма). Факторами активации и хемотаксиса являются бактериальные продукты (ЛПС, пептиды), компоненты комплемента (С3 и С5), цитокины и антитела.

2. Хемотаксис.

3. Адгезия.

4. Поглощение.

5. Исход фагоцитоза.

Адгезия связана с наличием ряда рецепторов на поверхности фагоцитов (к Fc- фрагментам антител, компонентам комплемента, фибронектину), обеспечивающих прочность рецептор- опосредованных взаимодействий **опсонинов**, обволакивающих микроорганизмы и ограничивающих их подвижность (антитела, С3в, фибронектин).

Фагоциты обладают амебоподобными псевдоподиями. При поглощении образуется **фагосома** с поглощенным объектом (бактерией), к ней присоединяется и сливается содержащая литические ферменты лизосома, образуется **фаголизосома**.

Возможно три исхода фагоцитоза:

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

Завершенный фагоцитоз- полное переваривание микроорганизмов в клетке- фагоците.

Незавершенный фагоцитоз- выживание и даже размножение микроорганизмов в фагоците. Это характерно для факультативных и особенно - *облигатных внутриклеточных паразитов*. Механизмы персистенции в фагоцитах связаны с блокадой фагосомо-лизосомального слияния (вирус гриппа, микобактерии, токсоплазмы), резистентностью к действию лизосомальных ферментов (гонококки, стафилококки), способностью микробов быстро покидать фагосомы после поглощения и длительно пребывать в цитоплазме (риккетсии).

В процессе фагоцитоза происходит “окислительный взрыв” с образованием активных форм кислорода, что обеспечивает бактерицидный эффект.

К одной из важнейших функций макрофагов (наряду с хемотаксисом, фагоцитозом, секрецией биологически активных веществ) является **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. Система макрофагов- центральное звено не только естественной резистентности (видового иммунитета), но и играет важную роль в приобретенном иммунитете, кооперации клеток в иммунном ответе.

Воспаление как защитная реакция организма на различные повреждения тканей возникло на более высокой ступени эволюции, чем фагоцитоз и характерно для высокоорганизованных организмов, обладающих кровеносной и нервной системами.

Инфекционное воспаление сопровождается различными сосудистыми и клеточными (включая фагоцитоз) реакциями, а также запуском целого ряда медиаторов воспалительных реакций (гистамина, серотонина, кининов, белков острой фазы воспаления, лейкотриенов и простагландинов, цитокинов, системы комплемента).

Многие бактериальные продукты активируют клетки макрофагально-моноцитарной системы и лимфоциты, отвечающие на них выделением биологически активных продуктов- *цитокинов, в частности интерлейкинов.* Их можно характеризовать как *медиаторы клеточных*

иммунных реакций. В воспалительных реакциях основную роль имеет **интерлейкин-1 (ИЛ-1)**, стимулирующий лихорадку, повышающий проницаемость сосудов и адгезивные свойства эндотелия, активирующий фагоциты.

Лихорадка. Повышение температуры тела- защитная реакция организма, ухудшающая условия для размножения многих микроорганизмов, активирует макрофаги, ускоряет кровоток и усиливает обменные процессы в организме.

Барьерные функции лимфоузлов. По выражению П.Ф.Здродовского (1969) лимфоузлы- своеобразный биологический фильтр для возбудителей, переносимых с лимфой. Здесь проникшие через кожу или слизистые и занесенные током лимфы микроорганизмы задерживаются и подвергаются действию макрофагов и активированных лимфоцитов.

Система комплемента- комплекс белков и гликопротеидов сыворотки крови человека и позвоночных животных (их более 20). Отдельные компоненты опосредуют процессы воспаления, опсонизацию чужеродных фрагментов для последующего фагоцитоза, участвуют наряду с макрофагами в непосредственном уничтожении микроорганизмов и других чужеродных клеток (*лизис бактерий и вирусов*). В условиях физиологической нормы компоненты системы

комплемента находятся в неактивной форме. Известны три пути активации системы комплемента- классический, альтернативный и с использованием C1- шунта.

Классический путь- каскад протеазных реакций с компонента C1q до C9, реализуется *при наличии антител* к соответствующему антигену. С комплексом “антиген- антитела” взаимодействует компонент C1q, затем C4, следом- C2. Образуется комплекс “антиген- антитела-C1C4C2”, с ним соединяется C3 (*центральный компонент системы*) и запускается цепь активации с эффекторными функциями (опсонизация и лизис бактерий, активация системы макрофагов, воспаление).

Альтернативный путь реализуется при первичном контакте с возбудителем (когда еще нет антител). Он индуцируется ЛПС и другими микробными антигенами. C1, C4, C2 не участвуют, альтернативный и классический пути смыкаются на уровне C3.

Система интерферонов.

Интерфероны- синтезируемые различными клетками организма гликопротеиды широкого спектра биологической активности (прежде всего противовирусной), *быстрый ответ организма на получение клетками неспецифического сигнала чужеродности*. Существует целая система интерферонов, которые разделены на альфа, бета и гамма подтипы с

выраженной гетерогенностью свойств. Противовирусное действие проявляется в способности подавлять внутриклеточное размножение ДНК- и РНК- вирусов (прежде всего в результате блокировки синтеза вирусных макромолекул). Индукцию синтеза интерферонов вызывают вирусы, бактерии, риккетсии, простейшие, синтетические соединения.

Киллерные клетки.

В обеспечении видового иммунитета существенную роль принадлежит *T-цитотоксическим лимфоцитам (T-киллерам)*, а также *главной системе гистосовместимости* (подробнее- в следующих лекциях).

T-киллеры по представлению антигенов главной системы гистосовместимости класса 1 распознают любые чужеродные антигены (включая мутантные, например- раковые клетки), атакуют и уничтожают их.

Клетки NK (natural killer- натуральные киллеры) имеют важное значение в поддержании генетического гомеостаза и противоопухолевой защите, их функции распознавания не зависят от представления антигенов МНС (major histocompatibility complex) класса 1.

Системы неспецифической резистентности и видового иммунитета способствуют поддержанию структурной и функциональной целостности

организма и являются основой для формирования приобретенного (специфического) иммунитета. Стыкаясь на этом, более высоком уровне, системы видового и приобретенного иммунитета образуют единую и наиболее **эффективную систему самозащиты организма от всего чужеродного.**

Иммунная система

Иммунная система- совокупность органов, тканей и клеток, обеспечивающих клеточно- генетическое постоянство организма. Принципы *антигенной (генетической) чистоты* основываются на распознавании “своего- чужого” и в значительной степени обусловлены системой генов и гликопротеидов (продуктов их экспрессии)- *главным комплексом гистосовместимости (МНС)*, у человека часто называемой системой HLA (human leucocyte antigens). На лейкоцитах человека четко экспрессированы белки МНС, с помощью исследования лейкоцитов типизируют антигены МНС.

Органы иммунной системы.

Выделяют *центральные* (костный мозг- кроветворный орган, вилочковая железа или тимус, лимфоидная ткань кишечника) и *периферические* (селезенка, лимфатические узлы, скопления лимфоидной ткани в собственном слое слизистых оболочек кишечного типа) *органы*

иммунитета.

Клетки- предшественники иммунокомпетентных клеток продуцируются костным мозгом. Некоторые потомки стволовых клеток становятся лимфоцитами. Лимфоциты подразделяют на два класса- Т и В.

Предшественники Т- лимфоцитов мигрируют в тимус, где созревают в клетки, способные участвовать в иммунном ответе. У человека В- лимфоциты созревают в костном мозге. У птиц незрелые В- клетки мигрируют в сумку (бурсу) Фабрициуса, где достигают зрелости. Зрелые В- и Т- лимфоциты заселяют периферические лимфоузлы. Таким образом, *центральные органы иммунной системы осуществляют образование и созревание иммунокомпетентных клеток, периферические органы обеспечивают адекватный иммунный ответ на антигенную стимуляцию- “обработку” антигена, его распознавание и клональную пролиферацию лимфоцитов- антиген- зависимую дифференцировку.*