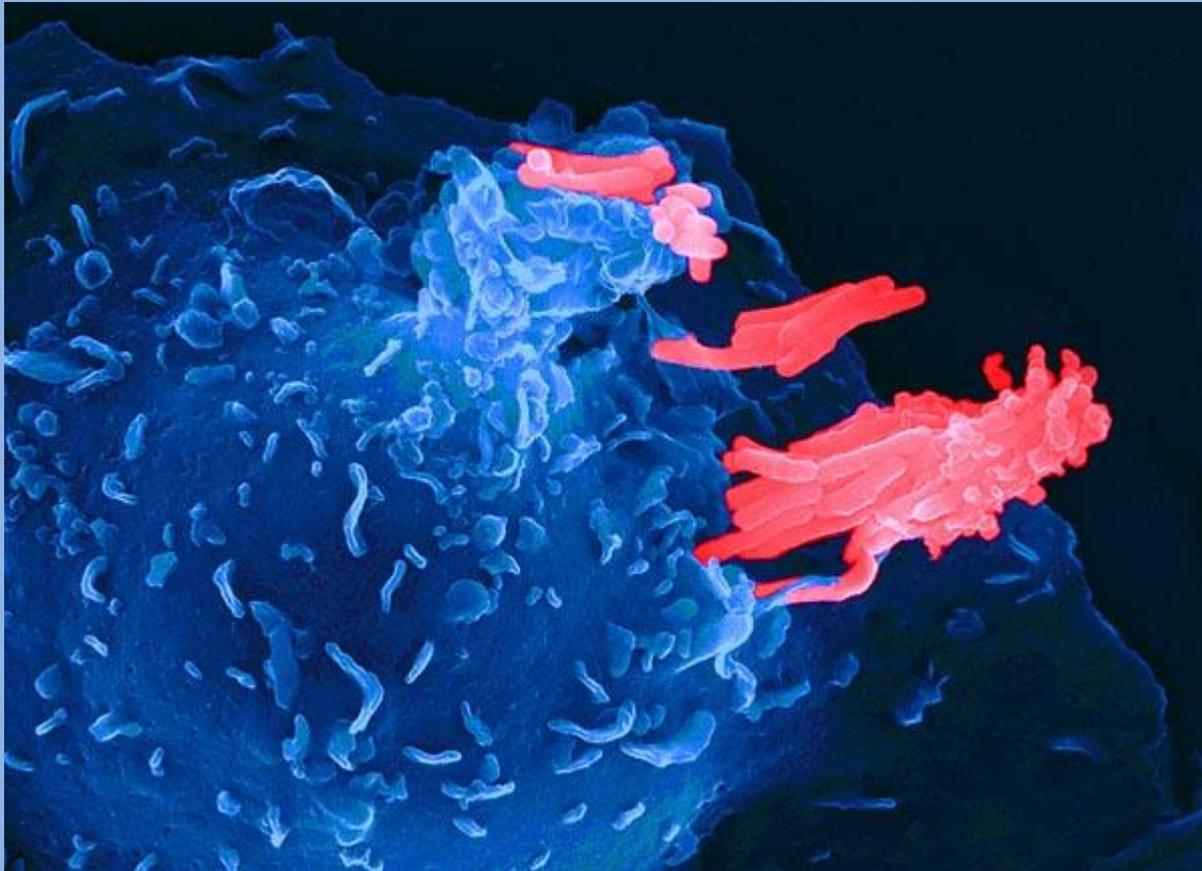


ИММУНИТЕТ. ФОРМЫ. МЕХАНИЗМЫ.



доц. Перунова Н.Б. 2012

**«ВСЕ ЖИВОЕ ДОЛЖНО БЫТЬ
ЗАЩИЩЕНО»**

Андре Моруа (фр. писатель)

ИММУНОЛОГИЯ

ОТРАСЛИ

аллергология

иммунопатология

клиническая
иммунология

судебно-
медицинская
иммунология

иммуногенетика

лимфология

иммунология рака

инфекционная
иммунология

иммунология
эмбриогенеза

космическая
иммунология

«Под невосприимчивостью к заразным болезням надо понимать общую систему явлений, благодаря которым организм может выдержать нападение болезнетворных микробов».

И.И. Мечников, 1903

«Иммунитет (от лат. Immunitas – свобода от чего-либо) – способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации».

Р.В. Петров, 1976

ИММУНИТЕТ

защита от ГЧИ

защита от любой ГЧИ
(все микробы,
опухоли,
трансплантаты и др.)

естественная
резистентность

или
естественный иммунитет
или
неспецифическая
резистентность

врожденный иммунитет

защита от конкретной
ГЧИ (туберкулезная
палочка,
аденокарцинома
желудка, пересаженная
почка)

адаптивный
иммунитет

приобретенный иммунитет

ВИДЫ ИММУНИТЕТА

ИММУНИТЕТ

**Врожденный
(неспецифические механизмы)**

**Приобретенный
(специфические механизмы)**

**клеточны
й**

**гуморальны
й**

**клеточны
й**

**гуморальны
й**

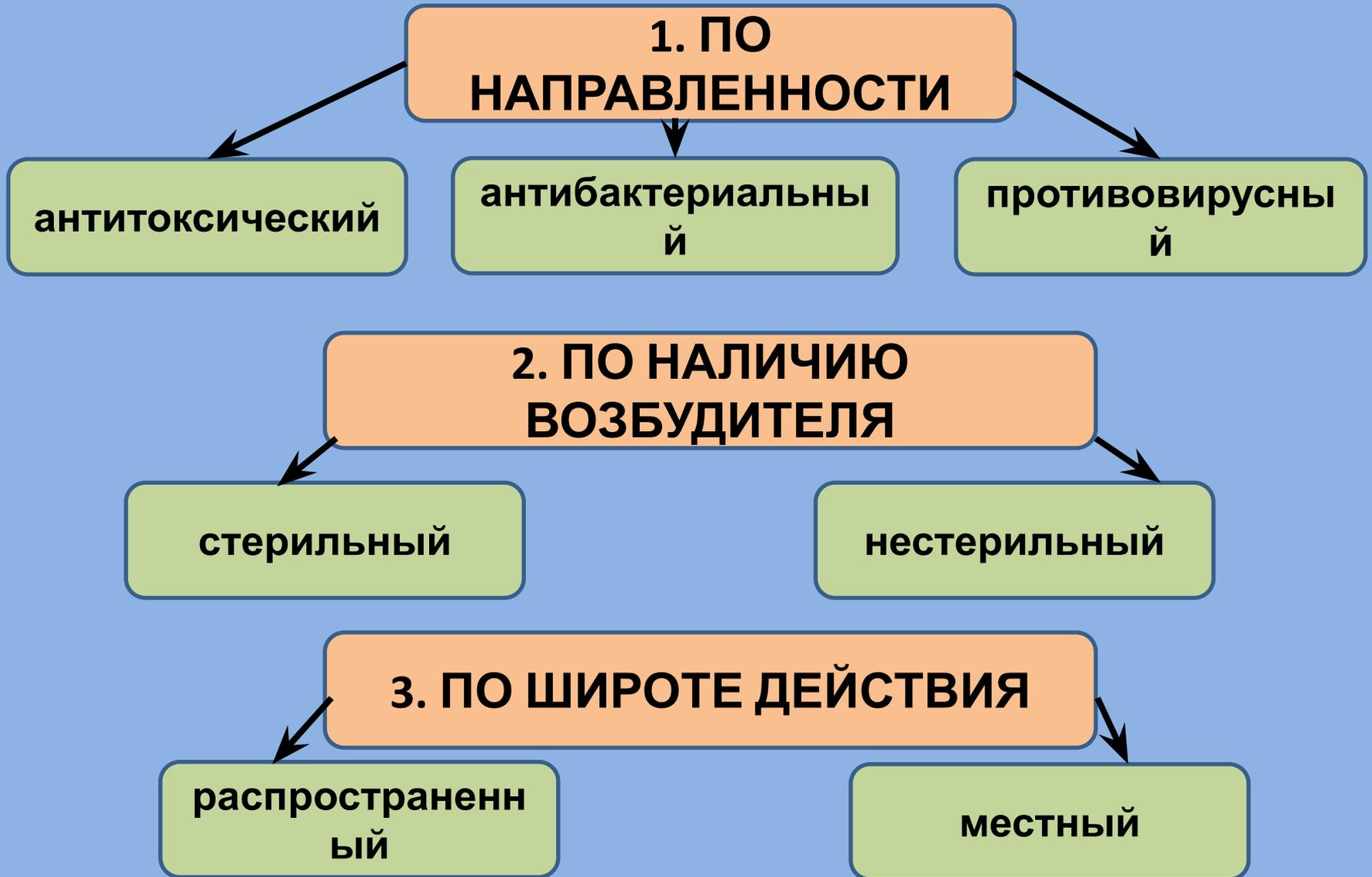
**Стерильный иммунитет
(оспа, чума)**

**Нестерильный
иммунитет (сифилис,
туберкулез)**

активный

пассивный

ФОРМЫ ИММУНИТЕТА



Врожденный иммунитет (от англ.innate or natural immunity)-совокупность факторов неспецифической резистентности, обеспечивающих немедленную защиту от инфекции (патогенов) и продуктов повреждения собственных клеток

Назначение врожденного(естественного) иммунитета –

- 1. первичное распознавание клетками миеломоноцитарного ряда существенных сходных структурных компонентов различных патогенов - PAMP (pathogen-associated molecular patterns), отсутствующих у человека**
- 2. уничтожение и удаление из организма патогенов и их компонентов**

**РАМР – высококонсервативные
структурные компоненты,
экспрессируемые на патогенных
микроорганизмах и
распознаваемые системой
врожденного иммунитета**

Механизмы распознавания «своего» и «чужого» на начальных этапах врожденного иммунитета

- Кто распознает ? – клетки миелоцитарного ряда
- Что распознается ? – сходные консервативные структурные компоненты (или образцы -«паттерны») у патогенов - PAMP
- Чем распознают ? – паттернраспознающими рецепторами (PRR) – молекулярные структуры распознавания различных типов МИКРООРГАНИЗМОВ

Принципы строения PAMP (pathogen-associated molecular patterns) (C. Janeway, 1989)

Распознаваемые структуры(PAMP)

должны:

1. отличаться от собственных молекул организма человека
2. быть консервативными и не подвергаться значительным мутациям
3. быть общими у нескольких видов микроорганизмов (для обеспечения минимального числа требуемых паттерн-распознающих рецепторов - PRR)

ПРИМЕРЫ РАМП

флагеллин

зимосан
дрожжевых
и других
грибов

вирусная
двухспиральна
я ДНК или
РРНК

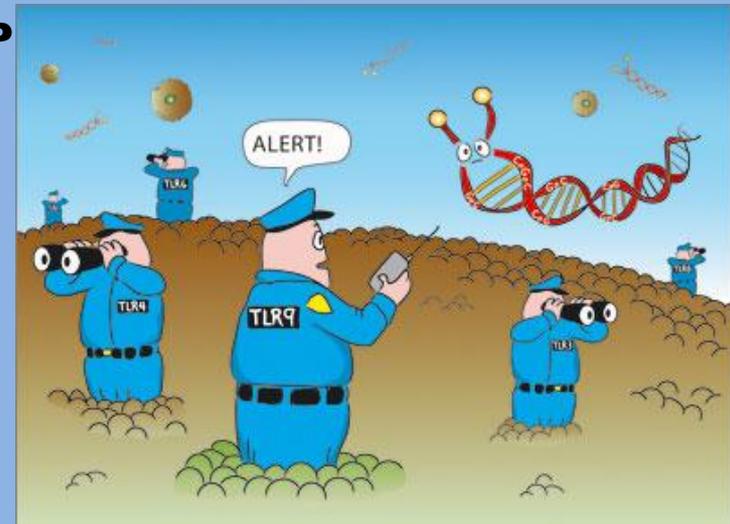
ЛПС
грамотрицательных
бактерий

ПГ
грамположительных
бактерий

липоарабиноманан
микобактерий

ПАТОГЕН-РАСПОЗНАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ (PRR)

- Toll-like (TLR) на мембранах лейкоцитов (TLR 1,2,...11)
- мембранные рецепторы CD14, CD18, селектины на лейкоцитах, макрофагах, и других клетках
- растворимые молекулы: белок связывающий ЛПС (LBP), компоненты системы фибронектин, фибрин



ИММУНИТЕТ – 3 ЭШЕЛОНА ЗАЩИТЫ

1. ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

4 ЧАСА

- Клеточные (тканевые макрофаги, нейтрофилы, N-киллеры)
- Гуморальные (естественные Ig, комплемент и др.)

2. РАННИЙ ИНДУЦИБЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

96 ЧАСОВ

- Клеточные (активированные макрофаги, нейтрофилы и N-киллеры)
- Гуморальный (цитокины, белки острой фазы -БОВ)

3. АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ: ПРОТЕКТИВНЫЙ, ИММУОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ

МЕСЯЦЫ,
ГОДЫ

- * Клеточный :Тх (CD4); ЦТЛ (CD8); лимфоциты с супрессорной функцией – $CD4^+CD25^+Fox_{p3}$
- Гуморальный (В лимф IgG, А, М, Е)

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РАННЕГО ИНДУЦИБЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Молекулярные паттерны патогенов (PAMP)
(ЛПС, пептидогликан, флагеллин, вирусные н.к.)

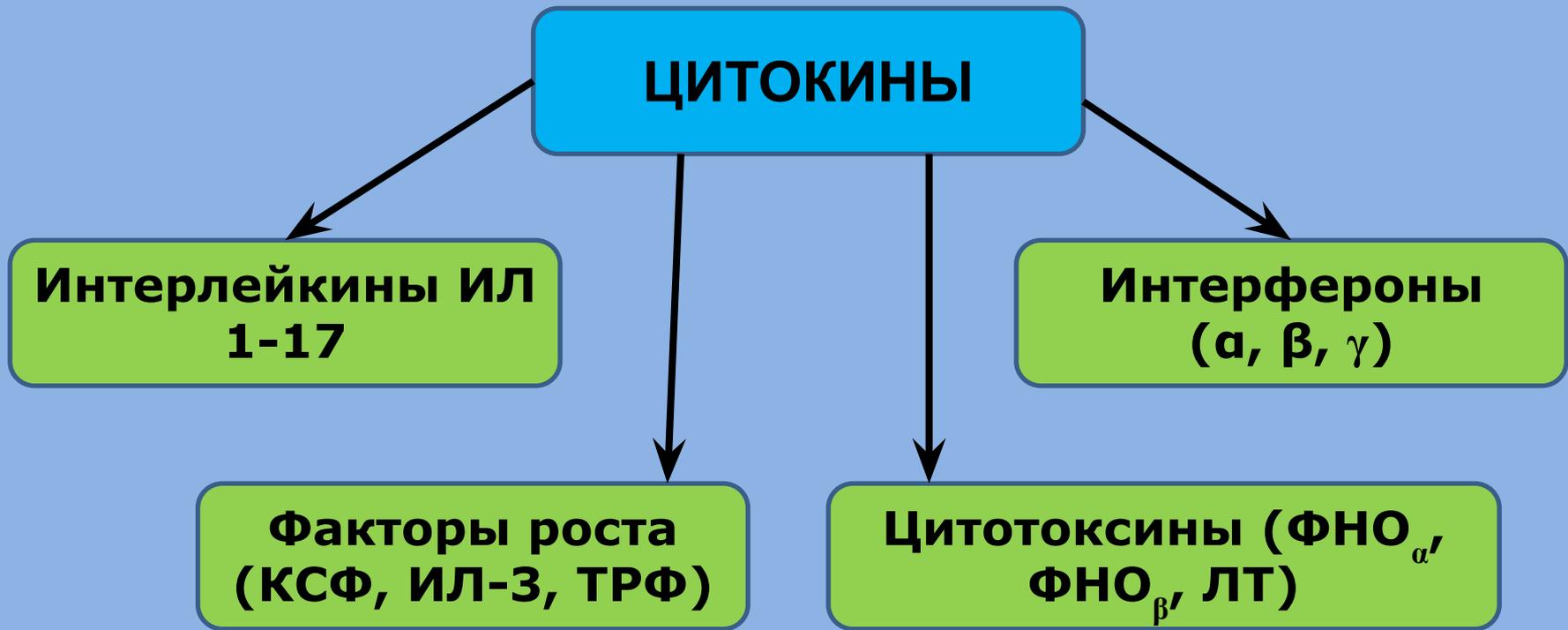
Толлподобные рецепторы (TLR) или паттернраспознающие
рецепторы (PRR) (на фагоцитах, эпителиоцитах)

Активация фагоцитов, продукция цитокинов

Активация воспаления, фагоцитоза,
противовирусной защиты, апоптоза

Уничтожение патогена

ЦИТОКИНЫ (от греч. *СΥΤΟ* – КЛЕТКА, *ΚΙΝΟΣ*-ДВИЖЕНИЕ) - низкомолекулярные белковые вещества, продуцируемые активированными клетками иммунной системы (реже другими клетками), осуществляющие регуляцию межклеточных взаимодействий и иммунорегуляцию



Классификация цитокинов по влиянию на воспаление



провоспалительные
ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8,
ФНО α , ИФН γ

противовоспалительные
ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ1-3
Трансформирующий
фактор роста (ТФР)

Классификация цитокинов по уровню влияния на клетки



системного действия
(ИЛ-1, ИЛ-6
ФНО α)

локального действия
(все остальные
цитокины)

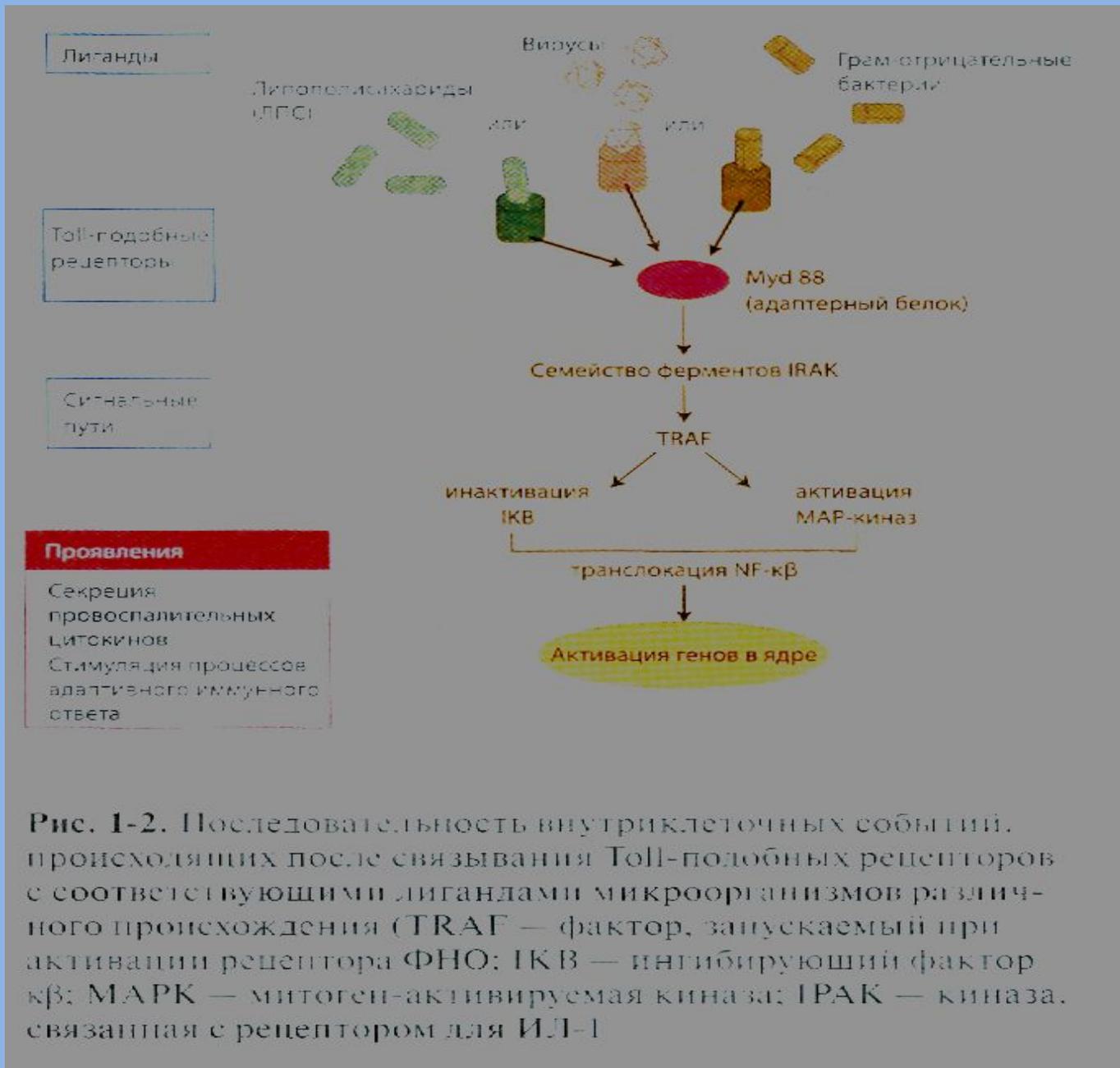
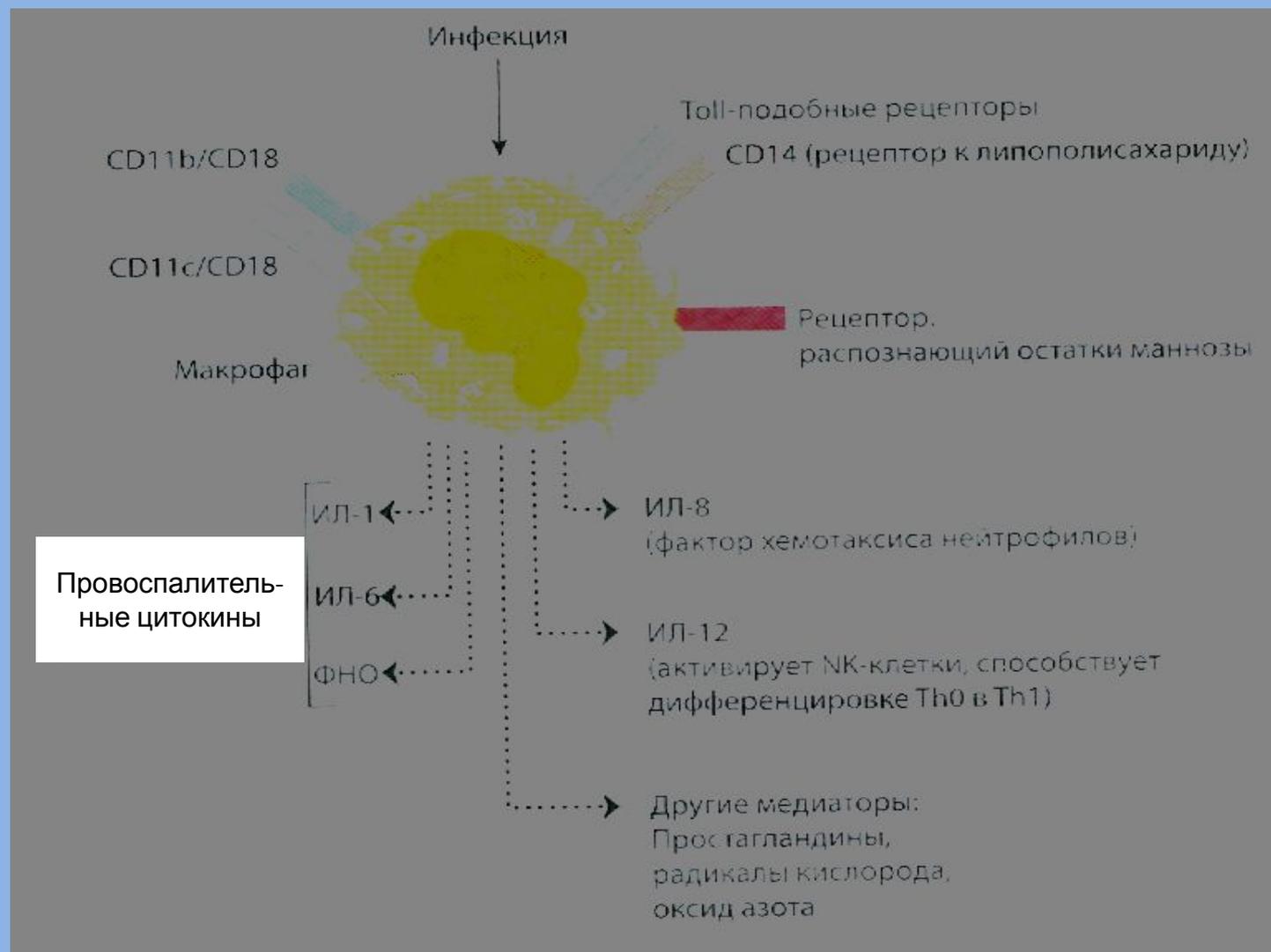


Рис. 1-2. Последовательность внутриклеточных событий, происходящих после связывания Toll-подобных рецепторов с соответствующими лигандами микроорганизмов различного происхождения (TRAF — фактор, запускаемый при активации рецептора ФНО; ИКВ — ингибирующий фактор $\kappa\beta$; MAPK — митоген-активируемая киназа; IRAK — киназа, связанная с рецептором для ИЛ-1)

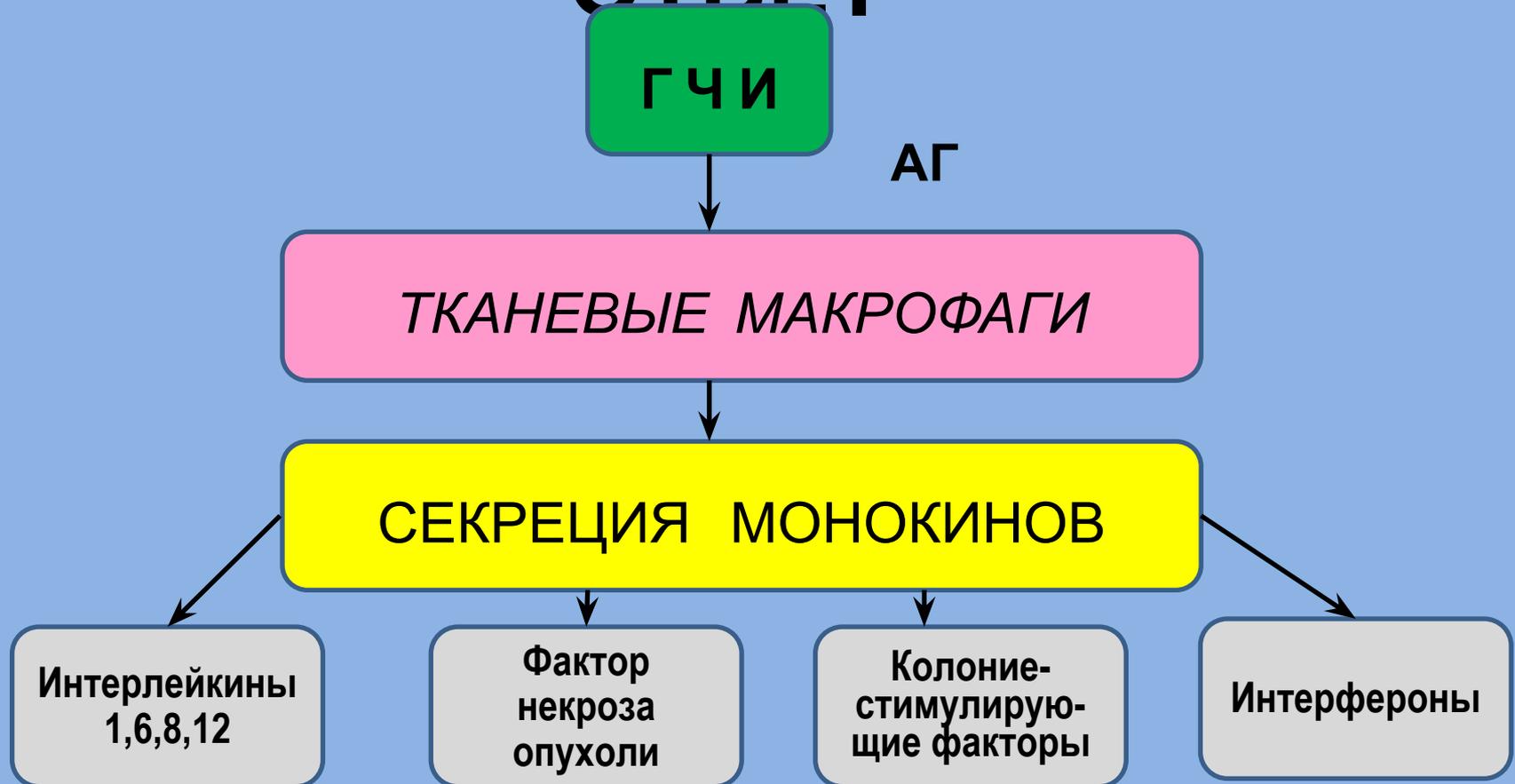
Роль макрофагов в формировании естественной резистентности



Эффекторы врожденного иммунитета

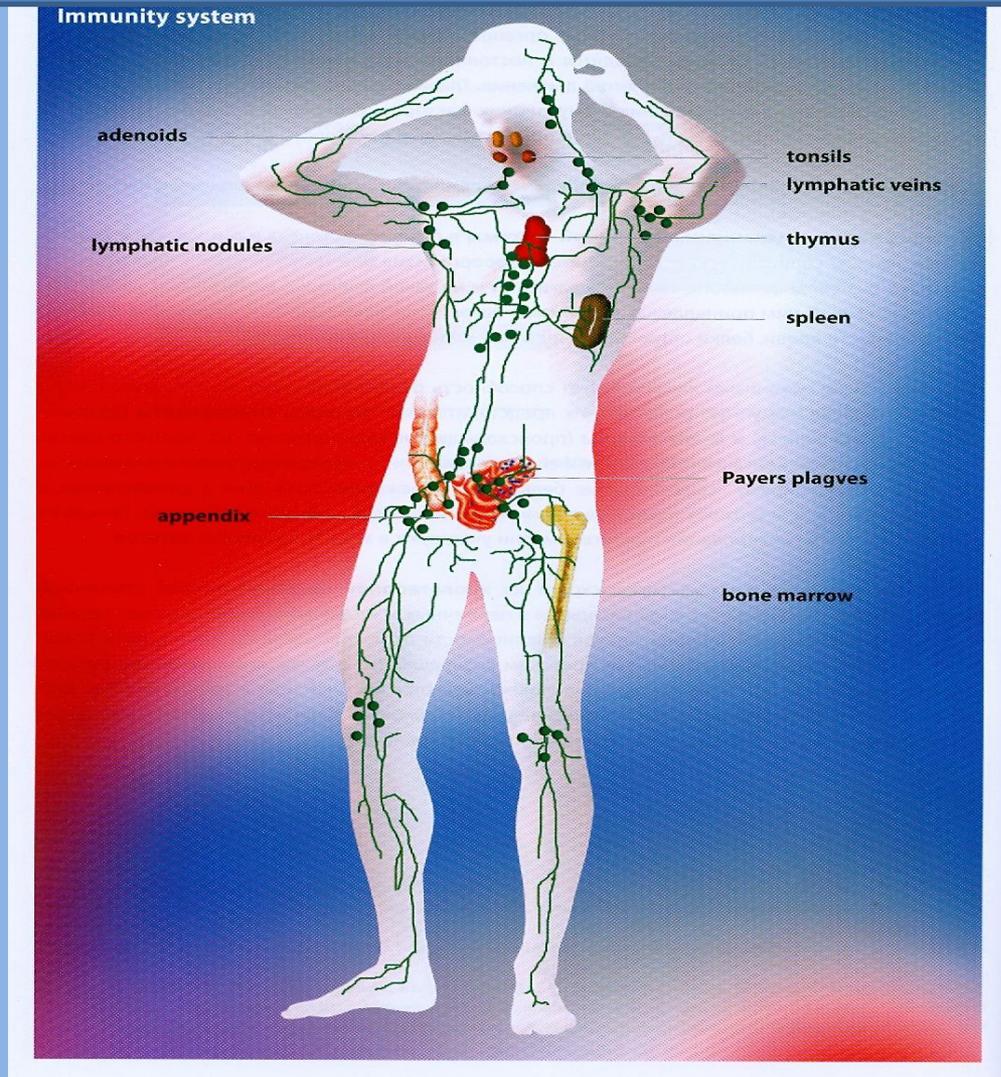
- Фагоцитирующие клетки (нейтрофилы, моноциты, макрофаги)
- Клетки, выделяющие медиаторы воспаления (базофилы, тучные клетки, эозинофилы)
- Натуральные киллеры (NK-клетки)
- Гуморальные факторы, или молекулы: белки комплемента, белки острой фазы, цитокины

РАННИЙ ИНДУЦИБЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ



- Активация моноцитов, нейтрофилов, N-киллеров (секреция цитокинов)
- Развитие воспалительного процесса (ФНО, ИЛ)
- Уничтожение внеклеточных бактерий (нейтрофилы, C_3 , БОФ)
- Уничтожение внутриклеточных бактерий (N-киллеры, ИНФ- γ)
- Репарация ран (ФРФ)

Центральные и периферические органы иммунной системы



Развитие лимфоцитов

Периферические клетки эффекторного звена

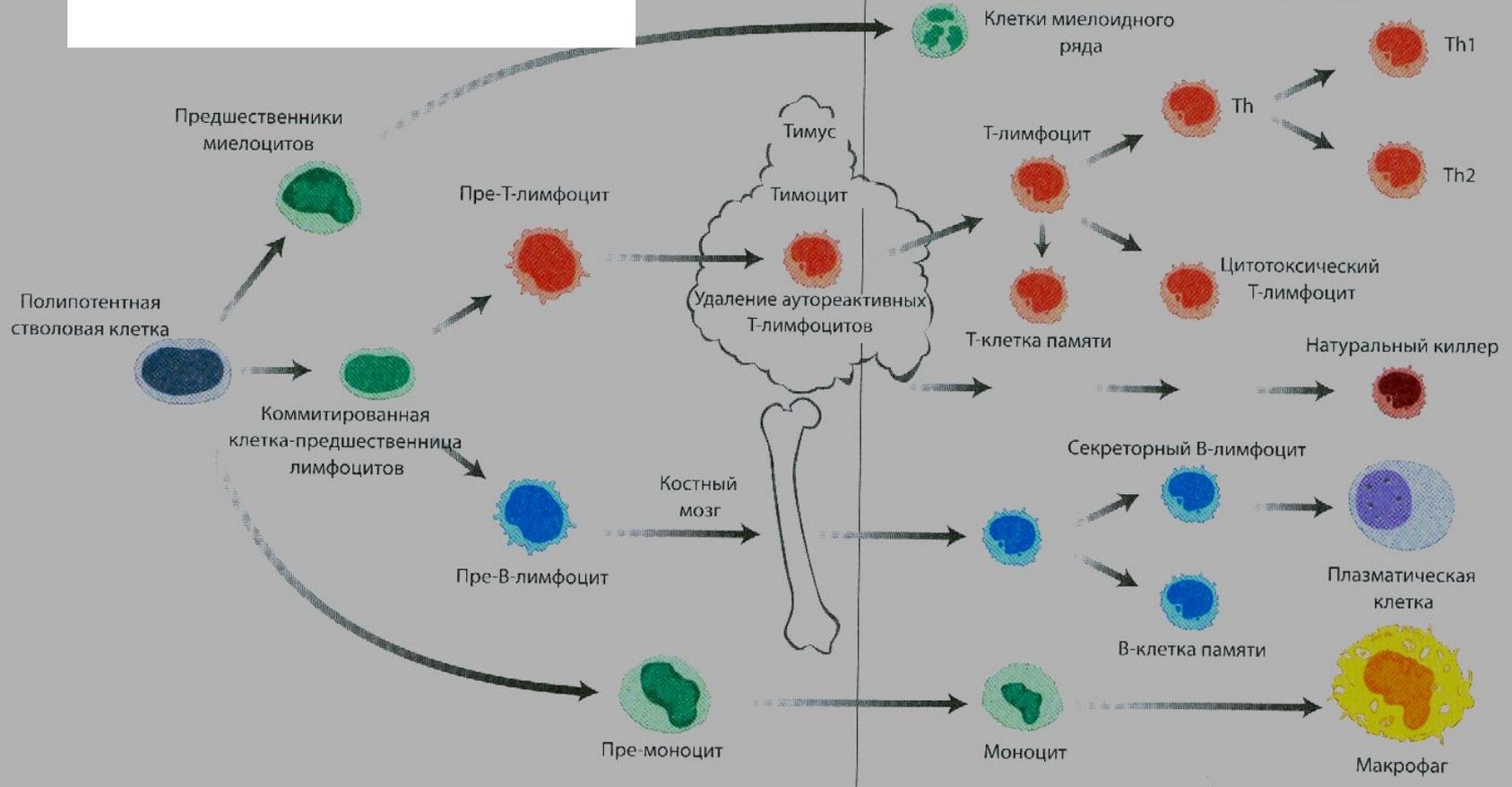


Рис. 1-1. Созревание и дифференцировка различных популяций лимфоцитов из полипотентной клетки-предшественницы костного мозга. Пути созревания и дифференцировки NK-клеток показаны отдельно, так как этот тип клеток может созревать как в тимусе, так и костном мозге

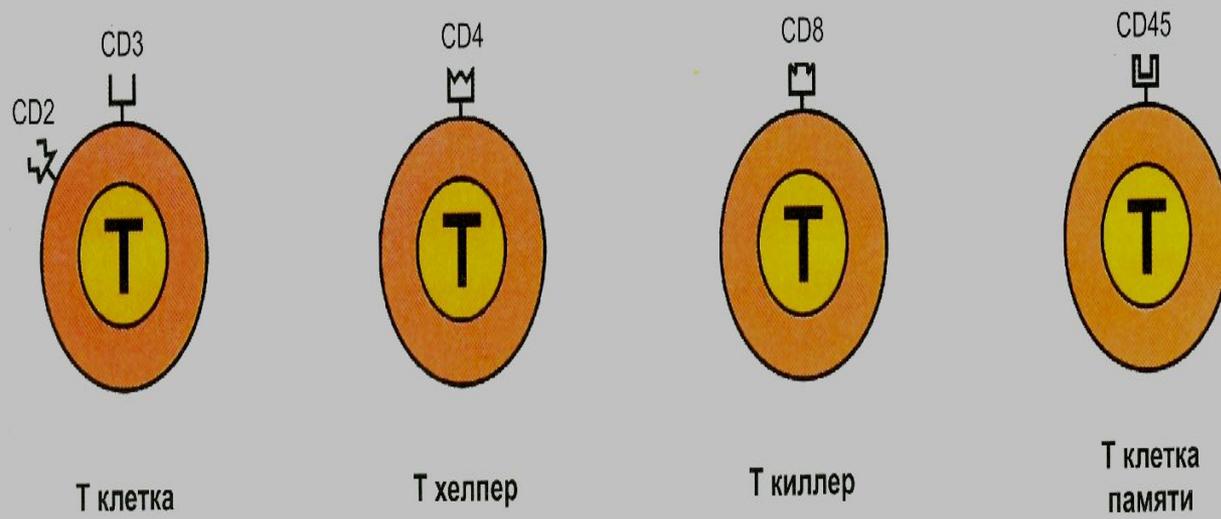


Рис. 1. Идентификационные CD-маркеры Т-лимфоцитов.

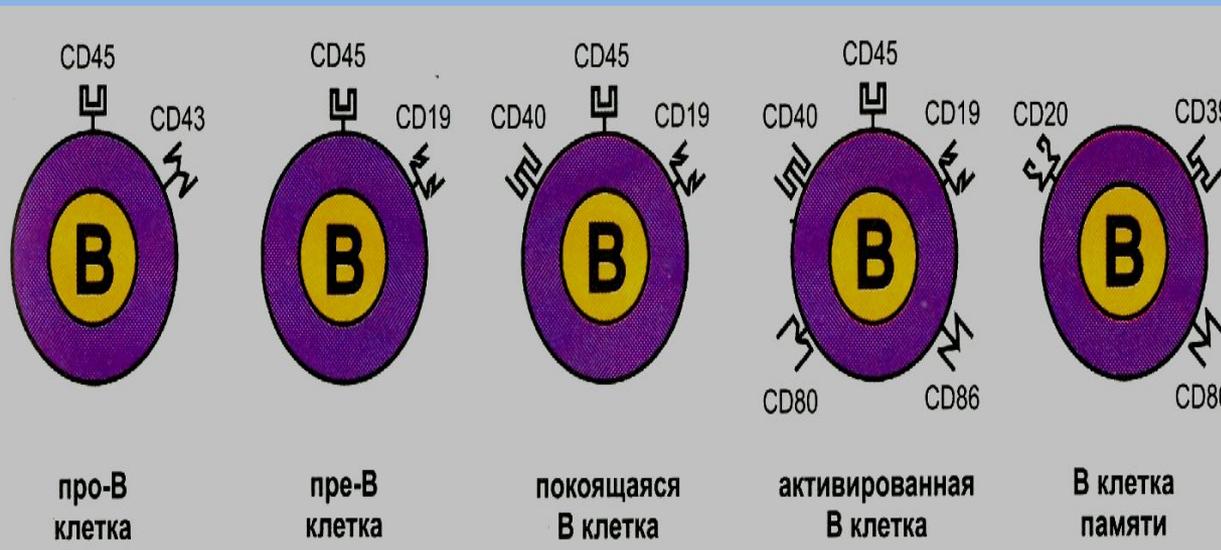
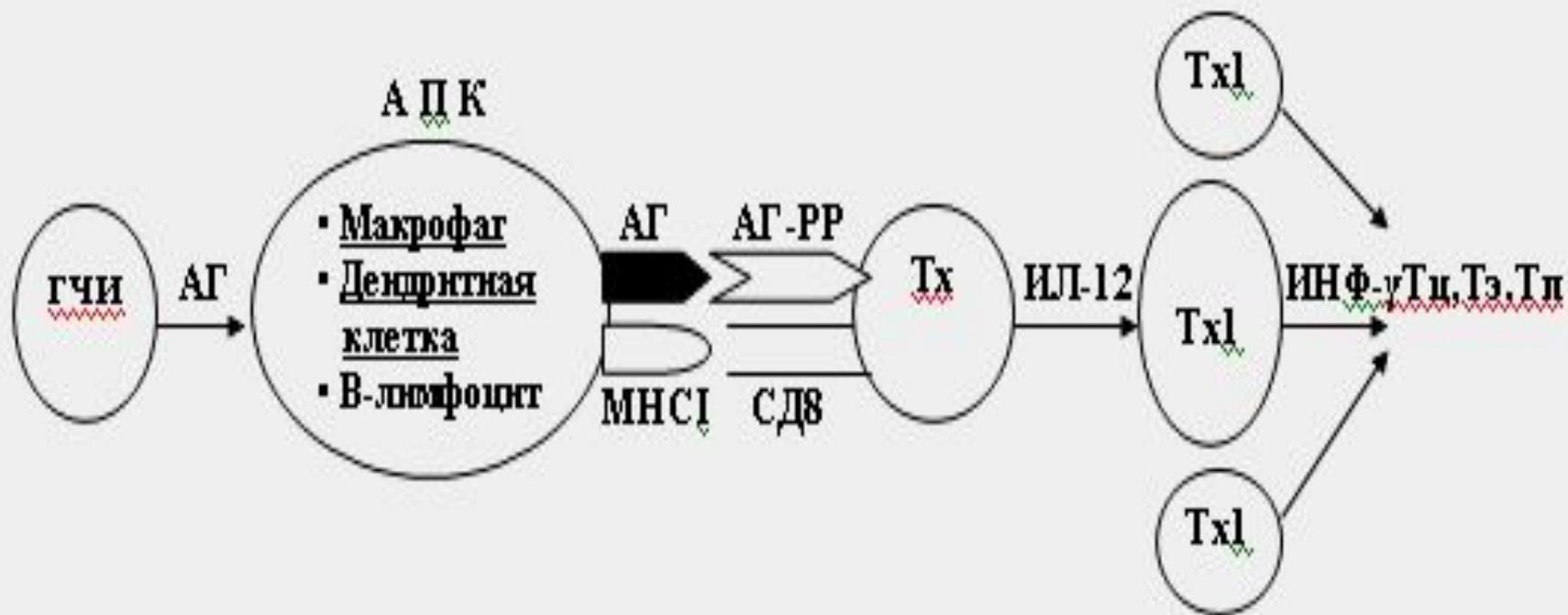


Рис. 2. Идентификационные CD-маркеры В-лимфоцитов.

КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА



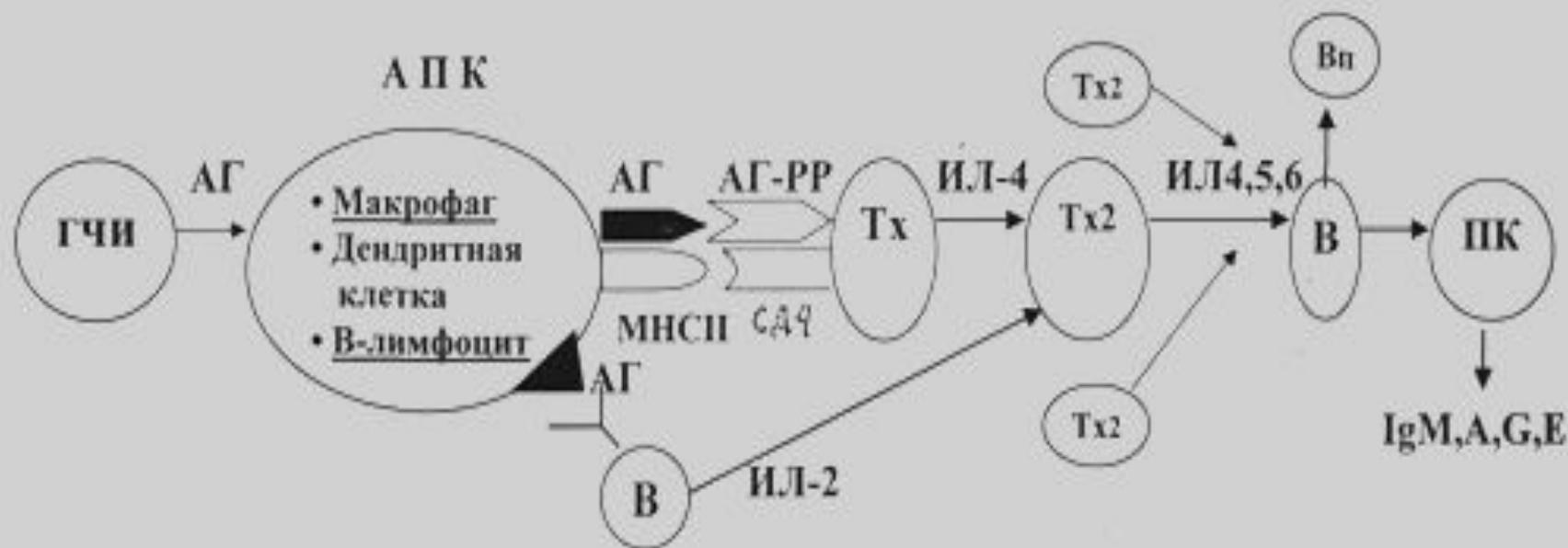
I. Распознавание

II. Активация

III. Проллиферация

IV. Дифференцировка

ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА



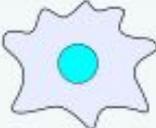
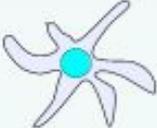
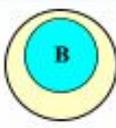
I. Распознавание

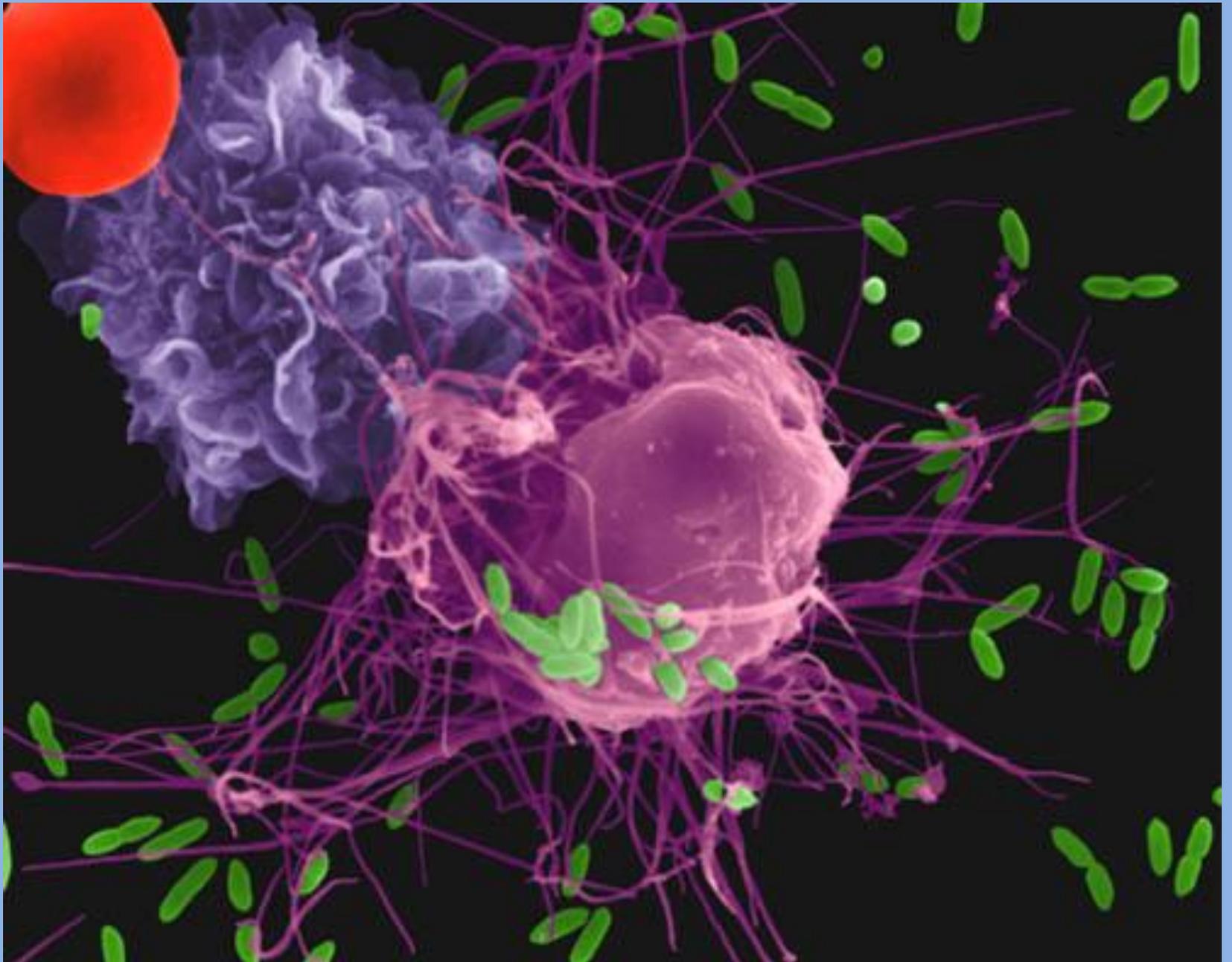
II. Активация

III. Пролиферация

IV. Дифференцировка

РАЗНОВИДНОСТИ АНТИГЕН-ПРЕЗЕНТИРУЮЩИХ КЛЕТОК

Клеточный маркер АПК						
	Клетки Лангерганса	Интердигитальные клетки	Дендритные клетки центров размножения	Фолликулярные дендритные клетки	В-лимфоциты	Макрофаги
Экспрессия МНС II	+	+	+	-	+	±
FcγR	+	-	+	+	+	+
CD35 (CR1)	+	-	+	+	+	+
CD21 (CR2)	-	-	Мало	+	+	+
CD2	-	-	+	-	-	-
CD4	+	-	+	-	-	+
CD1a	+	-	-	-	-	-
CD40	?	Много	Мало	+	+	+
Способ поглощения антигена	Эндоцитоз			Нефагоцитируемый иммунный комплекс	Рецептор-опосредованный (Ig) эндоцитоз	фагоцитоз
Представляемые антигены	Белки, аллергены (?), вирусные антигены				Растворимые антигены, антигены вирусов, токсины	фагоцитируемые антигены (партикулярные, бактериальные)



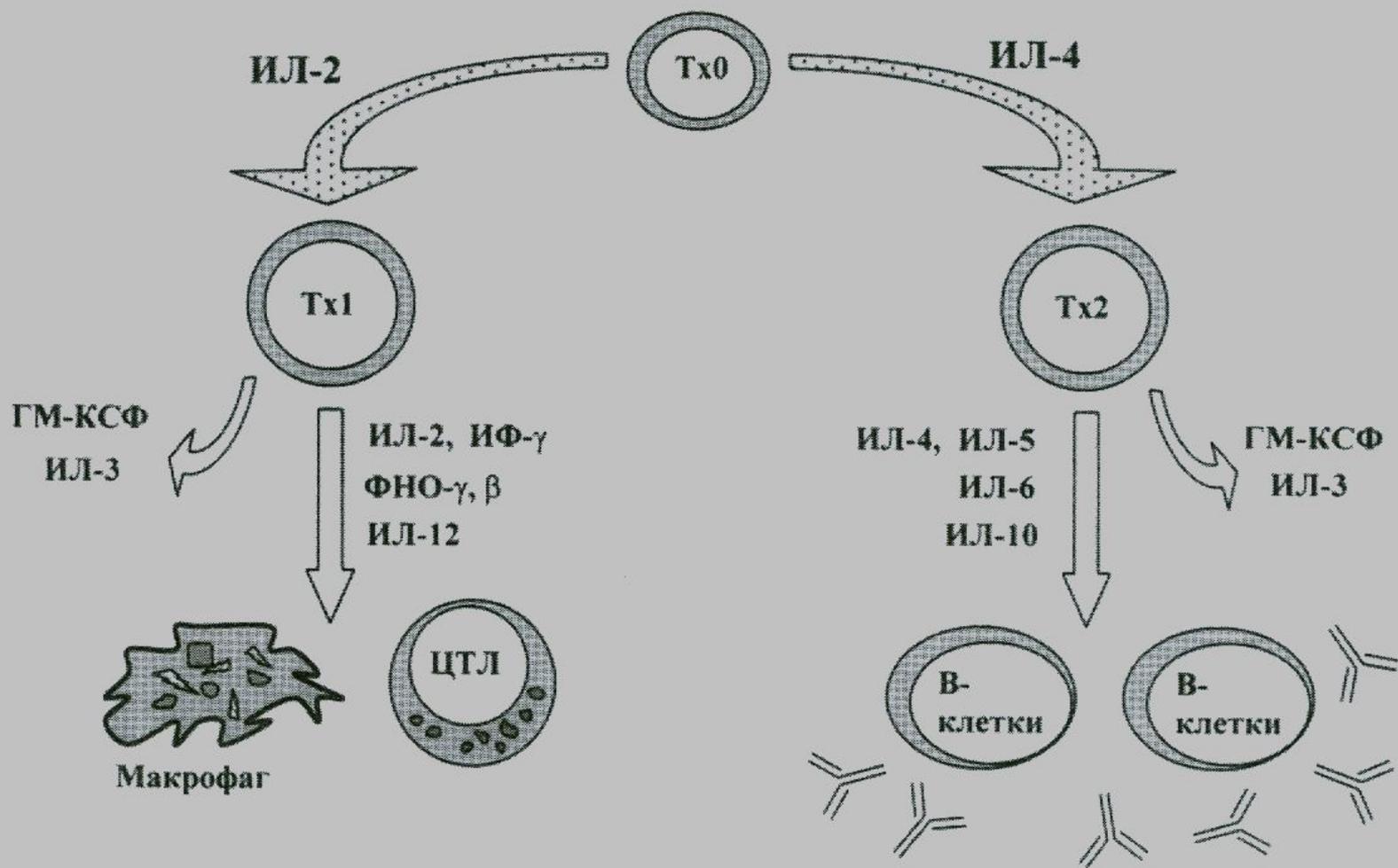


Рис. 2. CD4⁺-хелперные Т-лимфоциты.

При активации лимфоциты CD4⁺ из Tх0 клеток-предшественников дифференцируются в клетки как Tх1-типа, так и Tх2-типа. Клетки Tх1-типа секретируют ИЛ-2, ИФ-γ и ИЛ-12, активируют макрофаги и вызывают преимущественно клеточный иммунитет. Клетки Tх2-типа секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-10 с образованием преимущественно гуморального иммунного ответа. ГМ-КСФ — гранулоцит/макрофаг колониестимулирующий фактор. ФНО-α, β — фактор некроза опухоли α и β (tumor necrosis factor).

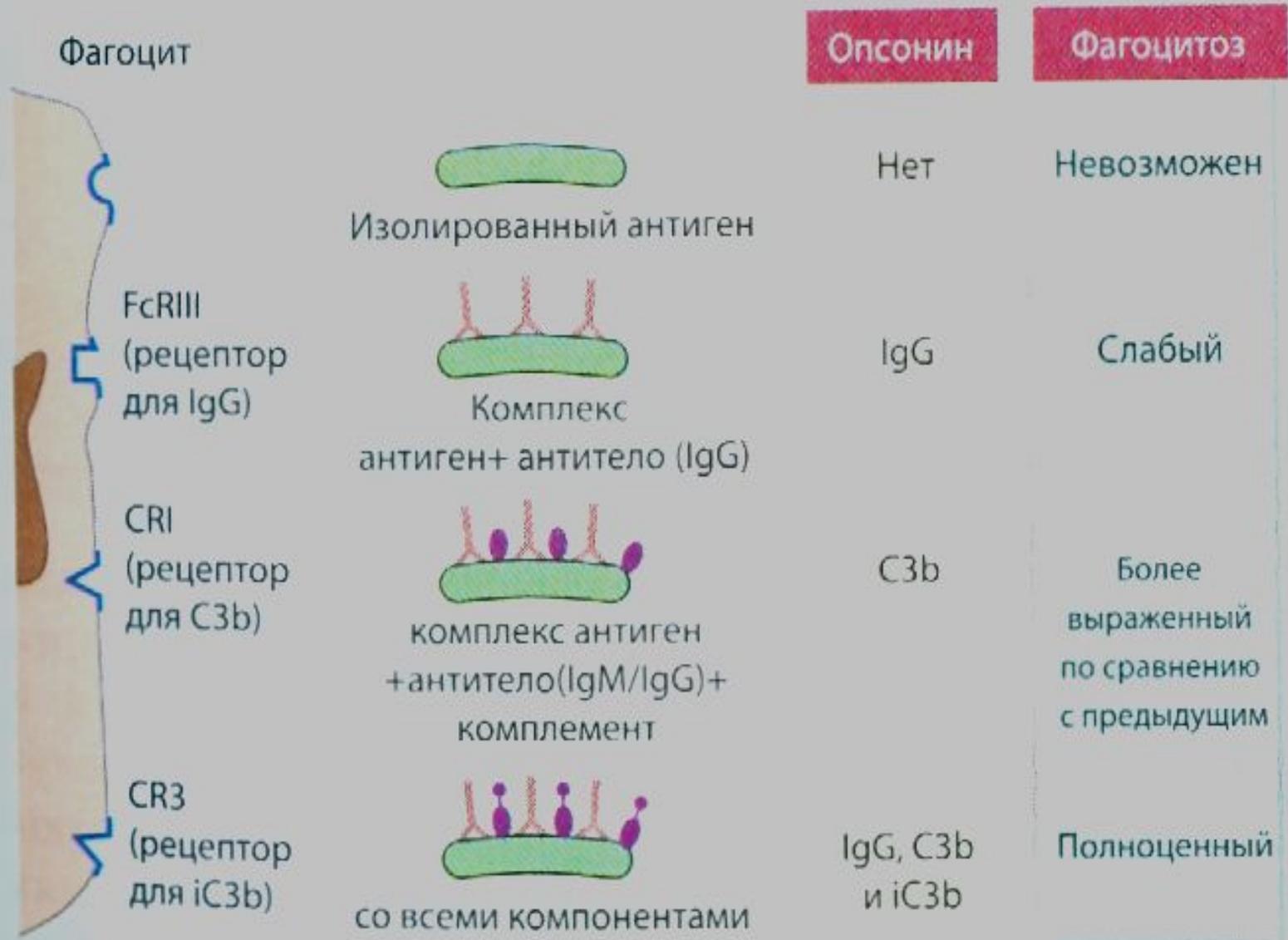
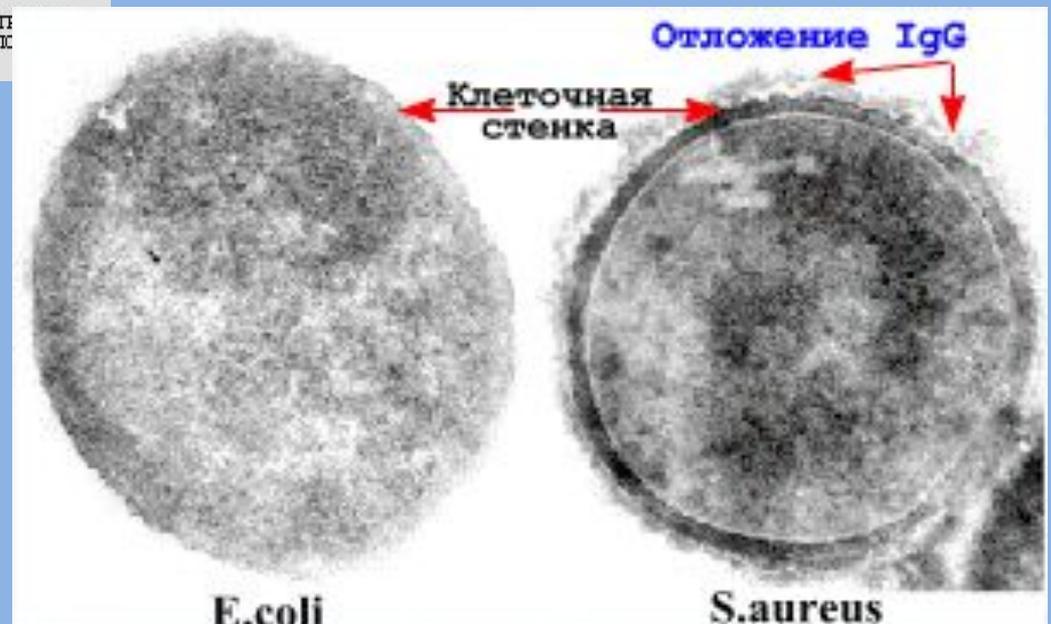
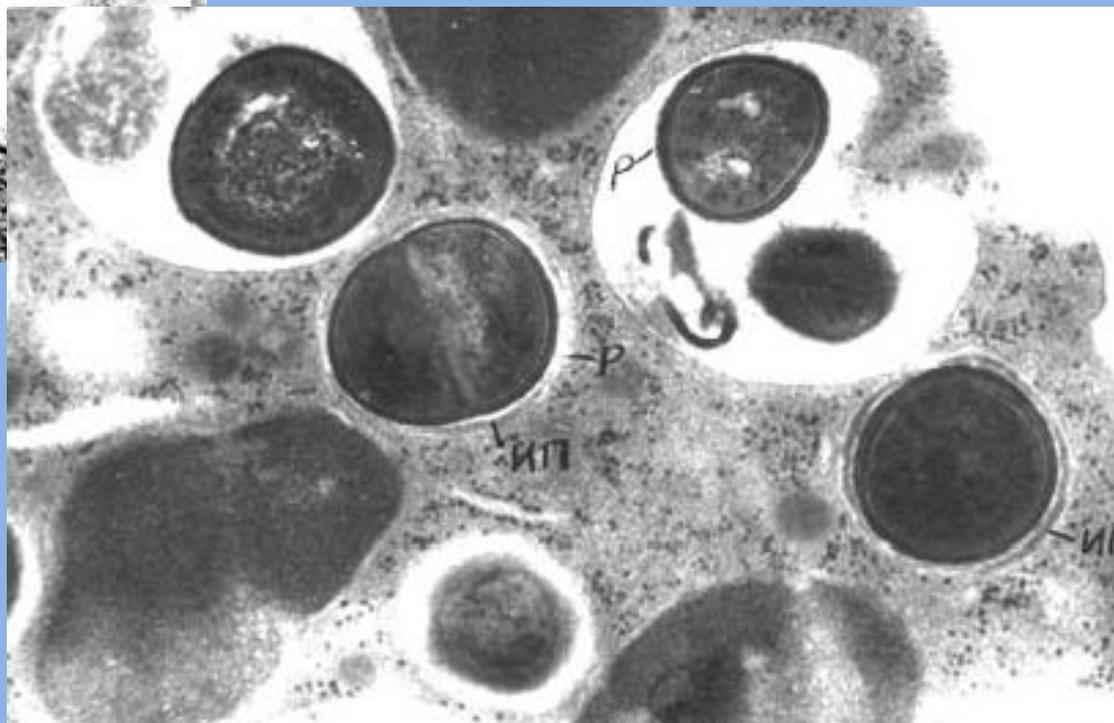
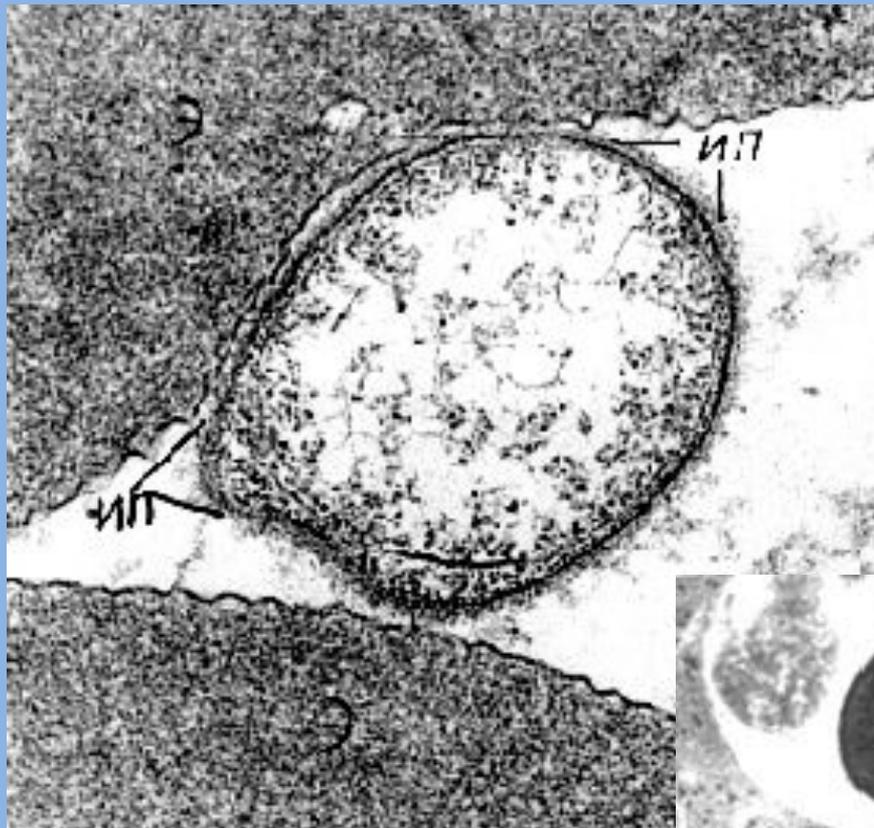


Рис. 1-19. Опсонины и их роль в фагоцитозе



ФАГОЦИТОЗ ВИТЕЛОК ЭКОЛОГИЧЕСКОГО СТАФИЛОКОКА (Δ) И СМЕСИ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО СТАФИЛОКОКА И ВИРУСА ПТИЦЫ В ЗЕРНАХ СВЯЗНОЙ КРОВИ. ЭЛЕКТРОНОВАЯ МИКРОГРАФИЯ УЛЬТРАТОНИКОВЫХ СРЕЗОВ: ИГ - ИММУНОГЛОБУЛИНОВЫЙ ПОКРОВ





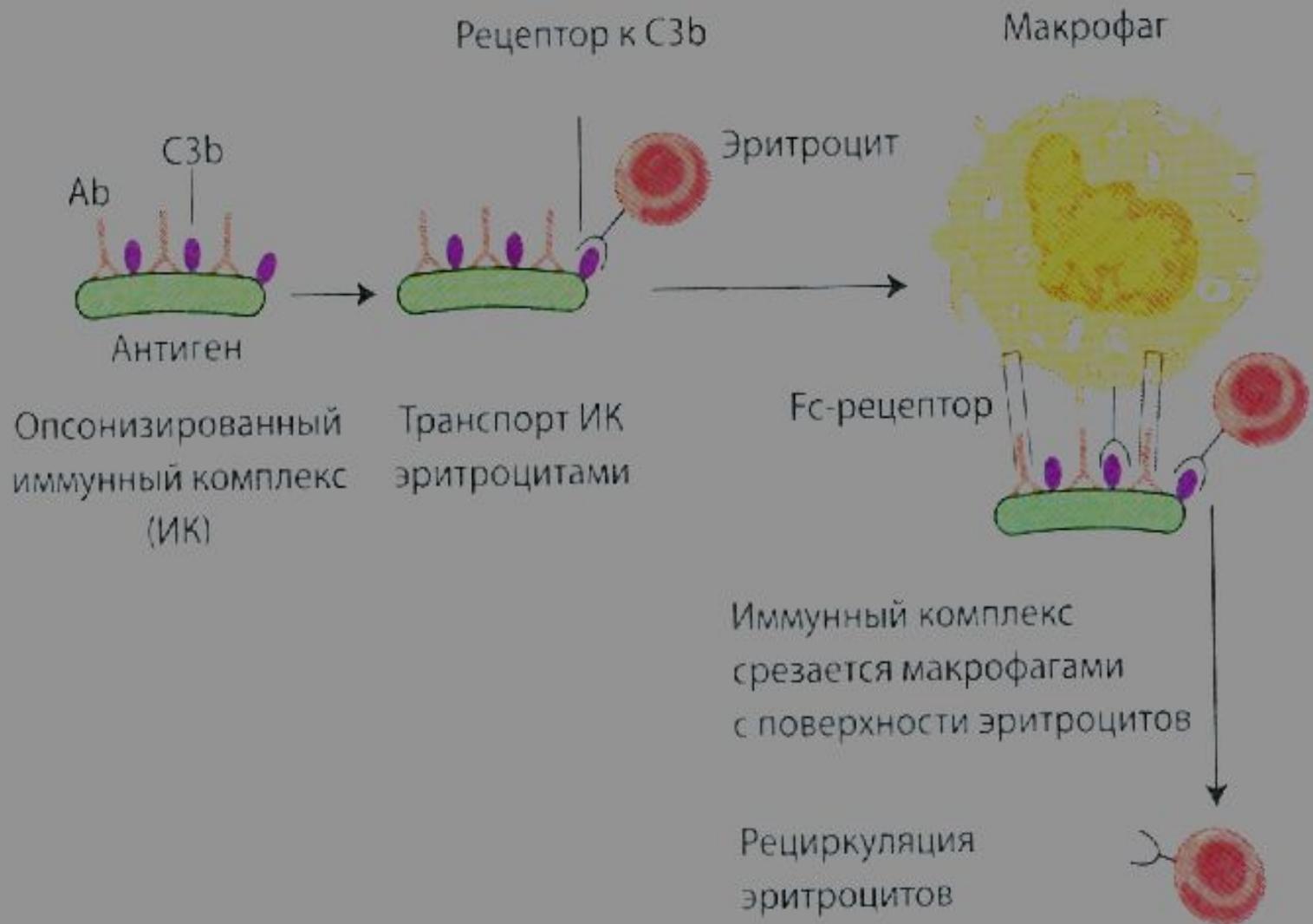
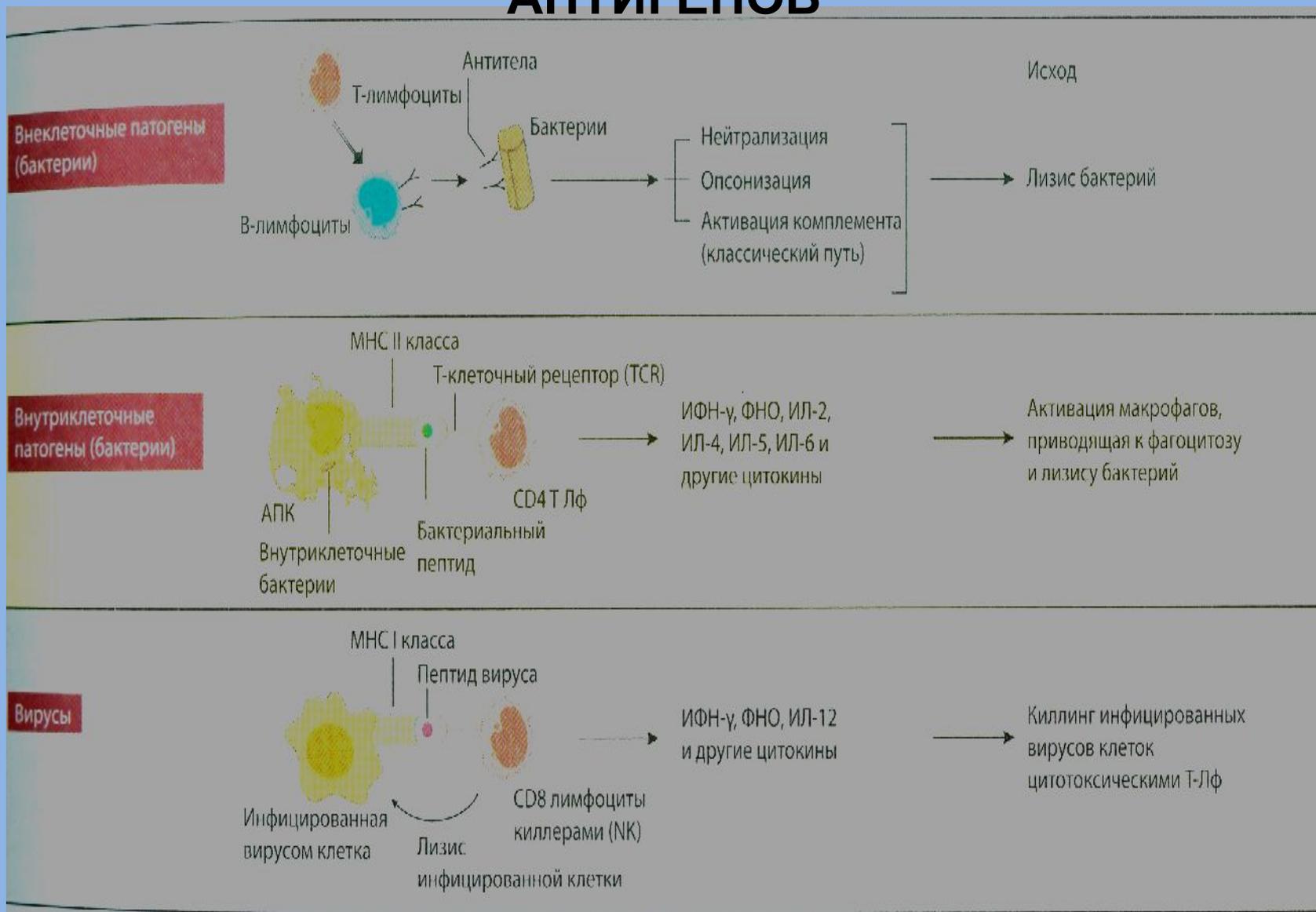


Рис. 1-17. Участие эритроцитов и макрофагов в транспорте иммунных комплексов

ОСОБЕННОСТИ АНТИГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ АНТИГЕНОВ



МЕХАНИЗМЫ ИММУНИТЕТА

КЛЕТОЧНЫЕ

ГУМОРАЛЬНЫЕ

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ

- КЛЕТОЧНАЯ АРЕАКТИВНОСТЬ
- ИНТЕРФЕРОН
- ДЕФЕНСИНЫ

- БАС
 - НОРМАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА
 - ЛИЗОЦИМ
 - β -ЛИЗИНЫ
 - ИНГИБИТОРЫ
 - ПРОПЕРДИН

- СЕКРЕТЫ
 - СЛОНА
 - СЛЕЗЫ
 - ЖЕЛУДОЧНЫЙ СОК...
- ДИАРЕЯ
- ГИПЕРТЕРМИЯ
- ГИПЕРТОНИЯ
- ЛЕЙКОЦИТОЗ

ФАГОЦИТОЗ

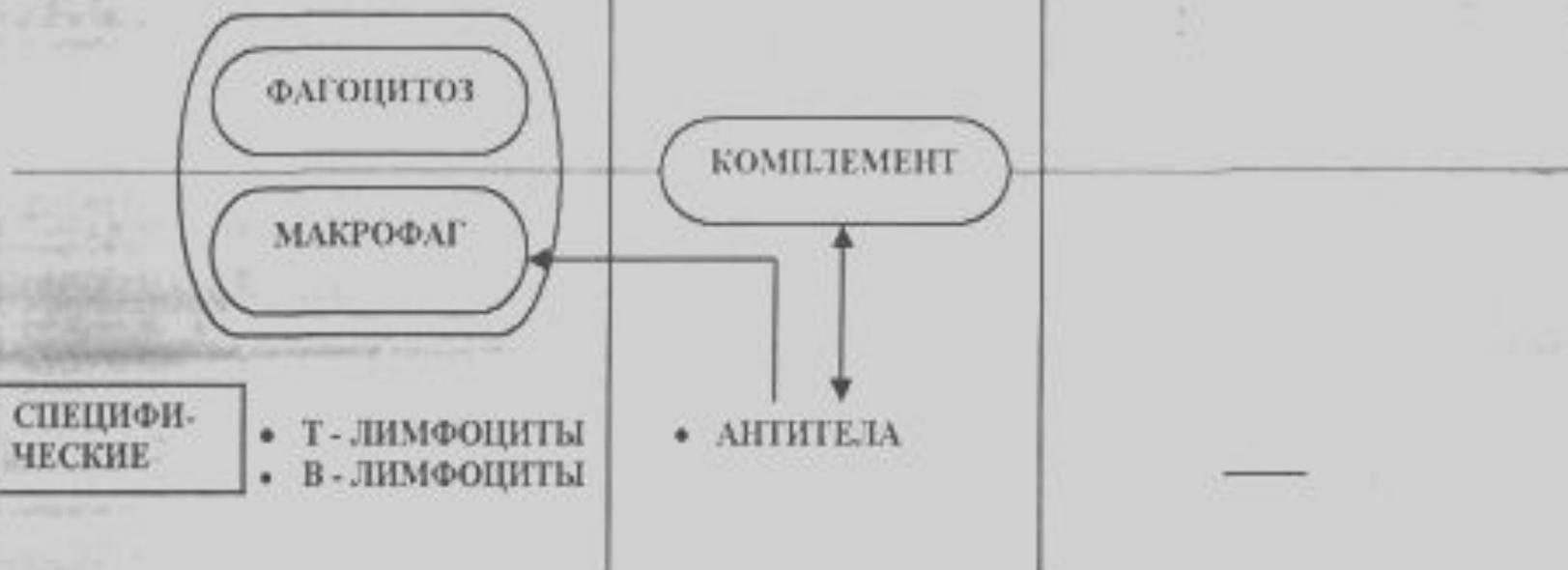
МАКРОФАГ

КОМПЛЕМЕНТ

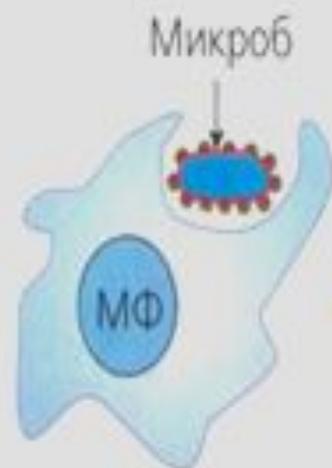
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ

- Т - ЛИМФОЦИТЫ
- В - ЛИМФОЦИТЫ

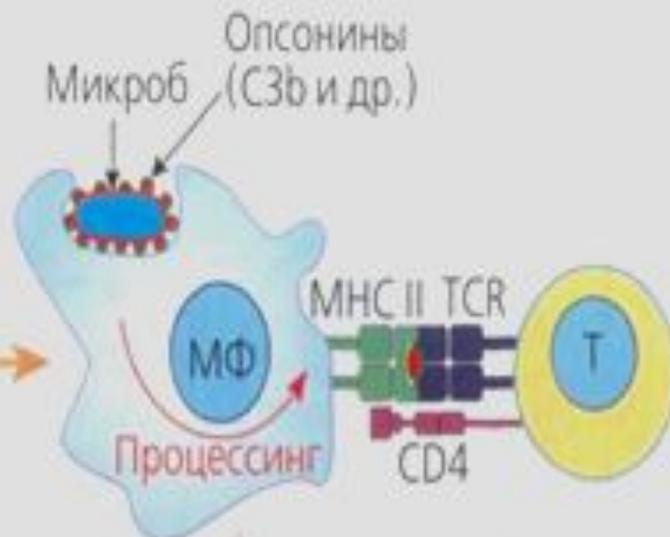
- АНТИТЕЛА



Первоначальная защитная реакция



Презентация антигена



Эффекторные функции

Активированный макрофаг



Цитокины

Цитокины

Цитокины

Противо-опухолевое действие

Противо-микробное действие

Рис. 1.20. Центральная роль макрофага в иммунитете

Основные характеристики	Врождённый иммунитет	Приобретённый иммунитет
Распознавание антигена	По структурным компонентам, общим для большого количества микробов (например, гликопротеиды бактериальной стенки)	По широкому спектру антигенных детерминант, специфичных для экзогенного патогена или аутоантигена
Рецепторы, используемые для распознавания	Ограниченное число	Неограниченное число, различной аффинности и специфичности (для распознавания соматических мутаций)
Скорость развития ответа	Быстрый	Требует времени для взаимодействия между клетками иммунной системы
Развитие иммунологической памяти	Нет	Да
Гуморальный иммунитет	Система комплемента	Антитела
Клеточный иммунитет	Нейтрофилы, макрофаги, НК-клетки, В-клетки	Лимфоциты: Т (Т _{αβ} , Т _{γδ}), В, НКТ

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА (I-ый этап)

- 1. Число лейкоцитов и лейкоцитарная формула крови.**
- 2. Абсолютное число лимфоцитов, абсолютное и относительное число Т- и В-лимфоцитов.**
- 3. Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови (IgG, A, M).**
- 4. Фагоцитарная активность лейкоцитов крови (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс).**
- 5. Группы крови, резус-фактор.**

***СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ!***

