

# Врожденный иммунитет

Лекция 3

Лечебный факультет 3 курс

# Врожденный иммунитет-

- **наследственно закрепленная система защиты** многоклеточных организмов от любых патогенных и непатогенных м/о, эндогенных продуктов тканевой деструкции, **формируется в онтогенезе вне зависимости от «запроса»**

## Действует на основе:

- воспаления и фагоцитоза,
- защитных белков (комплемент, интерфероны, вибронектин и др.)

## Реагирует на

- корпускулярные агенты (микроорганизмы, чужеродные клетки и др.)
- токсические вещества, разрушающие клетки и ткани, **вернее, на**

# Врожденный иммунитет-первая линия защиты

## основные эффекторныe механизмы защиты

### Миелоидные клетки

НГ, МОН, МФ -фагоцитоз и  
внутриклеточный киллинг  
ЭОЗ, НГ -внеклеточный киллинг

Противовоспалительные  
цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6,  
ФНО $\alpha$ , КСФ, ИФН $\alpha$ ,  
ИЛ-12).  
Дефензины

### Лимфоидные клетки

НК- НКТ-  
Активность  $\gamma\delta$ T-  
клеток  
контактный киллинг

Естественные  
антитела (Ig)-  
продукты В1-клеток  
Интерфероны 1  
типа  
(плазмцитотодные  
дендритные клетки)

### Эпителиальные клетки и другие клетки

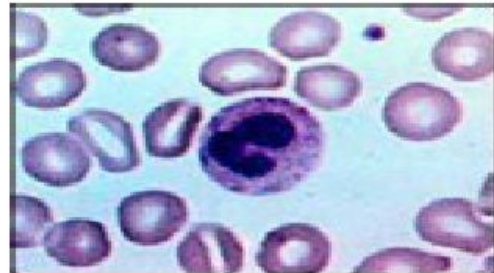
Под влиянием  
активации приобретают  
многие защитные  
функции миелоидных  
клеток включая  
фагоцитоз

Система комплемента  
(внеклеточный цитолиз,  
опсонизация,  
белки острой фазы  
(БОФ)-опсонизация и.т.  
д)

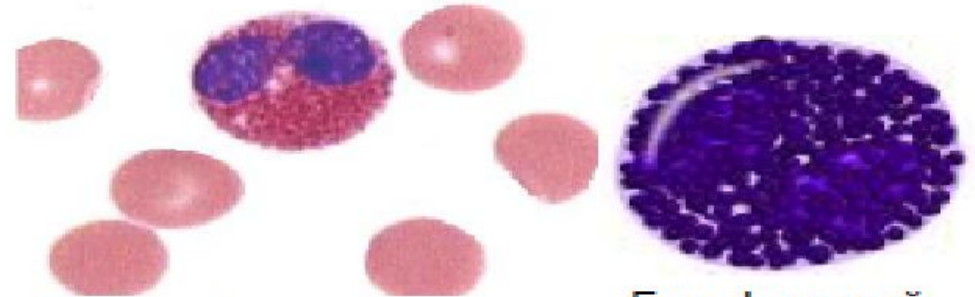
# Часть 1. Клеточные механизмы врожденного иммунитета



Нейтрофильный  
гранулоцит

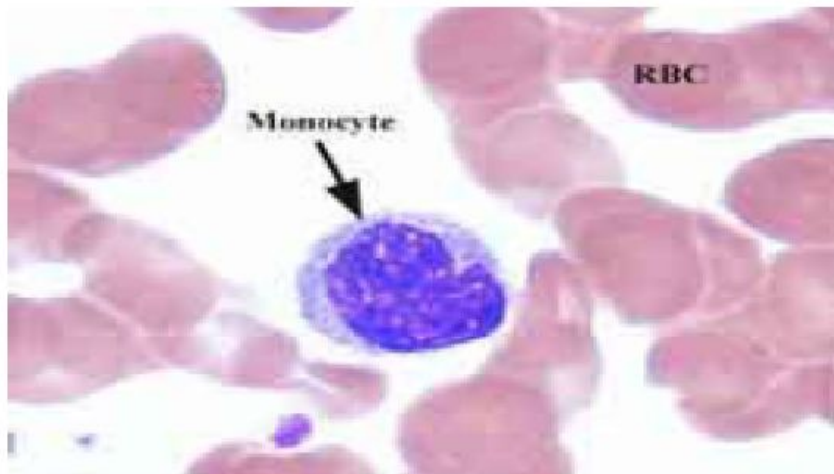


Палочкоядерный  
нейтрофил



Эозинофильный  
гранулоцит

Базофильный  
гранулоцит



Моноцит



Лимфоцит

# КЛЕТКИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

## I. Миелоидные клетки

Лейкоциты крови:

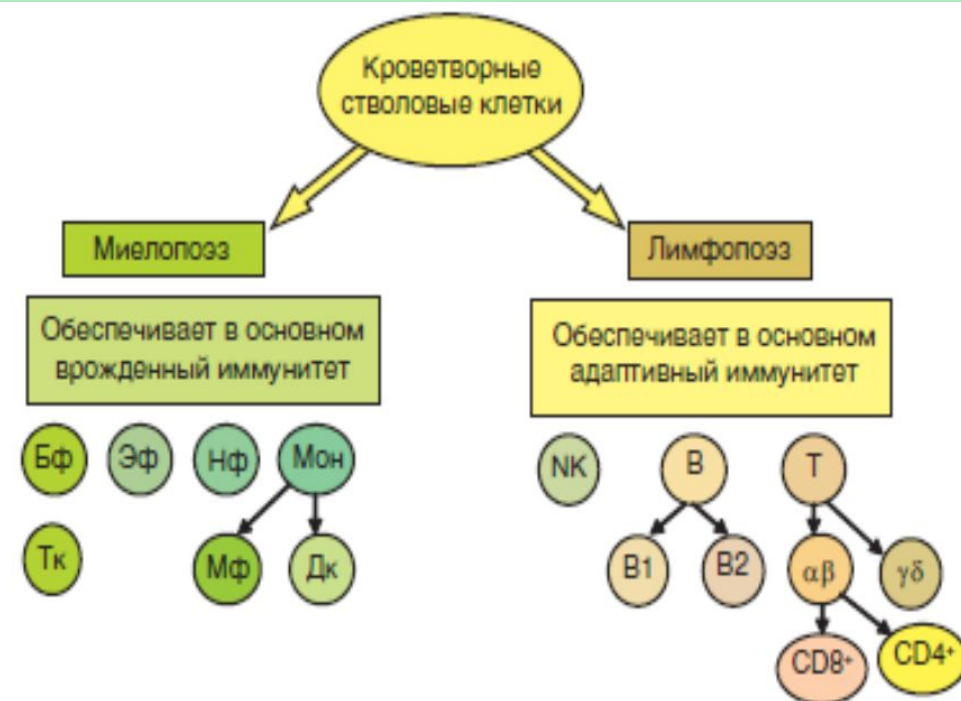
1. Нейтрофилы
2. Эозинофилы
3. Базофилы
4. Моноциты

Тканевые клетки:

5. Макрофаги
6. Дендритные клетки
7. Тучные клетки

## II. Лимфоидные клетки

1. ILC (включая NK-клетки)
2. В-клетки: В1, МЗВ
3. Т-клетки:  $\gamma\delta$ T, НКТ



# Эффекторные клетки врожденного иммунитета

- всегда готовы к осуществлению эффекторных функций (не требуется пролиферации, дифференцировки и межклеточных взаимодействий)
- не имеют иммунологической памяти
- содержат в цитоплазме широкий спектр эффекторных молекул, используемых при фагоцитозе (внутриклеточно) и при экзоцитозе (внеклеточно)
- активируются при распознавании специальными рецепторами (**PRR**) не индивидуальных молекул, а их групп (образов) – **PAMP**

# ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ (PRR)

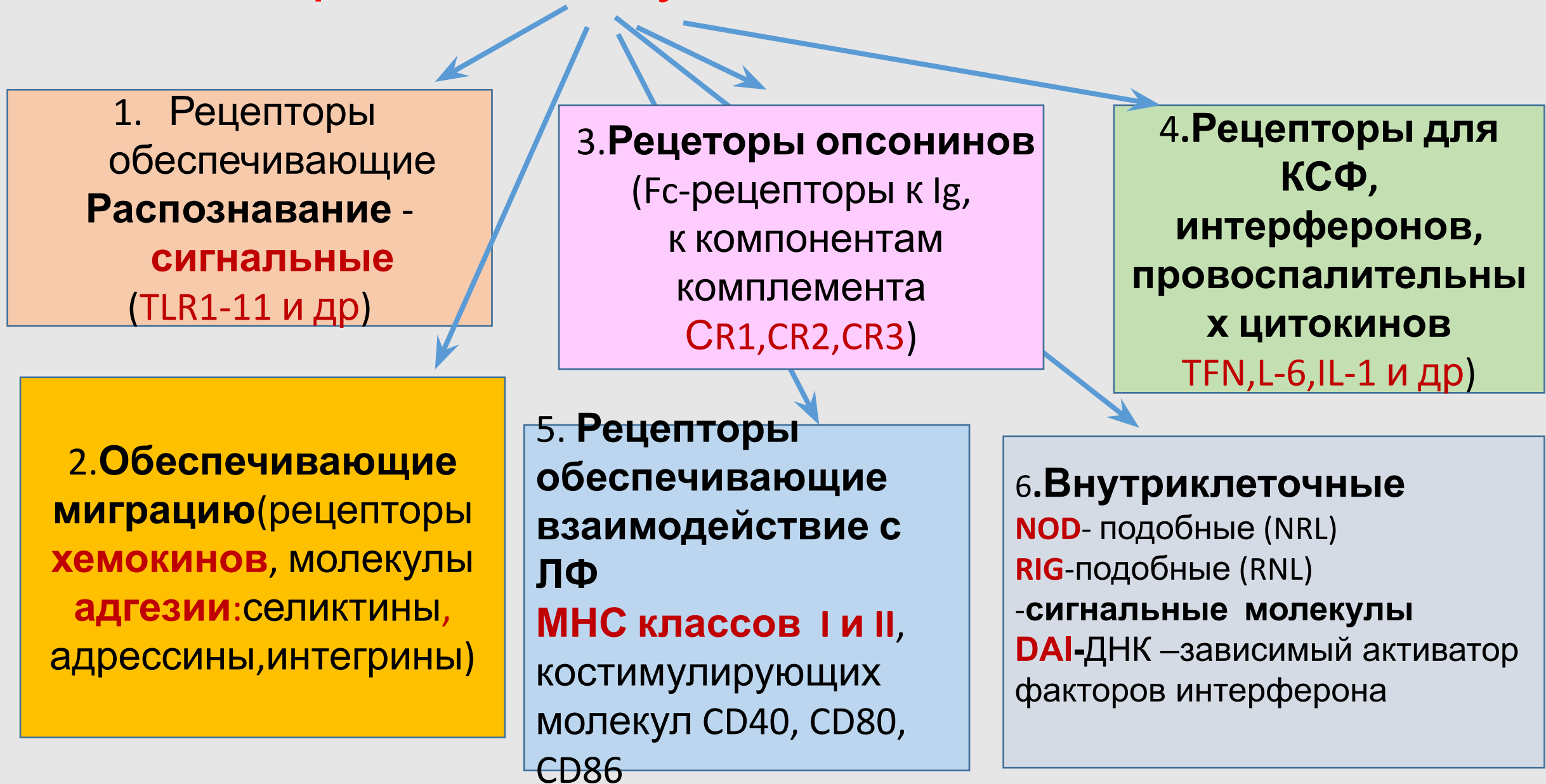
**РАМР**- патоген-ассоциированные молекулы — консервативный рисунок аминокислотных последовательностей, характерный для большинства м/о и не встречающийся у многоклеточных (Ch. Janeway, 2001)

**РАМР** взаимодействуют с паттерн-распознающими (PRR) рецепторами на поверхности клеток (МФ, НГ, ДК).

## Основные функции PRR

- опсонизация
- активация комплемента
- синтез провоспалительных цитокинов
- индукция апоптоза
- фагоцитоз

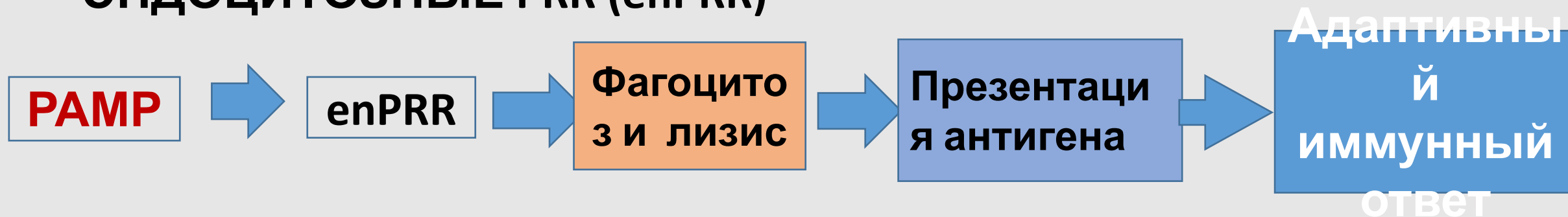
# Рецепторные молекулы миелоидных клеток



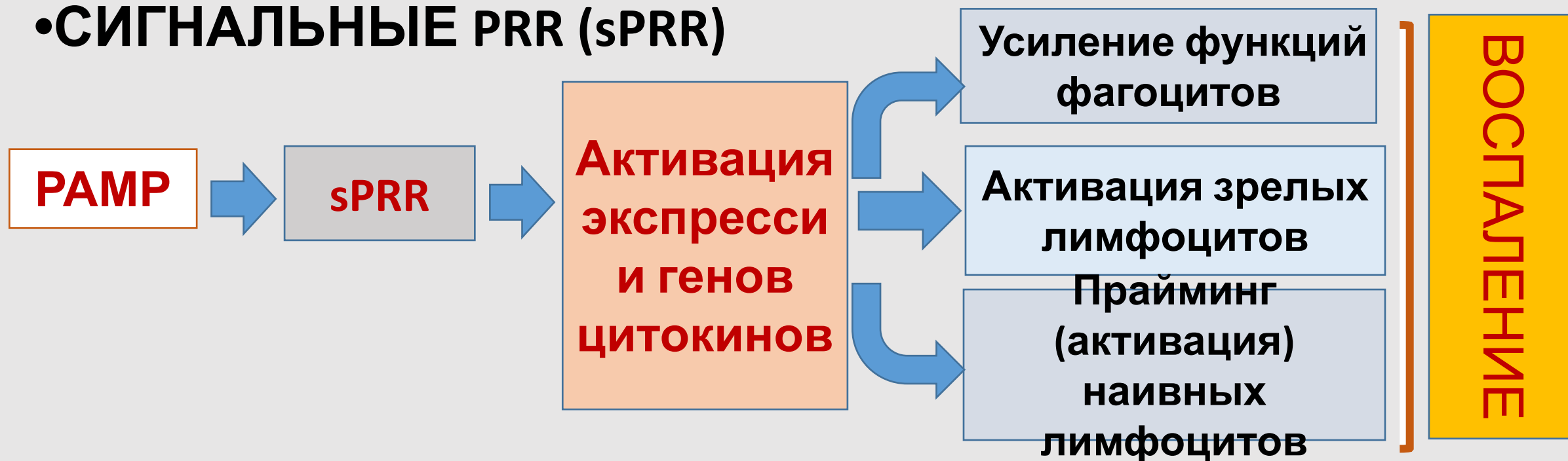


# РЕГУЛЯЦИЯ ИММУНИТЕТА ЧЕРЕЗ СИГНАЛЬНЫЕ PRR

## • ЭНДОЦИТОЗНЫЕ PRR (enPRR)



## • СИГНАЛЬНЫЕ PRR (sPRR)



# Scavenger рецепторы

Стрессорные молекулы – образы опасности **DAMP**

(Danger-associated molecular patterns)

□ собственные молекулы организма, экспрессируемые на мембране при клеточном стрессе и сигнализирующие преимущественно об опасности эндогенного происхождения (повреждающее действие: температурное, лучевое, инфекционное и.т.д.)

Реагируют на **алармины** (белки теплового шока -HSP, белки образующиеся при некрозе клеток-HMGB1, мочевая кислота образующаяся при некротической гибели клеток, дефензины, кателицидины, тимозины и.т.д)



**усиление хемотаксиса, активация фагоцитов, ускорение созревания дендритных клеток , продукции цитокинов**

**НГ**

**главные клетки  
врожденного  
иммунитета-  
ФАГОЦИТЫ-**

**МОН/МФ**

**микрофагоциты**

**макрофагоциты**



Лейшмании в макрофаге

**Фагоцитоз- особый процесс поглощения клеткой ,крупных  
макромолекулярных комплексов или корпускулярных структур.**

# ФАГОЦИТОЗ

–комплекс клеточных событий, в основе которых лежит распознавание, поглощение и элиминация из организма корпускулярных частиц, размером  $> 0,5$  мкм

- первая линия в защите от патогенных м/о
- составная часть воспаления, как защитной реакции организма

поглощение бактерий является защитной реакцией, направленной на элиминацию возбудителя

может быть:

**завершенным-**  
заканчивается  
разрушением  
микроба

**Незавершенным**

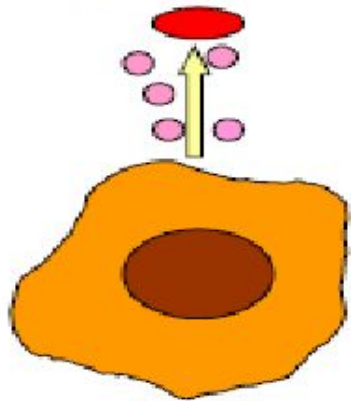
когда м/о проявляют  
устойчивость к  
лизосомальным ферментам  
и размножаются внутри  
клетки



**И.И. Мечников**  
Фагоцитарная теория  
иммунитета

# СТАДИИ ФАГОЦИТОЗА

1. Приближение (хемотаксис)



2. Адгезия



3. Активация мембраны



4. Погружение



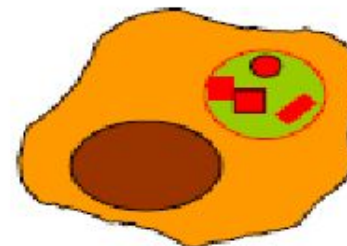
5. Образование фагосомы



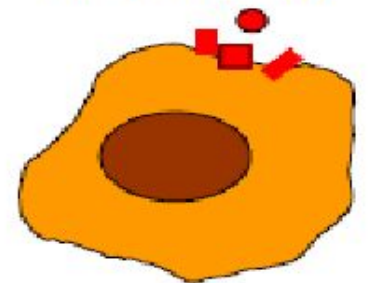
6. Слияние фагосомы с гранулами



7. Киллинг и переваривание



8. Экзоцитоз



# Нейтрофильные гранулоциты

Клетки d=9-12 мкм	Развитие в КМ	Циркуляция в ПК	Пребывание в тканях
Нейтрофилы	18-20 сут	7-10 час	3-5 сут

Составляют 35-75% (2/3) от общего числа лейкоцитов, имеют сегментированное ядро 3-5 сегментов, гранулы в цитоплазме



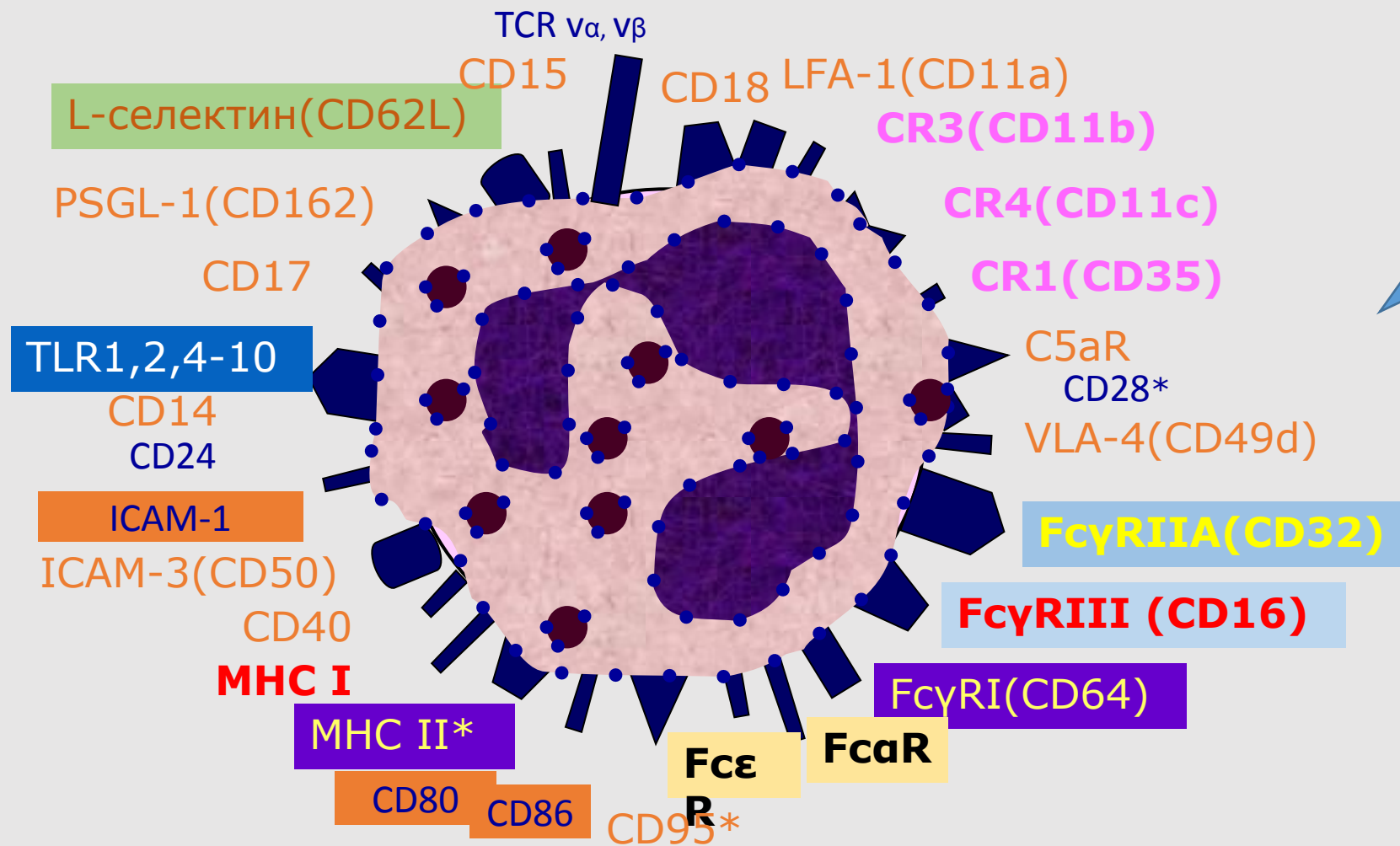
Первыми (в течении 30 мин ) приходят в очаг воспаления, где проявляют разные виды эффекторной активности: **фагоцитоз, интрацеллюлярный киллинг, воспаление и повреждение тканей**

- захватывают и поглощают чужеродные объекты
- реализуют комплекс бактерицидных эффектов
- продуцируют хемотаксины и медиаторы, регулирующие активность других клеток

**основная функция НГ-защита организма от бактериальных инфекций**

# РЕЦЕПТОРЫ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ

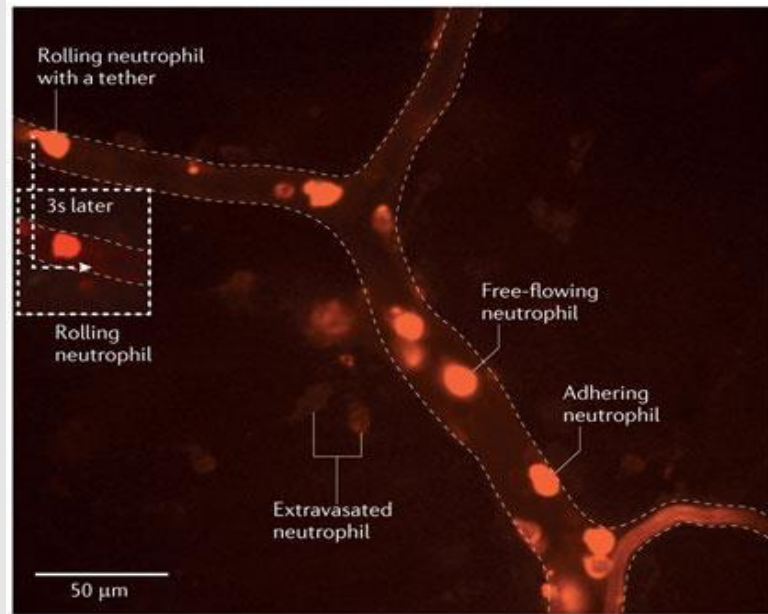
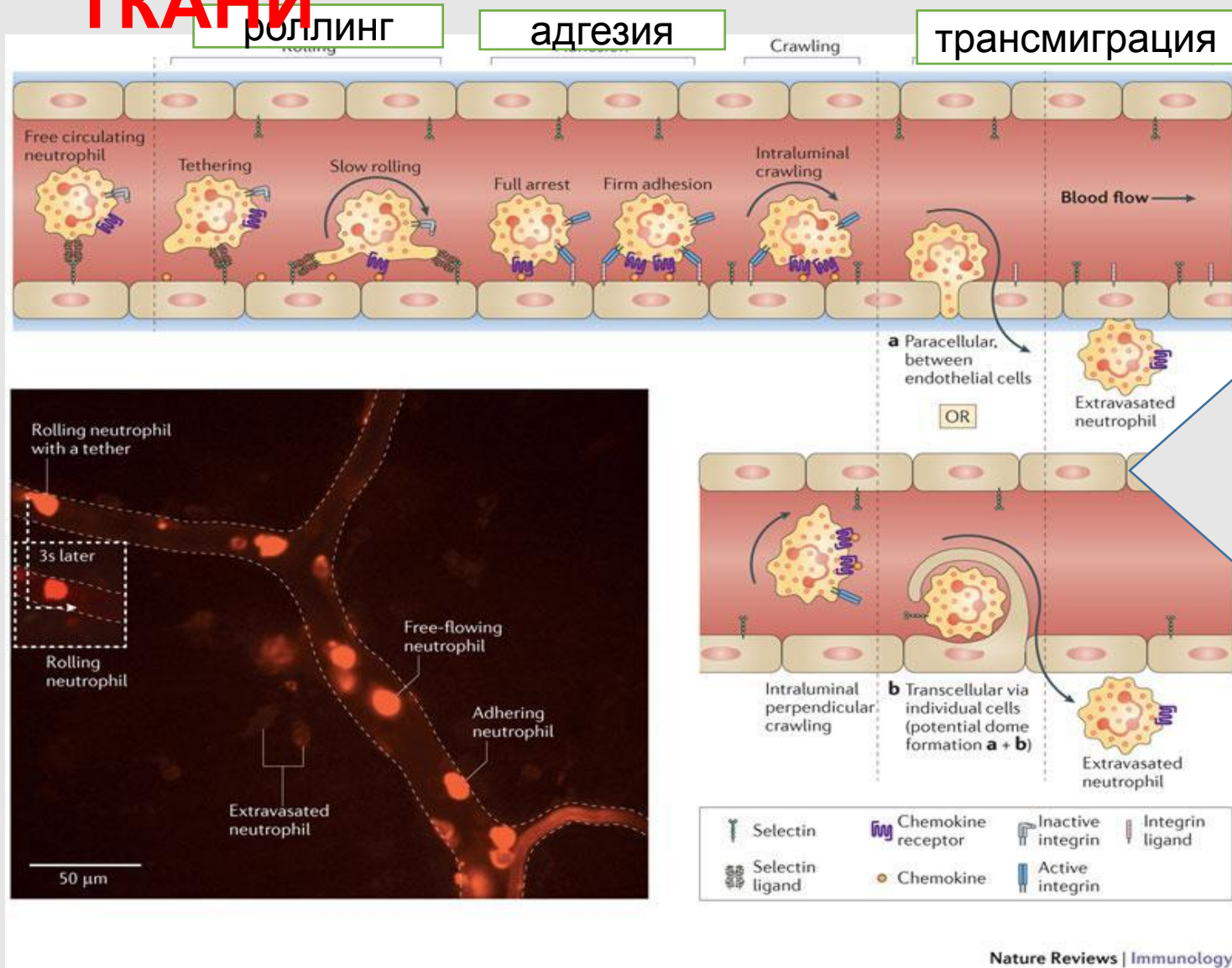
\*- активированный НГ



Более 100  
рецепторов

многочисленные рецепторы к цитокинам (IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-15, IL17, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , G-CSF, GM-CSF и др.), гормонам, нейропептидам, гистамину, кининам и проч.

# ДВИЖЕНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ В ТКАНИ



Учатвуют НГ и клетки сосудистого эндотелия:

- РОЛЛИНГ НГ** маргинального пула посредством –L селектинов
- При развитии местной воспалительной реакции активация НГ и эндотелия => экспрессия  $\beta 2$ -интегринов (LFA1(CD11a\CD18), CR3, CR4, ICAM-1, ICAM-2 – **АДГЕЗИЯ**)
- ДИАПЕДЕЗ** (трансмиграция) адгезивные молекулы LFA-1, JAM-1
- ХЕМОТАКСИС** под действием хемотаксинов: C5a, ИЛ-8, N-формилметионилпептидаза,



# Распознавание чужеродных объектов НГ

- основано на рецепторном взаимодействии фагоцита и бактериальной клетки
- С этой целью используются - **опсоины**

**Опсоины-собственные продукты макроорганизма выступающие посредниками между рецепторами фагоцитирующих клеток и структурами бактерий**

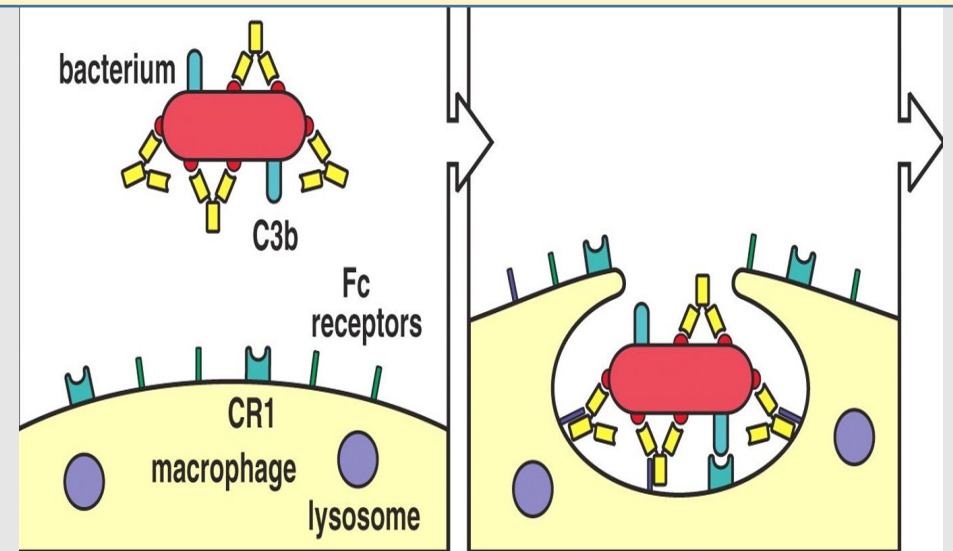
## Наиболее важные опсоины:

- **C3b**- НГ имеет 3 типа рецепторов CR1, CR3, CR4
- **IgG**- Fc $\gamma$ R (I, II, III)

## Другие опсоины:

- С-реактивный белок, LPS-связывающий протеин и.т.д

Обсонизация- это обволакивание частицы молекулами, которые облегчают ее распознавание



# Поглощение и уничтожение

## микробов

- Взаимодействие НГ с опсонизируемой частицей инициирует процесс поглощения ее внутрь клетки
- Процесс поглощения занимает 2 минуты
- НГ обладает самым мощным литическим потенциалом среди всех

## клеток организма

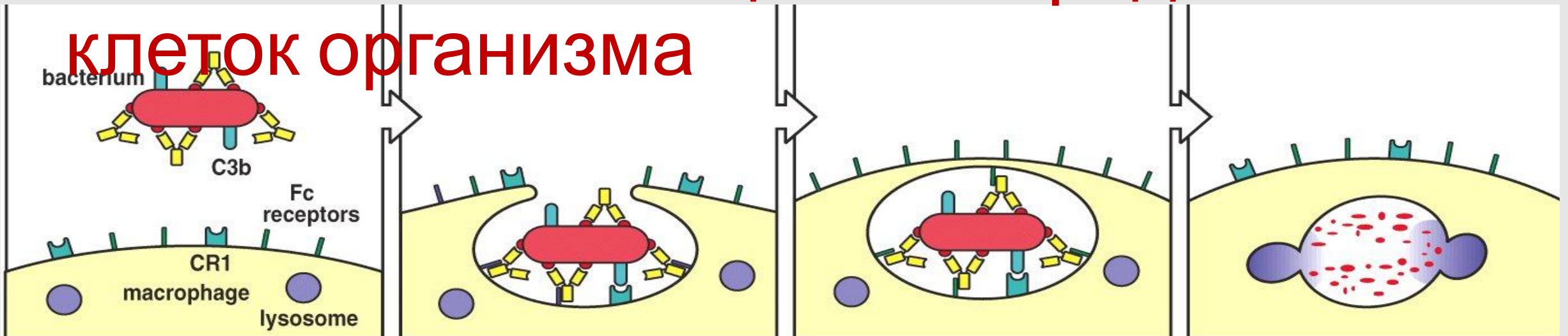
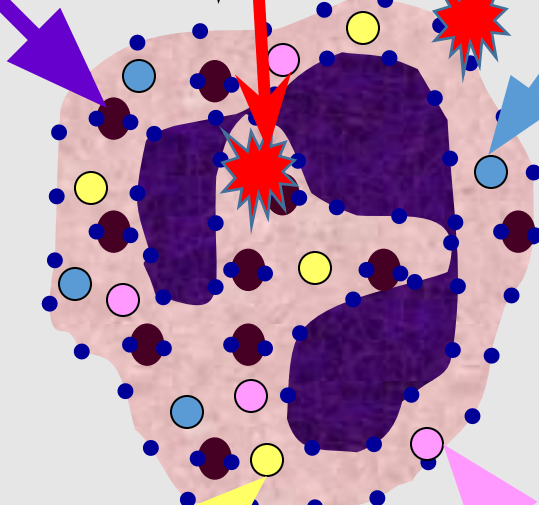


Figure 9-32 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Медленная фаза  
бактериолиза

Азурофильные гранулы (первичные)  
Миелопероксидаза  
Дефенсины  
Нейтральные протеазы  
Катепсин G, эластаза, протеиназа 3  
Лизоцим  
Азурицидин  
Белок повышающий проницаемость мембран бактерий



Специфические гранулы (вторичные)  
Лактоферин  
Лизоцим  
Цитохром b558  
NADPH-оксидаза  
Коллагеназа  
Кателицидин  
Липокартин  
фосфолипаза  
CD11b/CD18  
fMLP-R

Быстрая фаза  
бактериолиза

Обеспечение  
миграции

Желатиновые гранулы  
CD11b/CD18  
Цитохром b558  
Желатиназа  
Лизоцим  
Ацетилтрансфераза

Секреторные везикулы  
CD11/Cd18  
Цитохром b558  
CR1  
Щелочная фосфатаза  
fMLP-R

Взаимодействие  
с  
микроокружением

# Механизмы разрушения чужеродных веществ

Кислородзависимый

Миелопероксидаза  
зависимый

миелопероксидаза,  
перекись водорода;  
Супероксид- анион;  
синглетный кислород и  
гидроксильные радикалы,  
атомарный хлор (Cl).

Миелопероксидаза  
независимый

Кислороднезависимый

гидролитические  
ферменты:  
протеиназы,  
катионные белки,  
лизоцим,  
Лактоферин  
(активно связывает  
железо,  
необходимое для  
размножения бактерий).

# Кислород независимые факторы защиты Естественные полипептидные антибиотики-

против Грамм(+), Грамм(-) бактерий, грибков и вирусов

Основа литической активности-способность формировать множественные ионные каналы.

**$\alpha$ -Дефензины (Катионные белки (КБ) )**- компонент первичных гранул НГ

известно 4 НГ-ННР-1,2,3,4) и 2 кишечных-НД-5,6)  $\alpha$ -дефензина, $\beta$ -дефензины- в эпителиальных клетках дыхательных путей

**Кателицидины (LL-37)**- в НГ- в специфических гранулах

**Бактерицидный протейн(ВРІ)-КБ**-в НГ и ЭОЗ-связывает LPS стенок бактерий вызывая летальное увеличение проницаемости мембран.

**Рекомбинантный ВРІ**-применяют в качестве эндотоксин-нейтрализующего фактора при лечении больных сепсисом вызванным Грамм (-) бактериями

# Кислород независимые факторы защиты

**Серпроцидины**-семейство сериновых нейтральных протеаз:

- **Эластаза**
- **Азуроцидин**- работает как **ВР1-бактерицидный протеин**
- **Протеиназа 3**
- **Катепсин G**-имеет самую высокую бактерицидную активность в группе

- **Катионные гликопротеины**-структурно имеют сходство с гранзимами **ЦТЛ**
- **Эластаза**-способна разрушать соединительную ткань, что обеспечивает движение НГ в тканях. **Негативная сторона**- при развитии системного воспаления-артриты, эмфизема
- **Протеиназа 3**- обладает широким спектром бактерицидной активности но на неё нарабатываются аутоантитела ANCA-C (anti –neutrophil cytoplasm antigen-C) при гранулематозе Вегенера. Как и эластаза участвует в патогенезе эмфиземы легких.

# Природные антибиотики-связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом

## Дефензины НГ

- индуцируют миграцию МОН, ДК, наивных  $T_{H0}(CD4+CD45RA+)$  и цитотоксических  $CD8+T_{H1}$
- усиливают гуморальный ответ на АГ

## Серпроцидины

- стимулируют секрецию ИЛ-8
- регулируют образование провоспалительных цитокинов ( $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-2$ ,  $IL-6$ )
- При высоких концентрациях ИЛ в зоне воспаления разрушают и блокируют соответствующие клеточные рецепторы

# Кислород независимые факторы защиты

**Лизоцим-**(азурофильные и специфические гранулы НГ)

- расщепляет пептидогликаны микробной клетки, хитиновый слой грибковых клеток, что приводит к повышению проницаемости мембраны и лизису

**присутствует в крови, в большом количестве в секретах (слюна, слезная жидкость)**

**Лактоферрин (Fe-связывающий белок)**-специфические гранулы НГ.

- ограничивает их доступность ионов Fe необходимых для жизни бактерий -бактериостатическое действие.

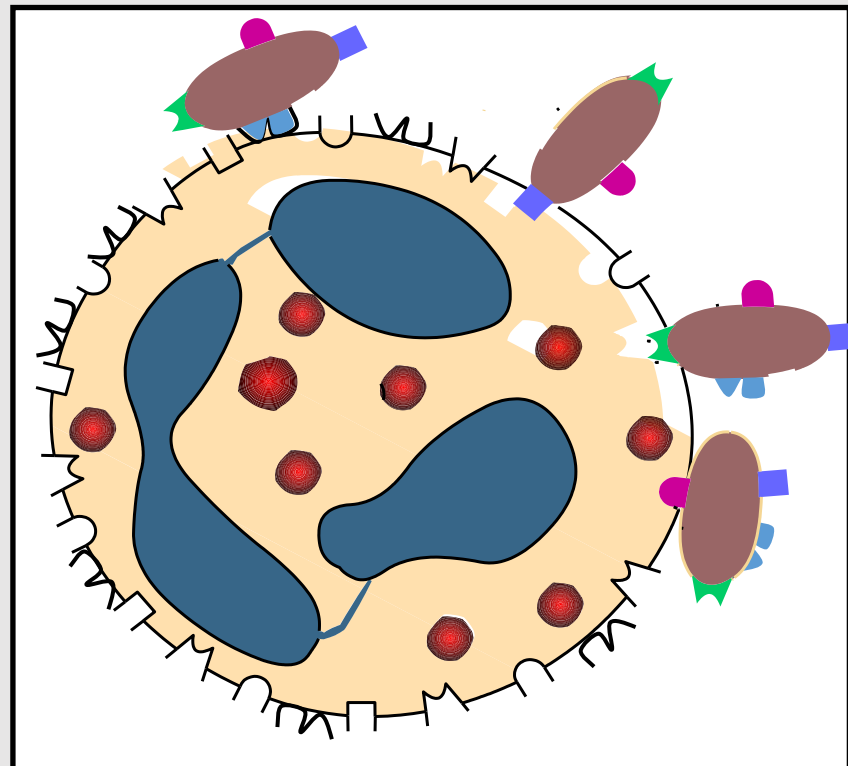
**Содержится в грудном молоке, слезной жидкости, слюне, кишечном тракте**

- **Витамин В12 связывающий протеин**- «конфискует» у бактерий цианкобаламин



# КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ-более эффективны

Запуск к через	U	ScavengerR
	□	IgG FcR
	W	CR
	∩	Toll-like R

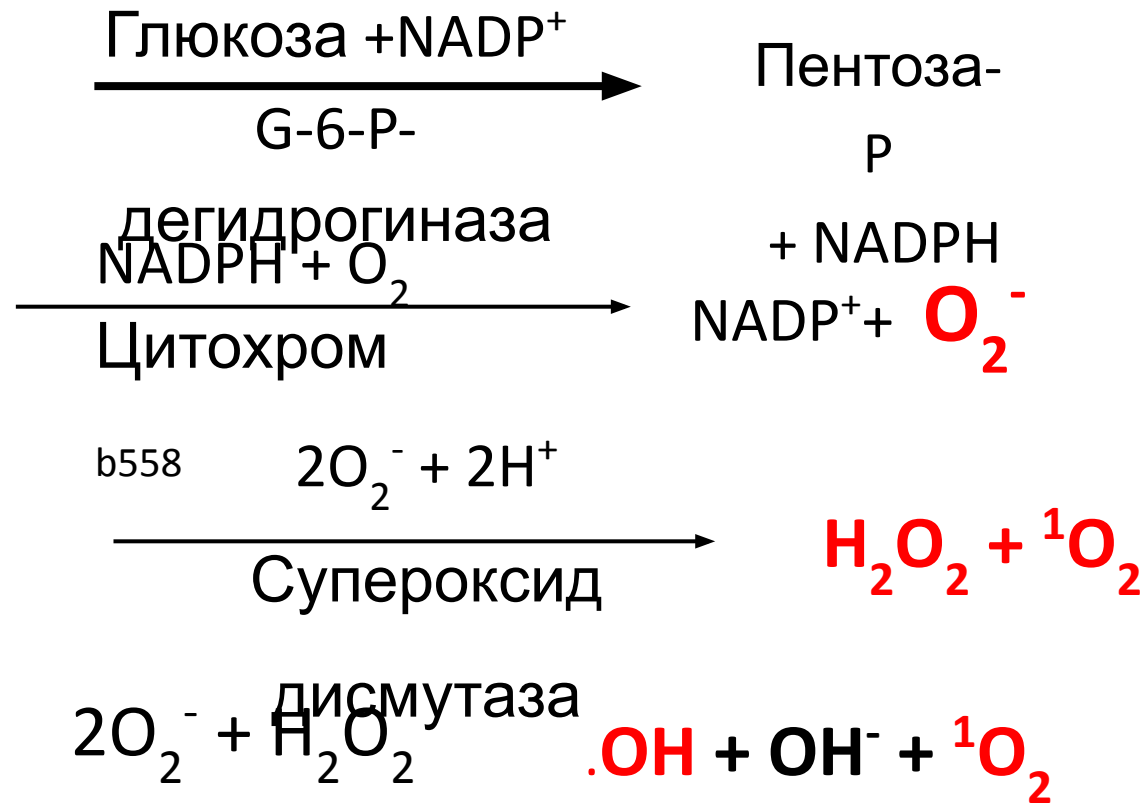
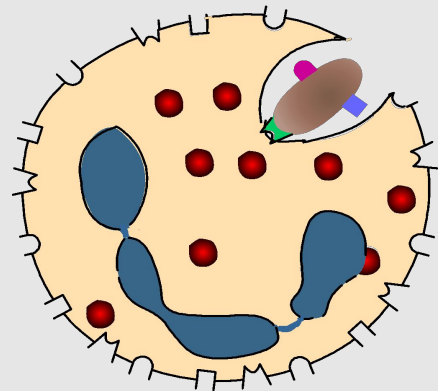
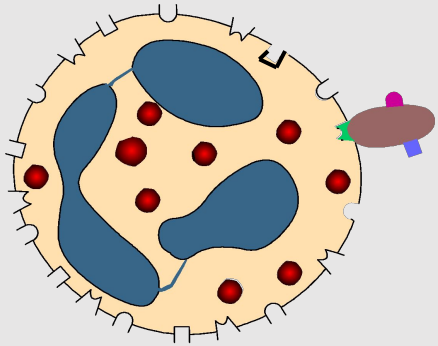


## Инициация фагоцитоза

- Поступающий в клетку  $O_2$  не используется для энергии
- расходуется на образование бактерицидных метаболитов
- скорость потребления  $O_2$  настолько высока, что процесс активации называют «респираторным взрывом»
- превращение  $O_2$  начинается с активации НАДФ-Н (NADPH) -источник этого комплекса-пентозный цикл углеводного обмена **характеризуется:**
  - увеличением продукции перекиси водорода, супероксидного аниона и синглетного кислорода

# Респираторный взрыв

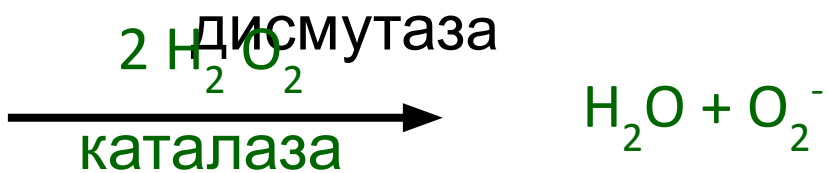
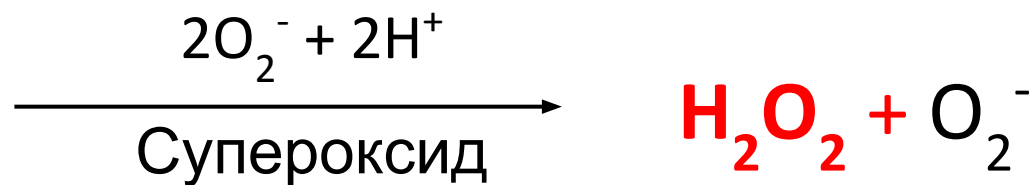
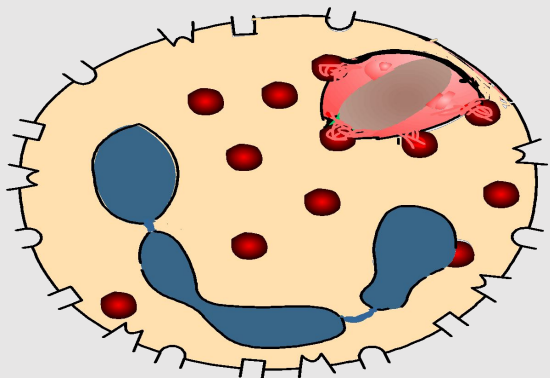
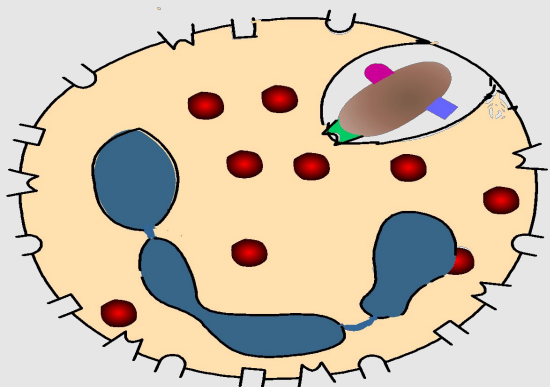
## Кислород-зависимая реакция-миелопероксидаза независимая



# Респираторный взрыв

Кислород-зависимая реакция с участием

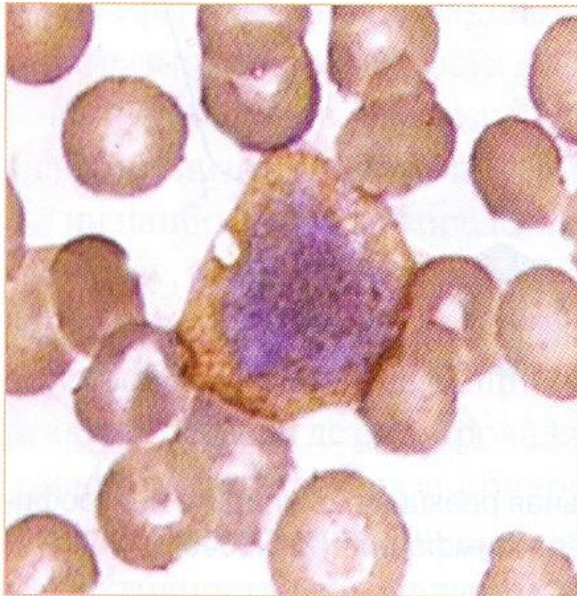
**Миелопероксидазы (МП)**-фермент азурофильных гранул, основная функция синтез высоко бактерицидных кислород-галогеновых производных



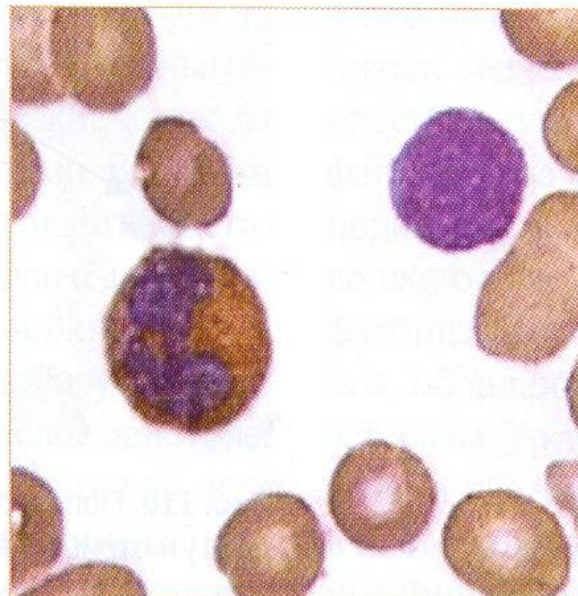
**НОСІ-  
гипохлорист  
ая кислота,  
Гипобромист  
ая Гипойодис  
тая  
кислоты**

# Цитохимические методы диагностики внутриклеточных ферментов клеток гранулоцитарного ряда

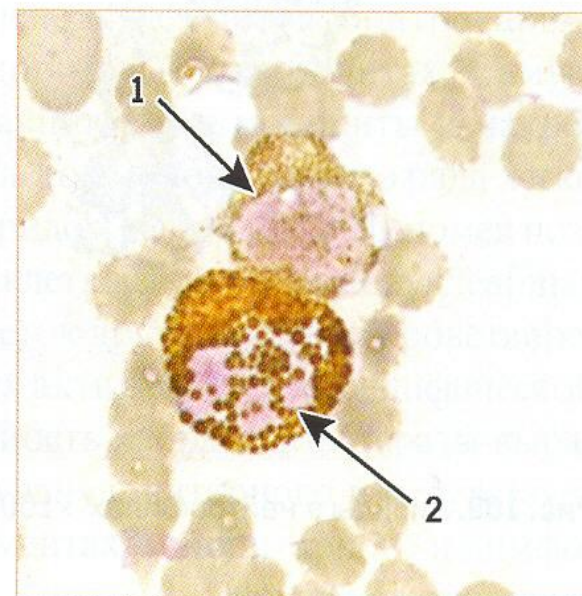
МПО



Положительная реакция  
на миелопероксидазу  
(миелоцит)



Положительная реакция  
на миелопероксидазу  
(нейтрофил)  
Отрицательная -  
(лимфоцит)



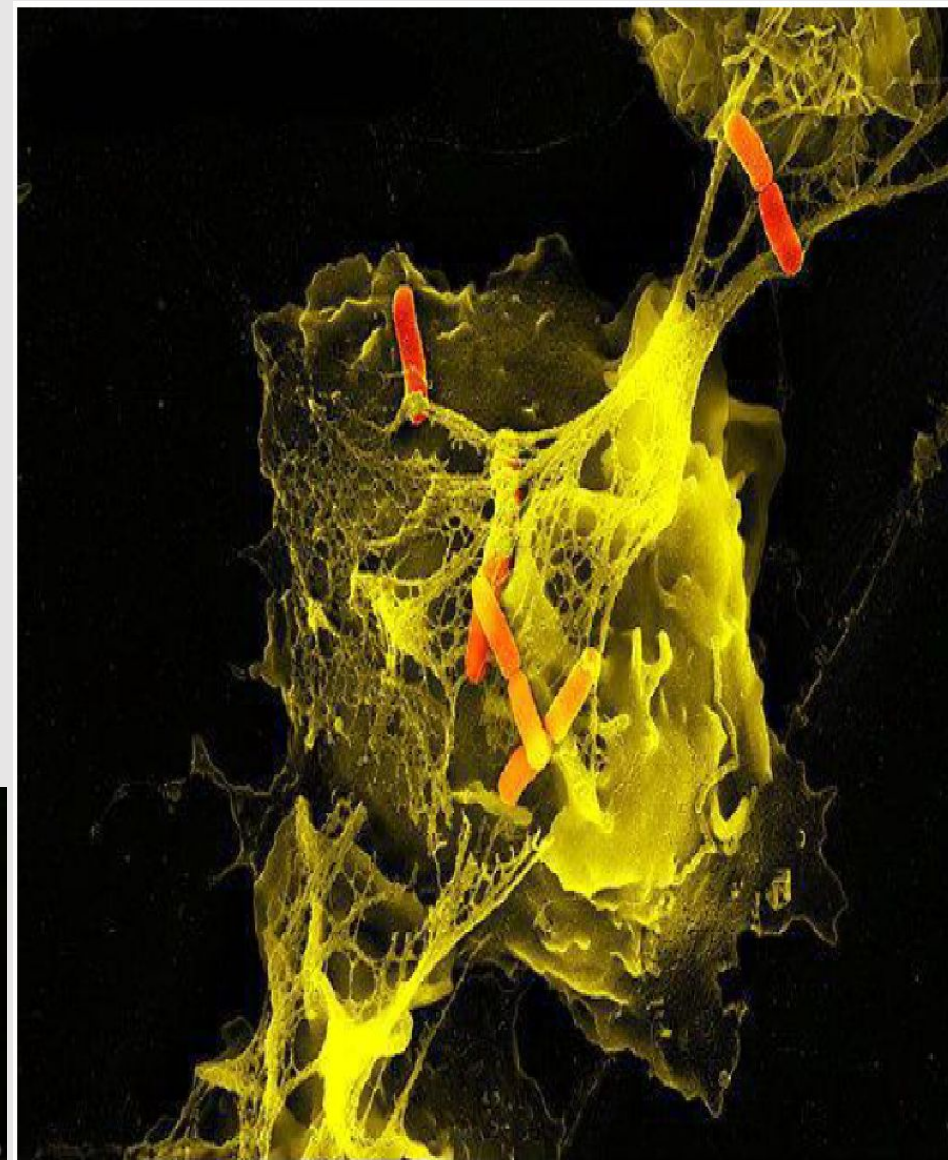
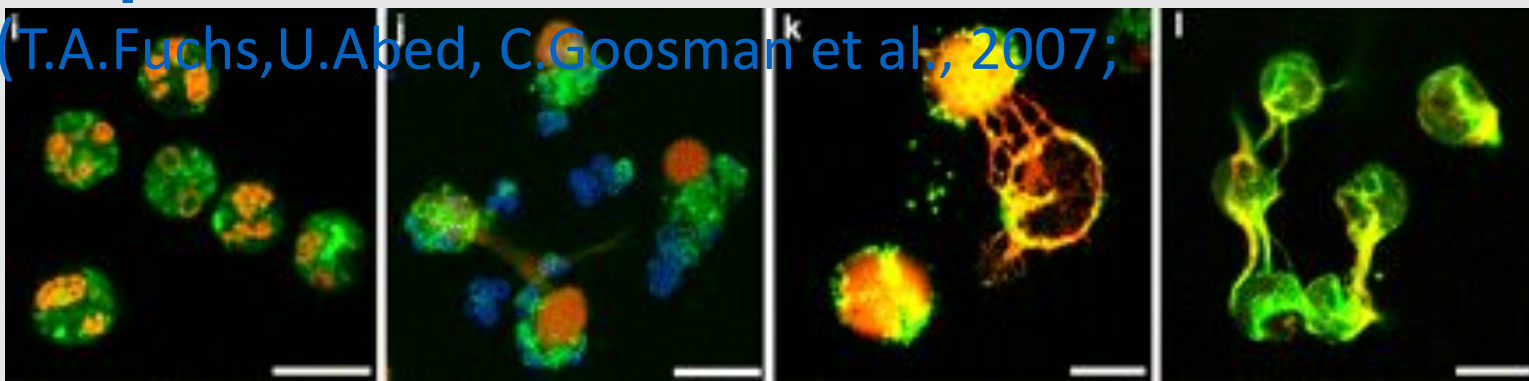
Положительная реакция  
на миелопероксидазу  
в нейтрофиле (1)  
Резко-положительная -  
в эозинофиле (2)

# Экстрацеллюлярные нейтрофильные сети (Neutrophil extracellular traps)

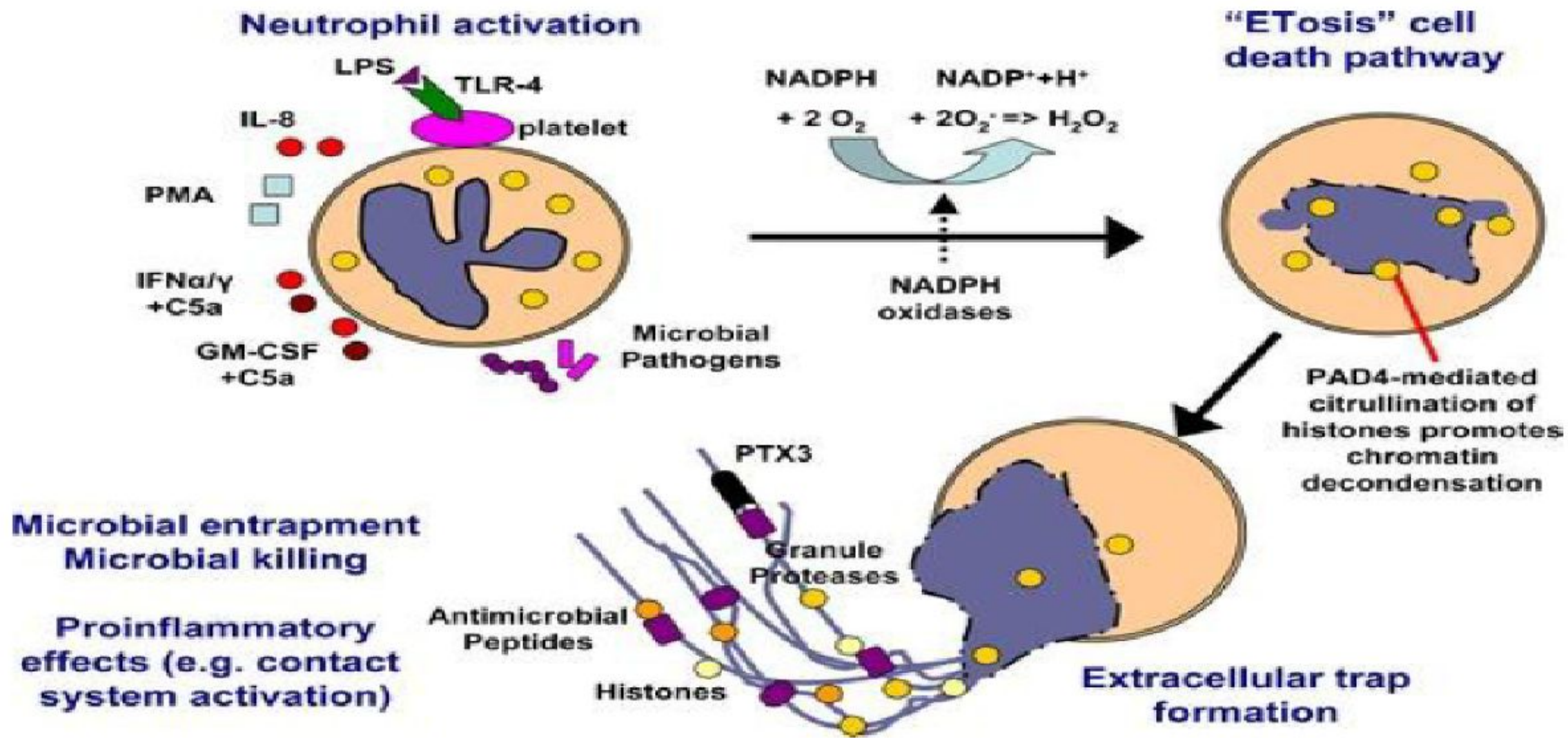
Активированные НГ экстрацеллюлярно выделяют белки гранул, ядерный (митохондриальный) хроматин (ДНК) и формируют **экстрацеллюлярные нити (сети) – ловушки (NET)**, способные связывать и убивать грамм(+) и грамм(-) бактерии, грибы, разрушать факторы их вирулентности.

При этом НГ погибают не через некроз или апоптоз, а “NETOSIS”

(T.A.Fuchs, U.Abed, C.Goosman et al., 2007;



# Особый вид внеклеточного киллинга нейтрофилами: NETS



## Дефекты в системе НГ

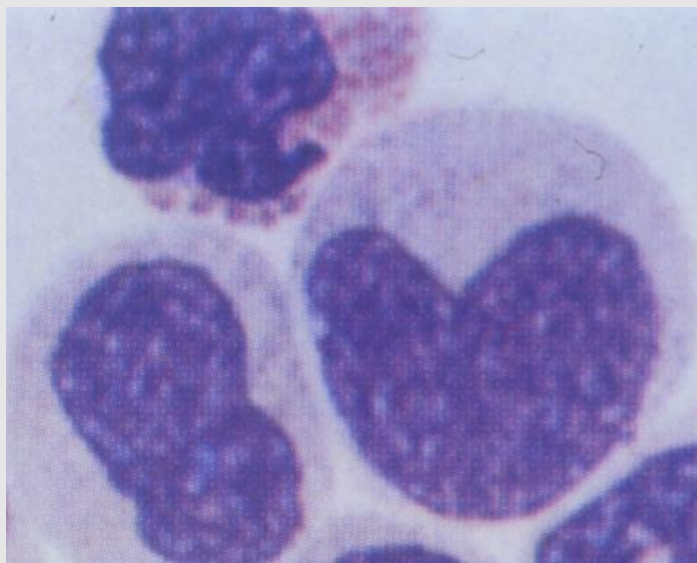
Изолированные  
и  
комбинированные  
повреждения  
функций НГ  
(60-80%)

- Аллергические заболевания
- Персистирующая ВБИ респираторного тракта
- Аутоиммунные процессы
- Гнойно-септические заболевания

- Нейтропении
- Депрессия фагоцитоза
- Депрессия микробицидности
- Извращенность ответа в нагрузочных тестах *in vitro*
- Дефекты рецепторной функции
  - Дефекты хемотаксиса
- Сочетание нейтропении и гранулоцитопатии

Нестерова И.В., 1995

# Макрофаги-ключевые клетки врожденного иммунитета



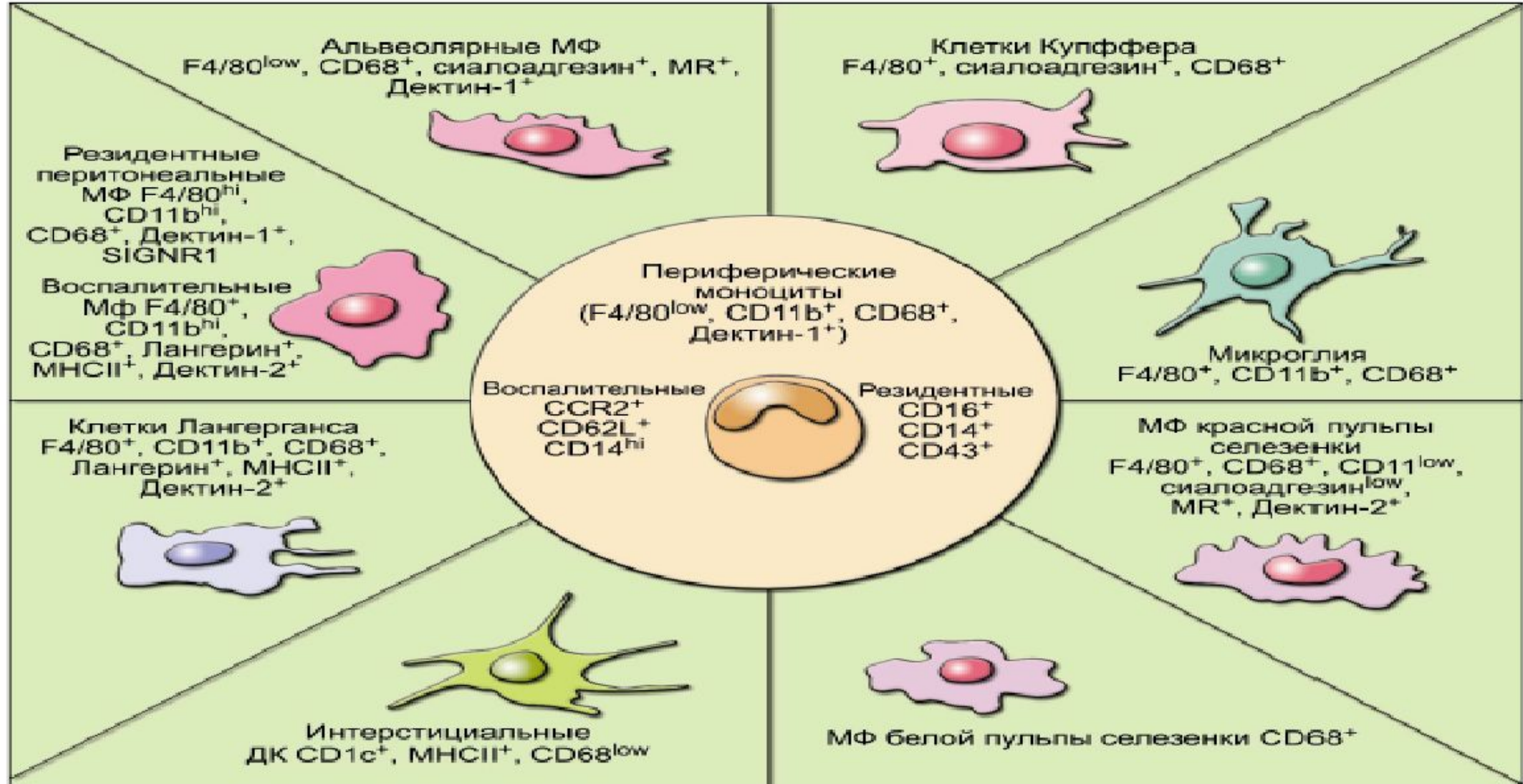
**МФ присутствуют во всех тканях организма**  
**МФ, ДК-имеют общего предшественника**

- Способны распознавать, поглощать и убивать инфицирующие агенты
- **Очищать организм от собственных продуктов распада и отмирающих клеток-основная функция**
- Регулировать процессы воспаления и регенерации
- МФ как АПК-способна индуцировать гуморальный ответ и цитотоксические реакции лимфоцитов
- Эта роль связующее звено между врожденным и приобретенным иммунитетом
- МФ являются древнейшими клетками иммунной системы

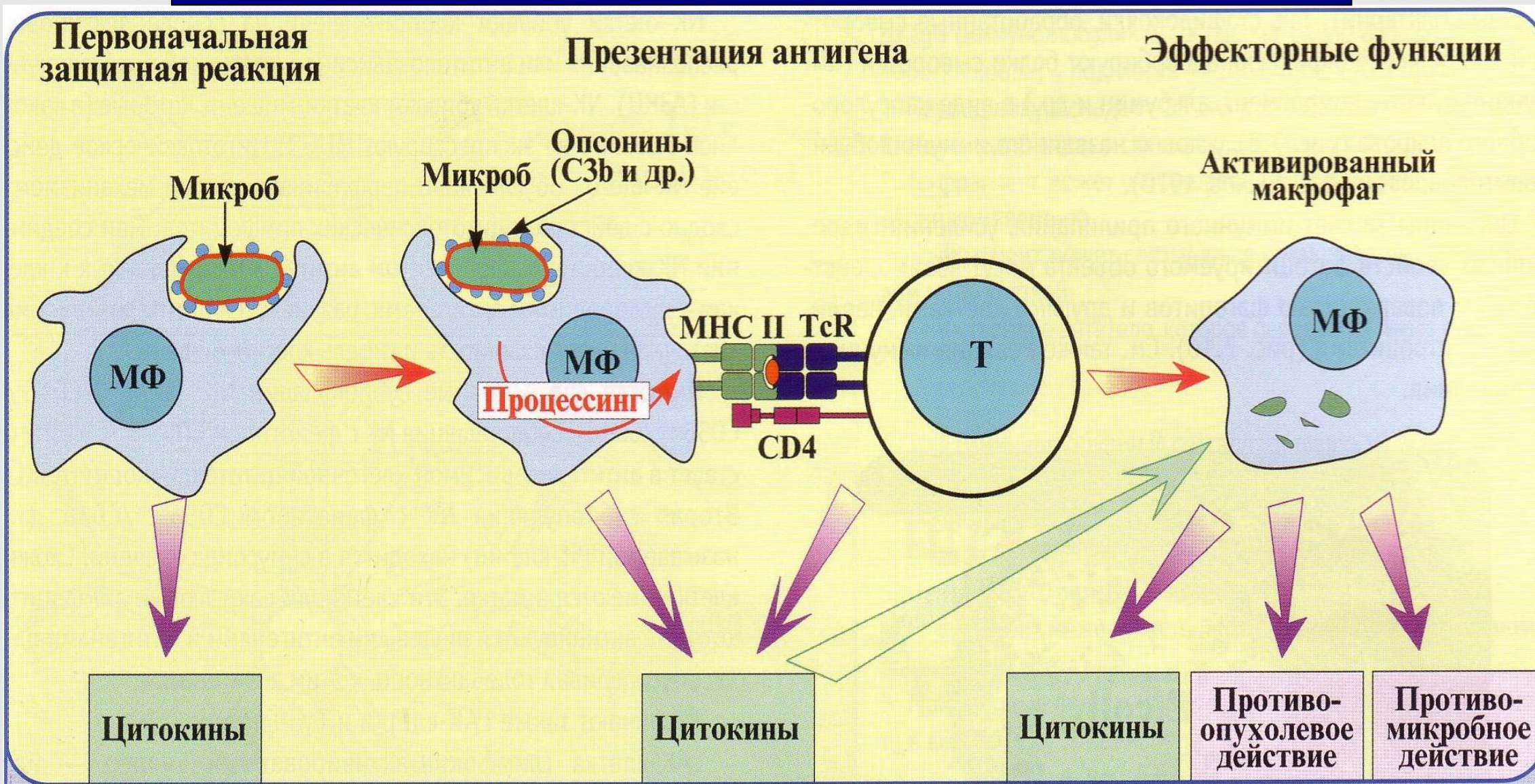
Клетки	Развитие в КМ	Циркуляция в крови	Пребывание в тканях
Моноциты-Мф	8–9 сут	1–2 сут	20–25 сут – месяцы/годы



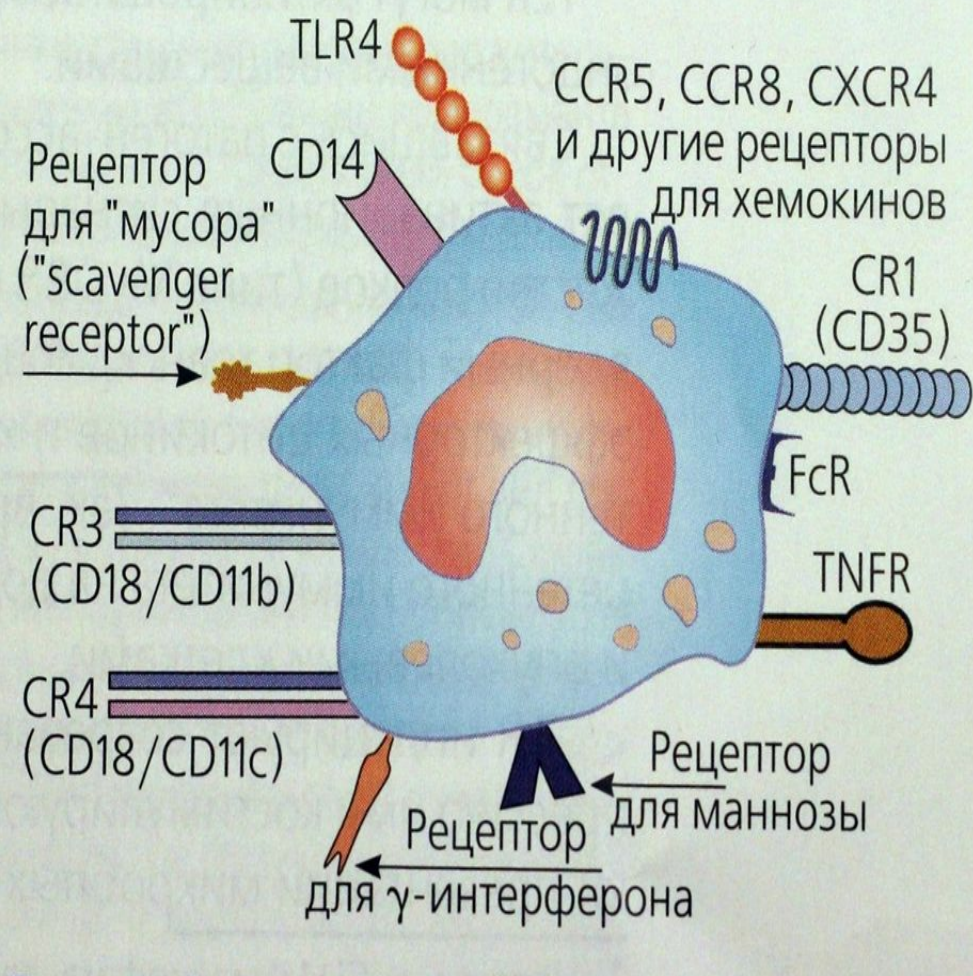
# РАЗНОВИДНОСТИ МОНОЦИТОВ И МАКРОФАГОВ



# Роль макрофага в иммунной системе:



# Основная функция МФ-очистение организма от умирающих клеток-имеет выраженный противовоспалительный характер



- **маркер CD14**
- scavenger рецепторы, Fc, манозо-связывающие рецепторы и.т.д -для распознавания «эндогенного» мусора
- фагоцитоз, интрацеллюлярный и экстрацеллюлярный киллинг, репарация тканей, представление АГ
- **Секреция цитокинов** и биологически активных веществ (более 40)

# Продукты секреции макрофагов

Группа факторов	Факторы	Условия секреции	Функциональная значимость
Белки матрикса	Фибронектин, тромбоспондин, протеогликаны	Спонтанно, усиливается при активации	Формирование межклеточного матрикса, межклеточные контакты
Интегрины	$\beta_1, \beta_2$	То же	Межклеточные контакты, движение и активация клеток
Компоненты комплемента	C1–C9, факторы В, D, I, H	<<	Эффекторные реакции иммунитета: бактериолиз, фагоцитоз
Факторы свертывания крови	Факторы V, VII, IX, X, протромбиназа	— << —	Свертывание крови, воспаление
Сывороточные белки (транспортные, ингибиторы и т.д.)	Трансферрин, авидин, $\alpha_2$ -макроглобулин, транскобаламин, ингибиторы протеаз и др.	— << —	Транспорт и метаболизм белков, воспаление и др.
Метаболиты арахидоновой кислоты	PGE2, LTB, LTC, TxA2, 5-ПETE, 15-HEETE	— << —	Регуляция воспаления, иммунного ответа, аллергии
Активные формы кислорода и азота	$O_2^{\cdot -}$ , $H_2O_2$ , $OH^{\cdot}$ , NO, $OO^{\cdot}NO$ и др.	При активации	Бактерицидное, туморицидное, цитотоксическое действие
Ферменты	Кислые гидролазы, нейтральные протеазы, мислопероксидаза, лизоцим и др.	При активации (лизоцим — спонтанно)	То же
Цитокины	IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, IFN $\alpha$ , GM-CSF, G-CSF, M-CSF и др.	В основном при активации	Обеспечение воспалительного и иммунного процессов, гемопоэза
Гормоны, нейропептиды	Соматотропный гормон, адренокортикотропный, $\beta$ -эндорфины	То же	Регуляция различных процессов, в том числе воспалительного и иммунного

# Различают МФ-резидентные и воспалительные

- **Резидентные** возникают при «плановой» миграции в ткани без воспаления
- **Воспалительные** - в процессе экстренной миграции в очаг

характеристики

Показатель	Резидентные макрофаги	Воспалительные макрофаги
Направление миграции	В нормальные ткани	В воспалительные ткани
Хемокиновые рецепторы	CCR5, CXCR4, CX <sub>3</sub> CR1	CCR1, CCR2, CCR4, CCR7, CXCR1, CXCR2, CXCR4, CX <sub>3</sub> CR1
Fcγ-рецепторы	CD16 <sup>+</sup> CD32 <sup>+</sup> CD64 <sup>±</sup>	CD16 <sup>-</sup> CD32 <sup>++</sup> CD64 <sup>+</sup>
Экспрессия CD14	CD14 <sup>+</sup>	CD14 <sup>+++</sup>
Экспрессия CD62L	CD62L <sup>-</sup>	CD62L <sup>++</sup>
Срок жизни	Годы	Недели
Функция	Тканевой гомеостаз, клиренс апоптотических клеток	Развитие воспаления, защита от патогенов, заживление ран

Примечание. <sup>-</sup> — нет экспрессии; <sup>+</sup> — слабая экспрессия; <sup>++</sup> — сильная экспрессия; <sup>+++</sup> — очень сильная экспрессия

# Миграционная и хемотаксическая функция МФ такая же как у НГ

хемоаттрактанты

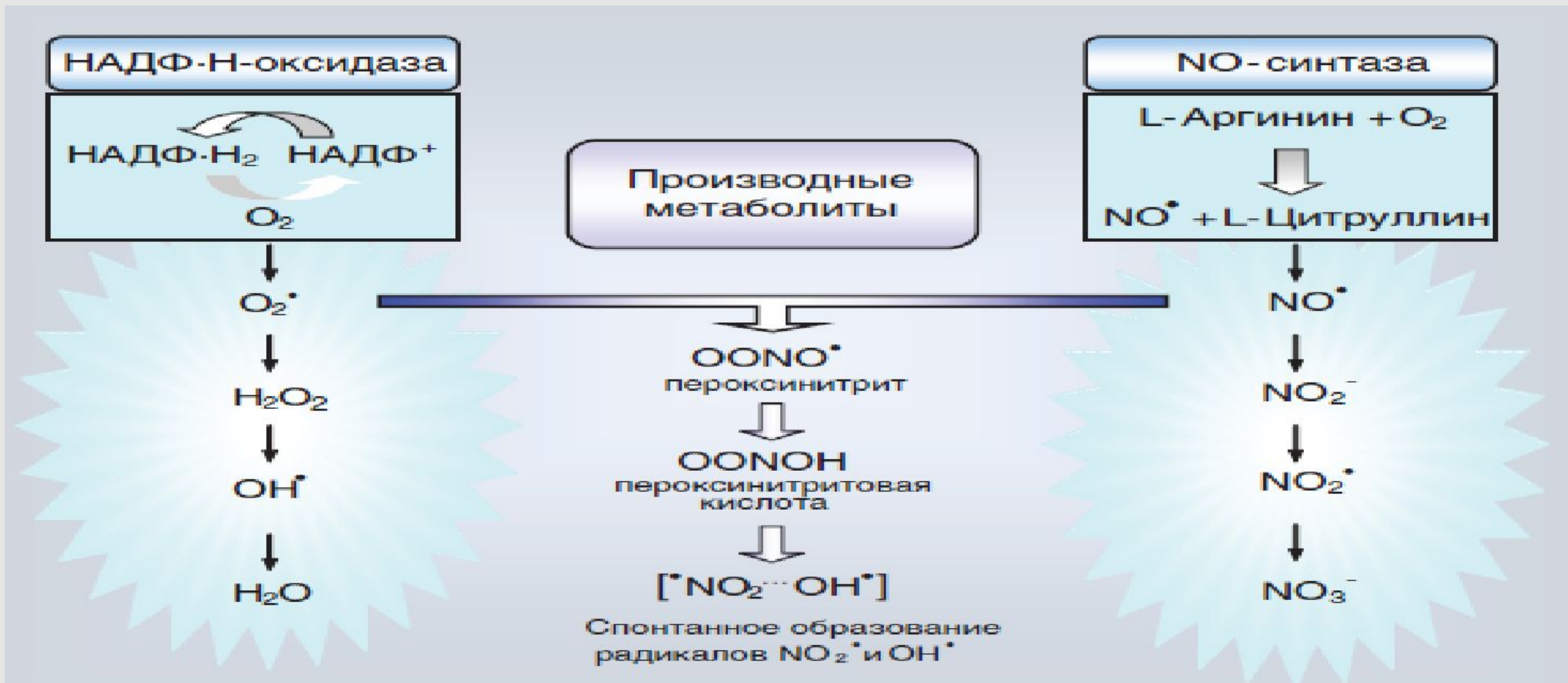
фрагменты системы комплемента, глобулины сыворотки крови,  
лимфокины, продукты деградации фибрина, коллагена и различных клеток  
Большое количество рецепторов к хемокинам

## Бактерицидные факторы МФ-менее разнообразны ,чем

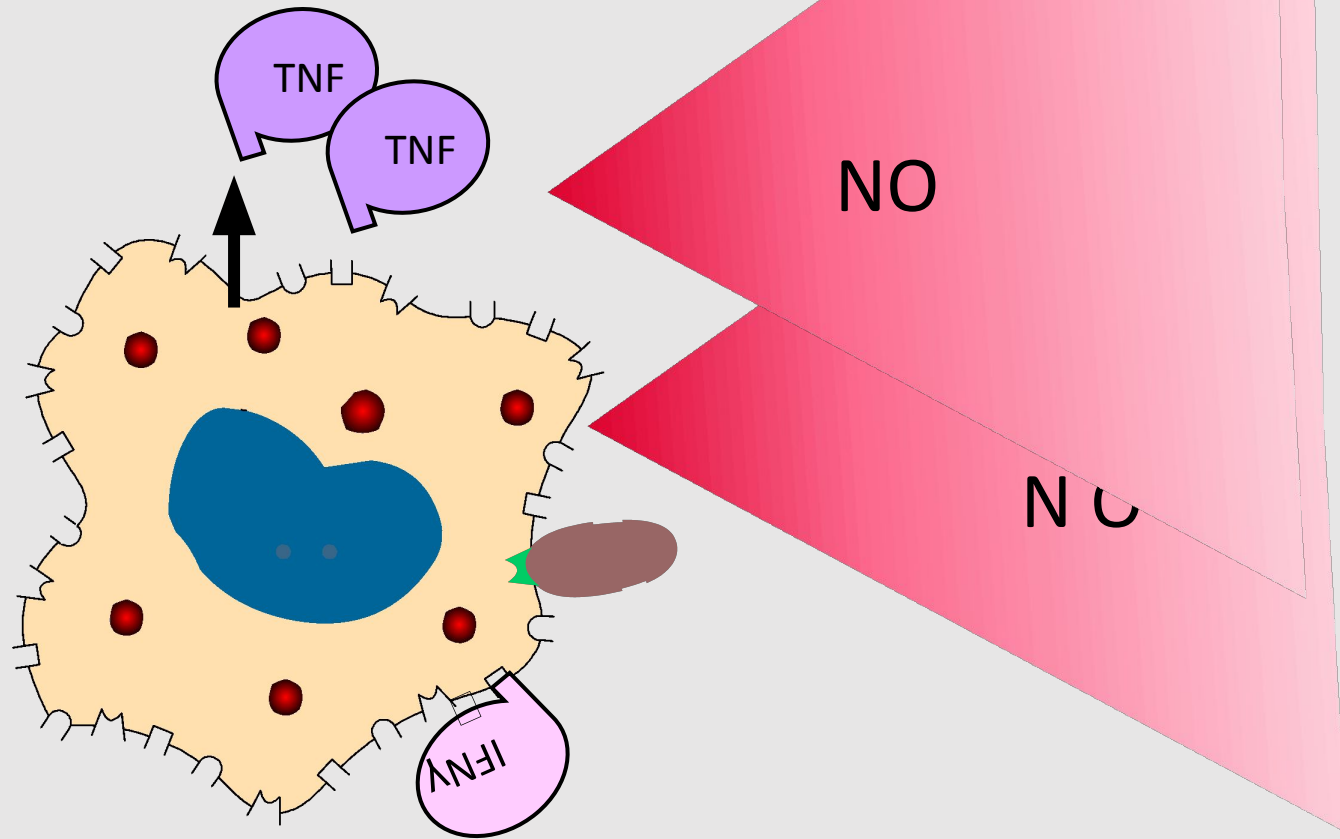
... НГ

Группа факторов или воздействии	Факторы
Закисление (рН 4,5–5,0)	Результат активности V-АТФазы
Активные формы кислорода	*O <sub>2</sub> <sup>-</sup> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , *OH, OH <sup>-</sup> , OCl <sup>-</sup> , <sup>1</sup> O <sub>2</sub> , O <sub>3</sub>
Активные формы азота	NO, OO*NO <sup>+</sup> и т.д.
Катионные белки	Серпроцидины (катепсин G, эластаза, азурацидин и протеиназа-3), лизоцим, лактоферрин, ВР1-белки
Кислые гидролазы	Миелопероксидаза, 5'-нуклеотидаза, β-арилсульфатаза, β-глюкуронидаза, кислая глицерофосфатаза и т.д.
Бактерицидные пептиды	Дефензины α и β, кателицидины

# Способность одновременно производить реактогенные метаболиты азота и кислорода существенно повышают бактерицидный потенциал МФ



# NO зависимый киллинг

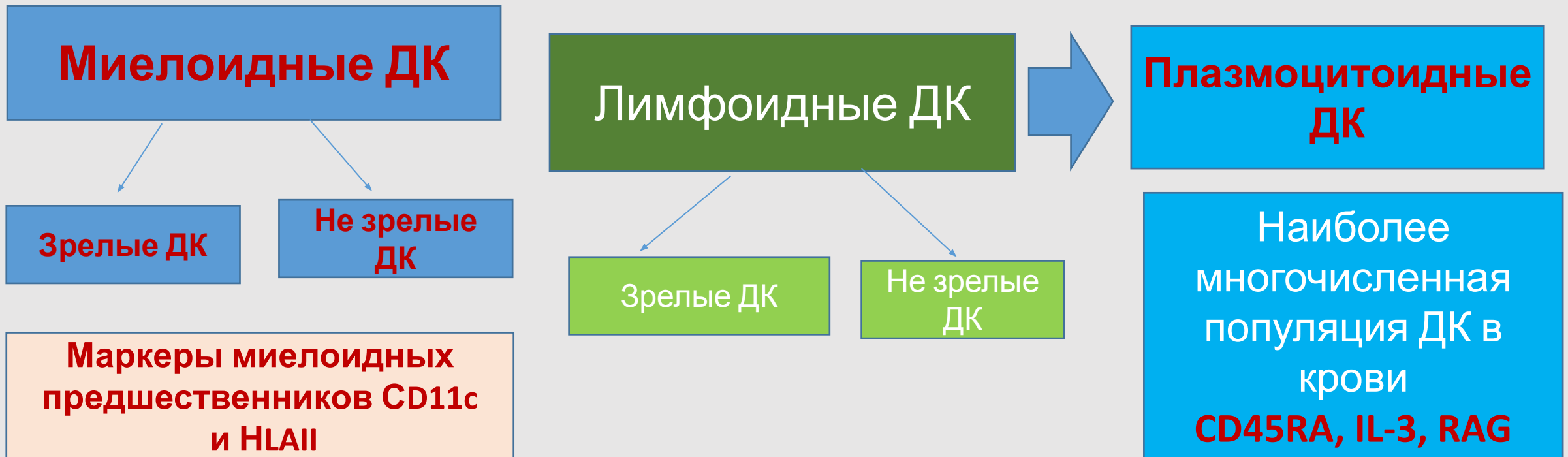


Обладают микробицидной активностью:  
NO  
пероксинитрит (OONO $\cdot$ )  
(взаимодействие NO с супероксидным радикалом)  
NO $_2^-$ , OH $^+$

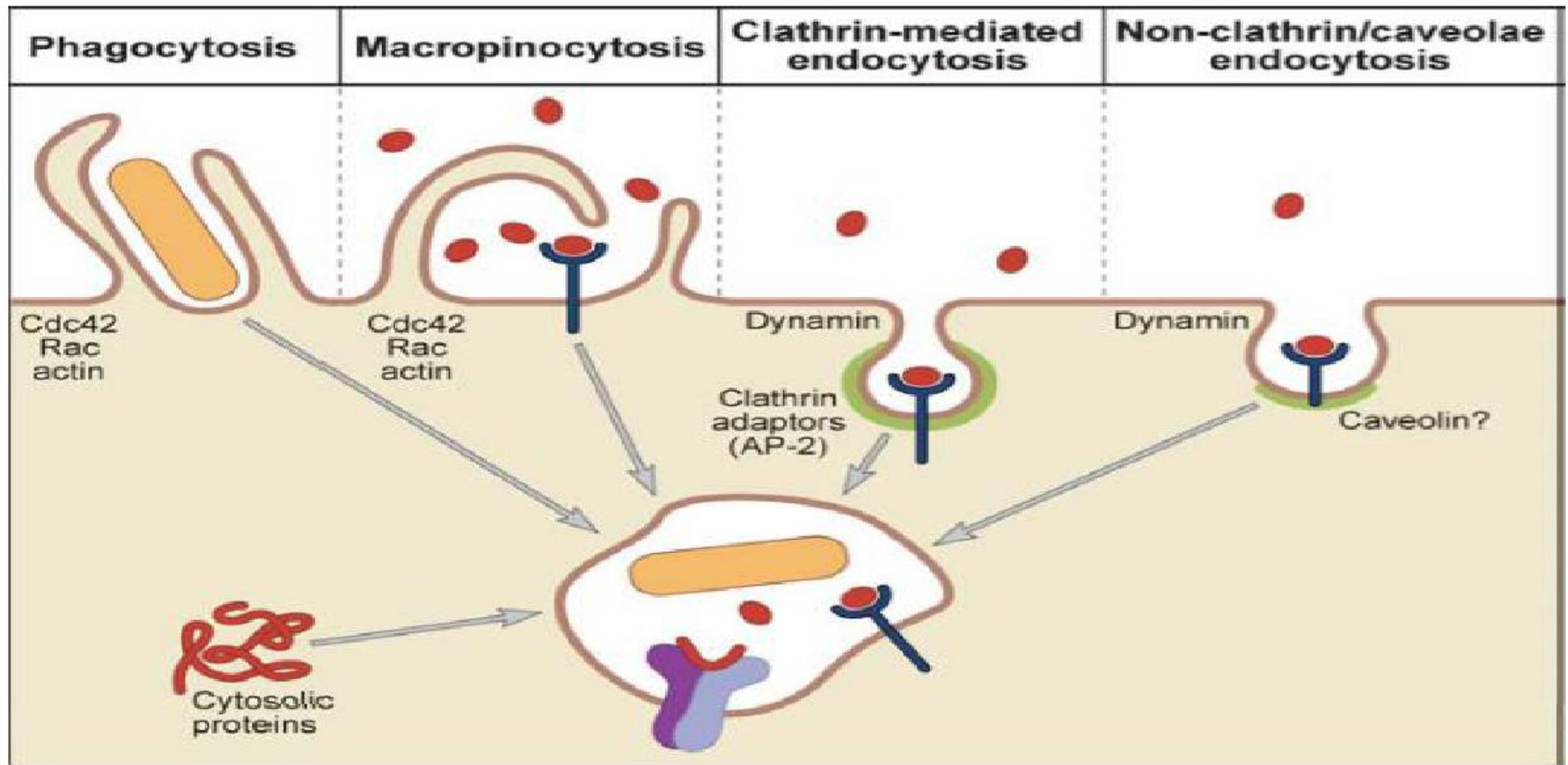


# Дендритные клетки-профессиональные АПК

- Превосходят МФ по экспрессии HLA II класса
- Имеют костномозговое происхождение
- В периферической крови ДК на промежуточной стадии, затем мигрируют в ткани
- Дк - может иметь как миелоидное так и лимфоидное происхождение



# Типы эндоцитоза, участвующие в захвате антигена антигенпрезентирующими клетками



# ЭОЗИНОФИЛЫ, ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ, БАЗОФИЛЫ

- Основные эффекторы антипаразитарного иммунитета и аллергических реакций-открыл Пауль Эрлих

Их объединяет:

□ наличие гранул

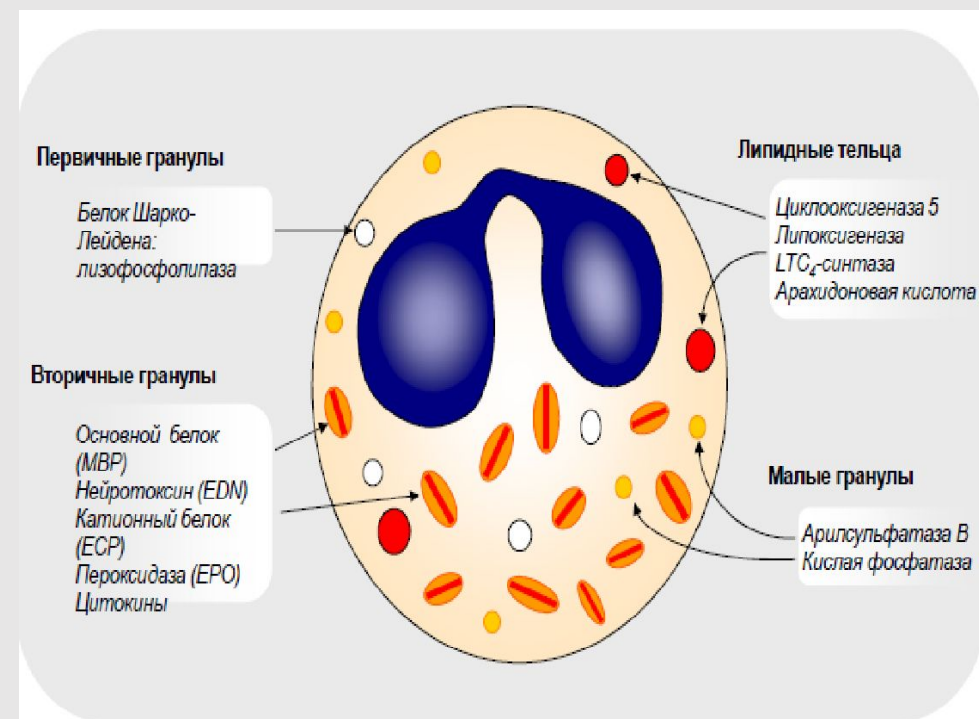
□ способность к **экзоцитозу** (выбросу содержимого гранул наружу)

Данная способность позволяет:

- оказывать токсическое действие на объекты **превосходящие** их по размеру
- повреждающе воздействовать на собственные секреторные, мышечные, сосудистые и нервные клетки

# СОДЕРЖИМОЕ И ФУНКЦИЯ ГРАНУЛ ЭОЗИНОФИЛОВ

Тип гранул	Содержимое гранул	Роль в фагоцитозе
Специфические (вторичные)	Главный основной белок МВР), катионный белок (ЕСР), пероксидаза (ЕРО), нейротоксин (EDN), коллагеназа, миелопероксидаза, цитокины	Внеклеточный цитолиз
Мелкие	Кислая фосфатаза, арилсульфатаза, пероксидаза	Бактерицидность
Первичные	Лизофосфолипаза (в кристаллах Шарко-Лейдена)	Липидный метаболизм
Липидные тельца	Арахидоновая кислота, липоксигеназа, циклоксигеназа	Выработка эйкозаноидов

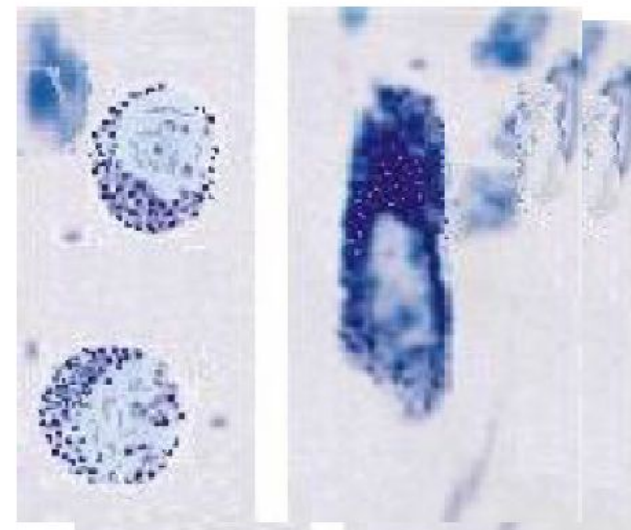
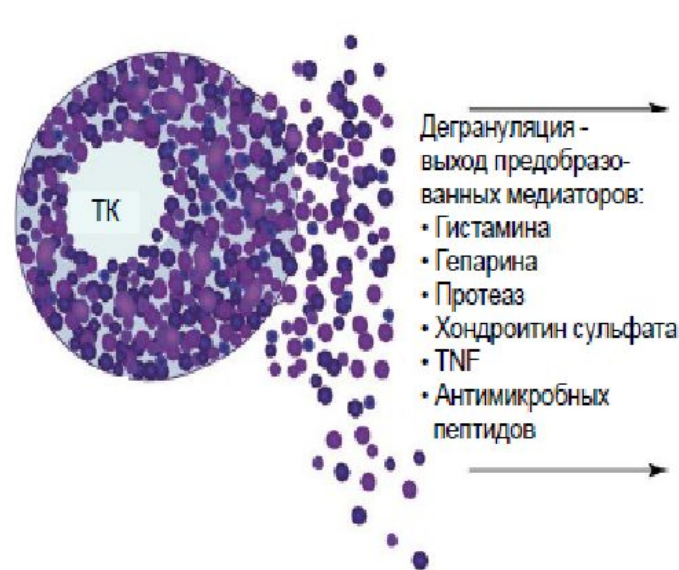


# ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ И

## БАЗОФИЛЫ

- **БАЗОФИЛЫ** миелоидный предшественник локализируются: в подслизистом слое слизистых оболочек, соединительнотканном слое кожи, в серозных оболочках, селезенке, Периваскулярное соединительной ткани. Два типа ТК: **мукозные** (тип t, тимус-зависимый), и **серозные** (тип ct)

## ГРАНУЛЫ БАЗОФИЛОВ И ТУЧНЫХ КЛЕТОК



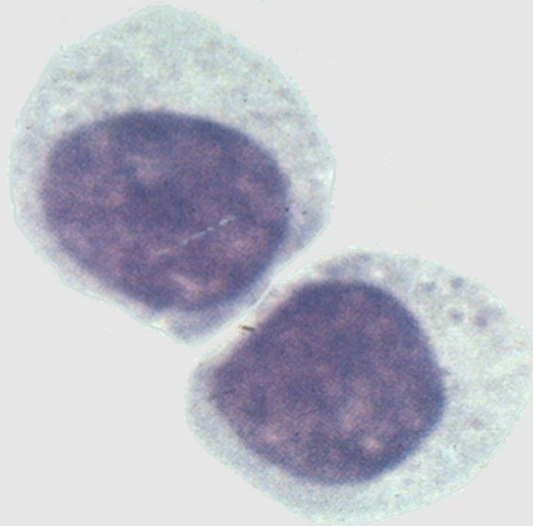
Базофилы крови (слева) и тканевая тучная клетка (справа). Оба вида клеток содержат большое количество базофильных гранул. Тучная клетка имеет большие (20 мкм) по сравнению с базофилами (10-14 мкм) размеры.



Базофильный гранулоцит

# Естественные киллеры (NK-клетки, от nature killer)

популяция лимфоцитов, лишенных признаков Т- и В-л. Клеточные мембранные маркеры молекулы CD16 и CD56.



БОЛЬШИЕ  
ГРАНУЛЯРНЫЕ  
ЛИМФОЦИТЫ

Существует 2 субпопуляции NK-клеток  
с мембранным фенотипом

циркулирующие в  
крови

CD56dim(мало)/CD16+  
(Re для Fc-фрагмента IgG).

Тканевые  
CD56(bright)  
много/CD16

(в печени и децидуальной  
оболочке беременной матки)

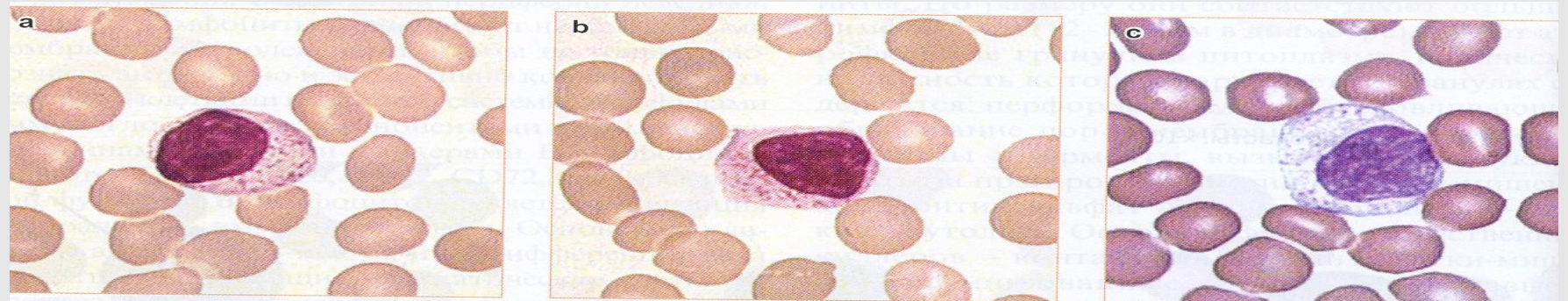
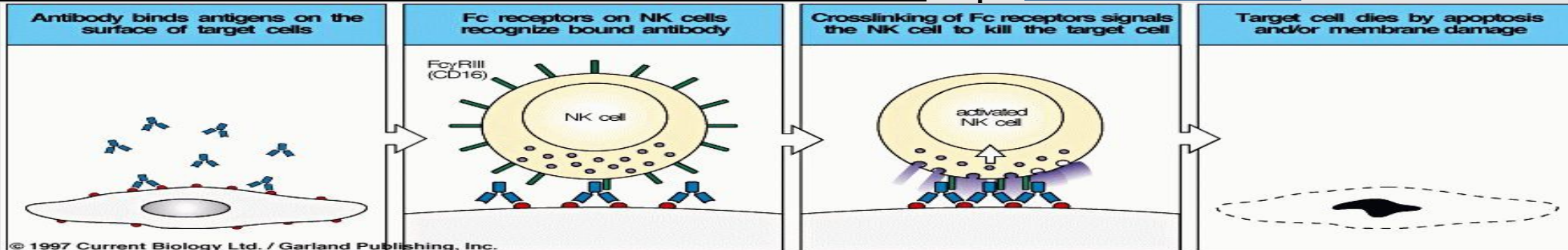
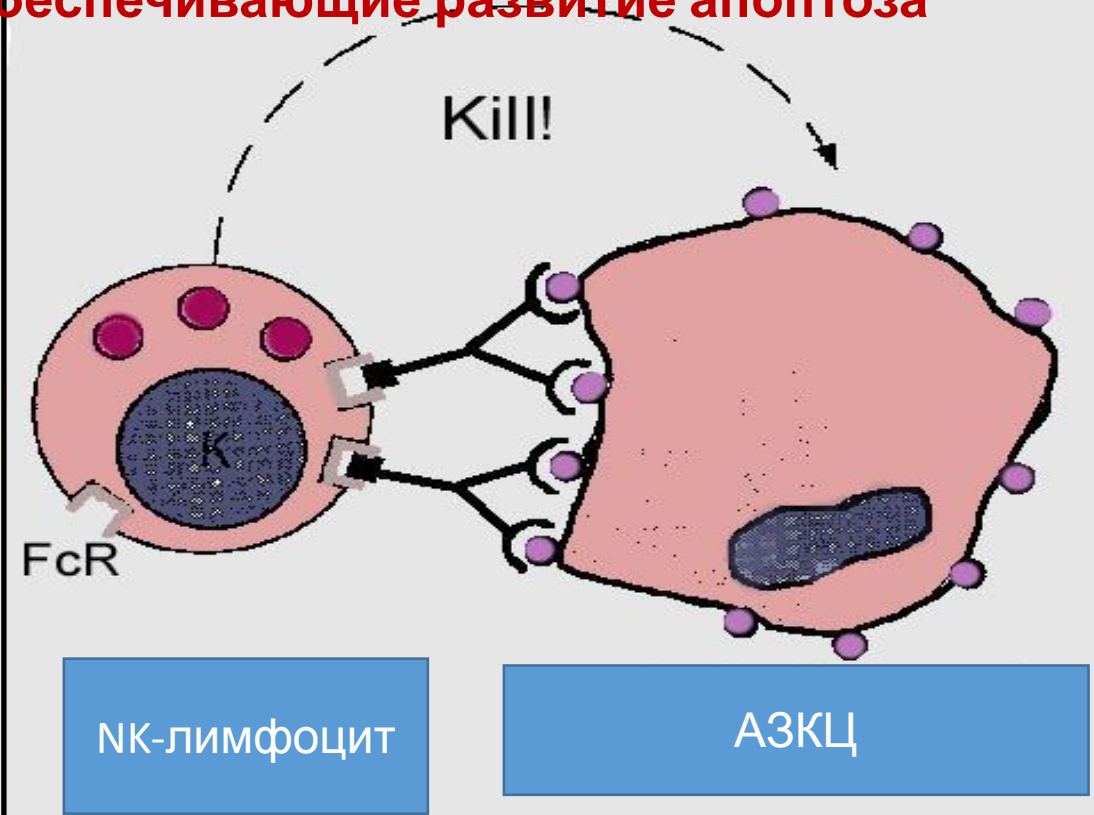


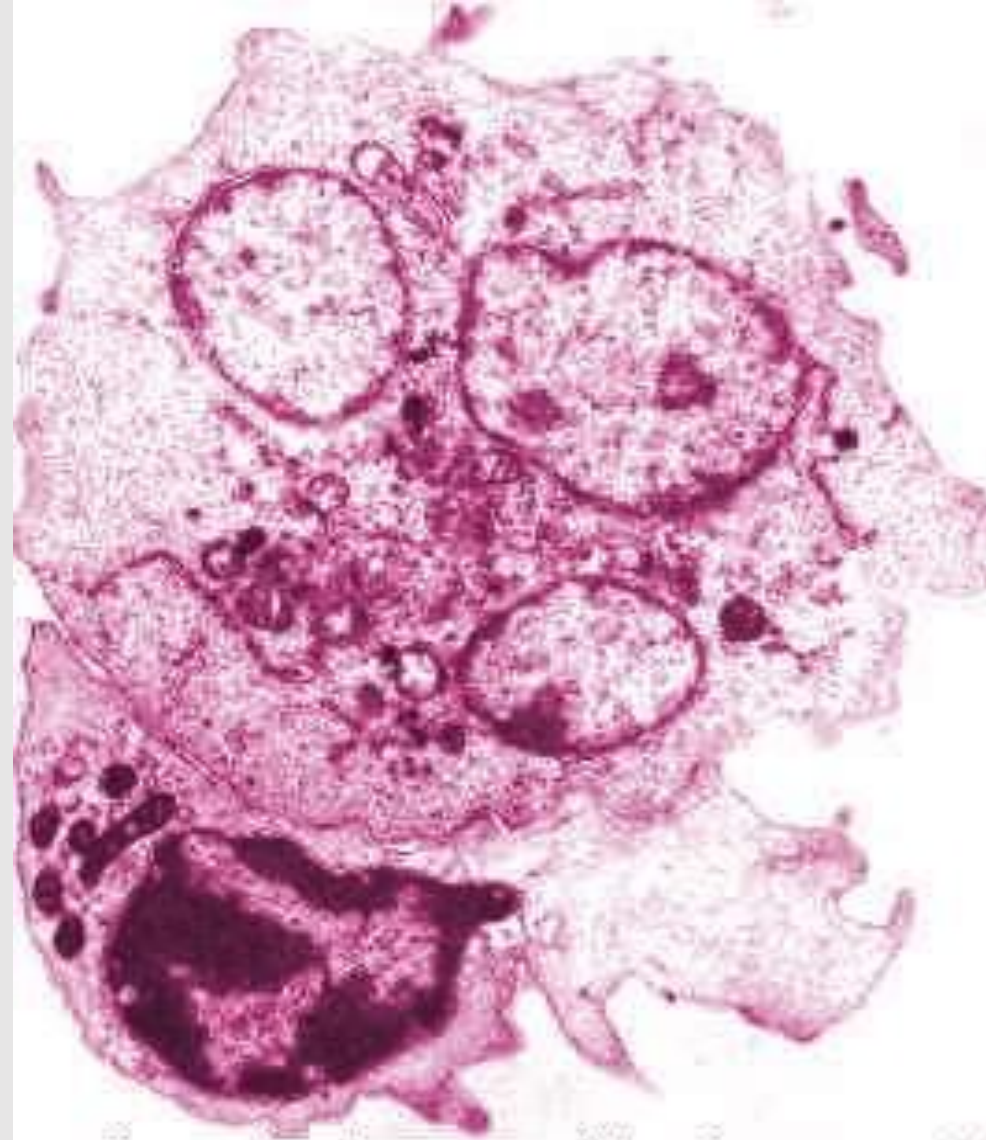
рис. 101 (а, б, с). Большие гранулярные лимфоциты. ×1000

# НК-клетка

- Фенотип CD56 dimCD16++
- Имеют Fc рецептор к IgG
- Распознает цели покрытые антителом
- Киллинг посредством антителозависимым цитотоксическим лизисом (АЗКЦ)
- Механизм киллинга NK клеток с рецепторами к (IgG), такой же как и для МФ, ЭОЗ, НГ и др. клеток с рецепторами к иммуноглобулинам-IgG, IgE

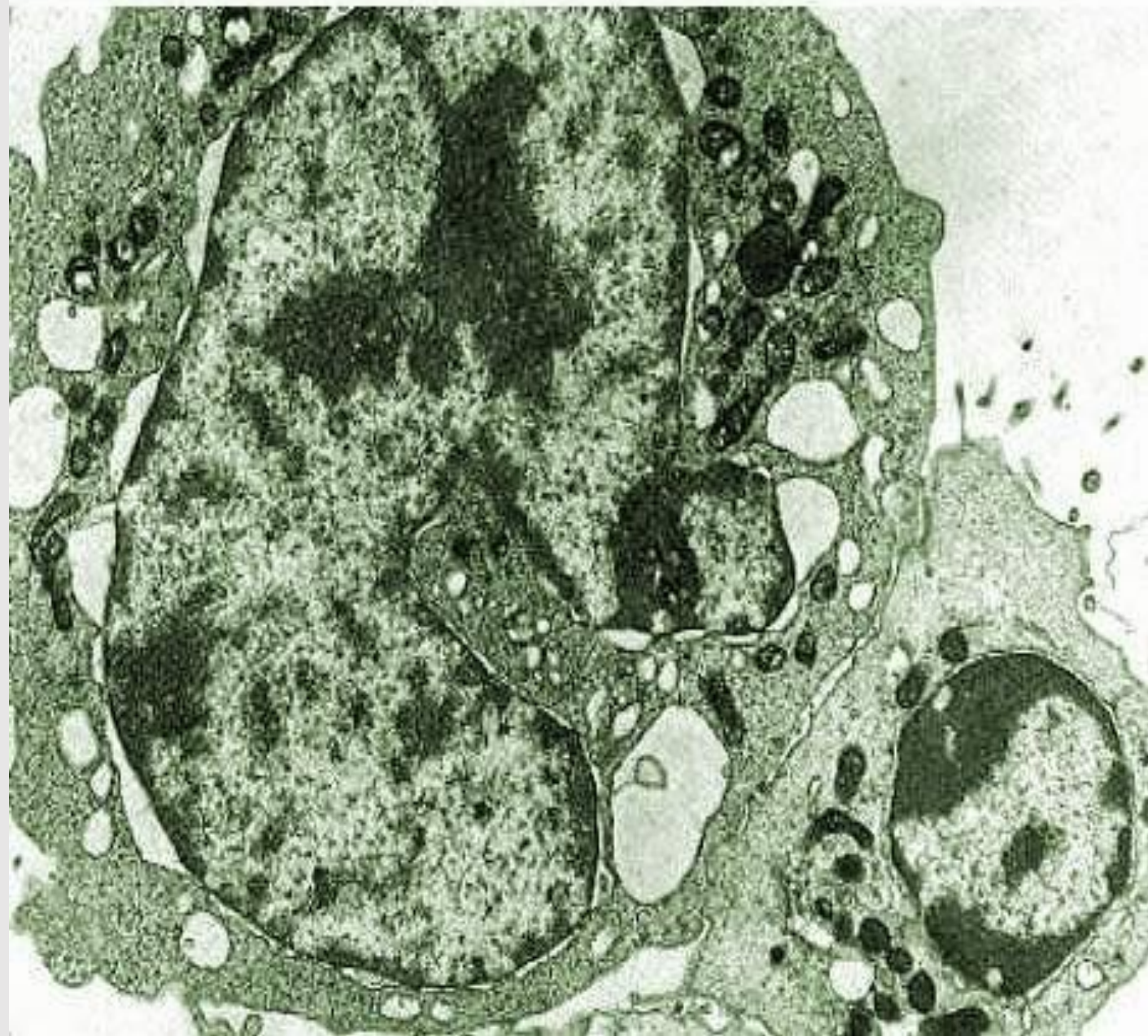
Механизм убийства - выделение перфорина, через поры которой впрыскиваются гранзимы, обеспечивающие развитие апоптоза





АЗКЦ: К-клетка (внизу) атакует клетку-мишень (сверху), на поверхности которой фиксировано антитело

Активированная НК-клетка (справа) атакует опухолевую клетку (слева)





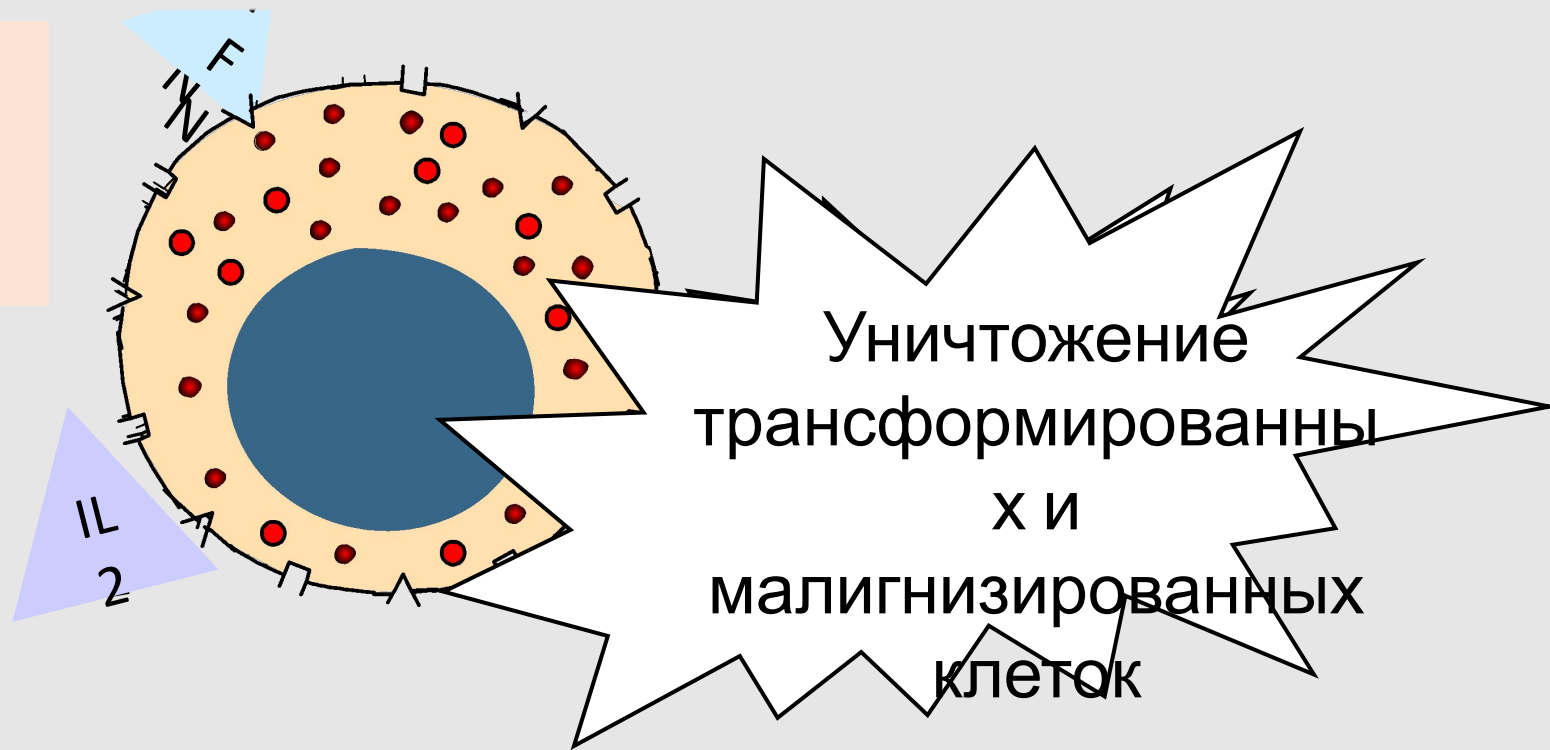
# НК-клетка CD56bright/CD16

Активированные НК клетки  
цитокинами

- **Главная физиологическая функция** – киллерная в отношении активированных

В печени эти НК-клетки убивают лимфоциты, принесенные из кишечника в кровь и активированные на пищевые АГ

**Основная роль** - обнаружение и уничтожение опухолевых и инфицированных вирусами клеток



субпопуляция экспрессирует хемокины и L-селектиновые рецепторы, что позволяет им мигрировать в ЛУ, секретировать различные цитокины

# Другие рецепторы естественных киллеров

сложная система рецепторов распознающих:

молекулы собственных клеток организма

стресс-индуцированные клеточные лиганды, которые свидетельствуют о повреждении клетки:

✓ **NCRs, NKG2D-естественные Re цитотоксичности** - активируют цитотоксические функции НК.

✓ **Цитокиновые рецепторы**

- Цитокины играют ключевую роль в активации НК, служат сигналом для НК о присутствии вирусных патогенов.

В активации НК участвуют цитокины IL-12, IL-15, IL-18, IL-2 и CCL5.

✓ **KLRs , KIRs- активирующие и ингибирующие рецепторы-**

для предотвращения атаки на неповрежденные клетки на НК

# Активирующий и ингибирующий сигналы

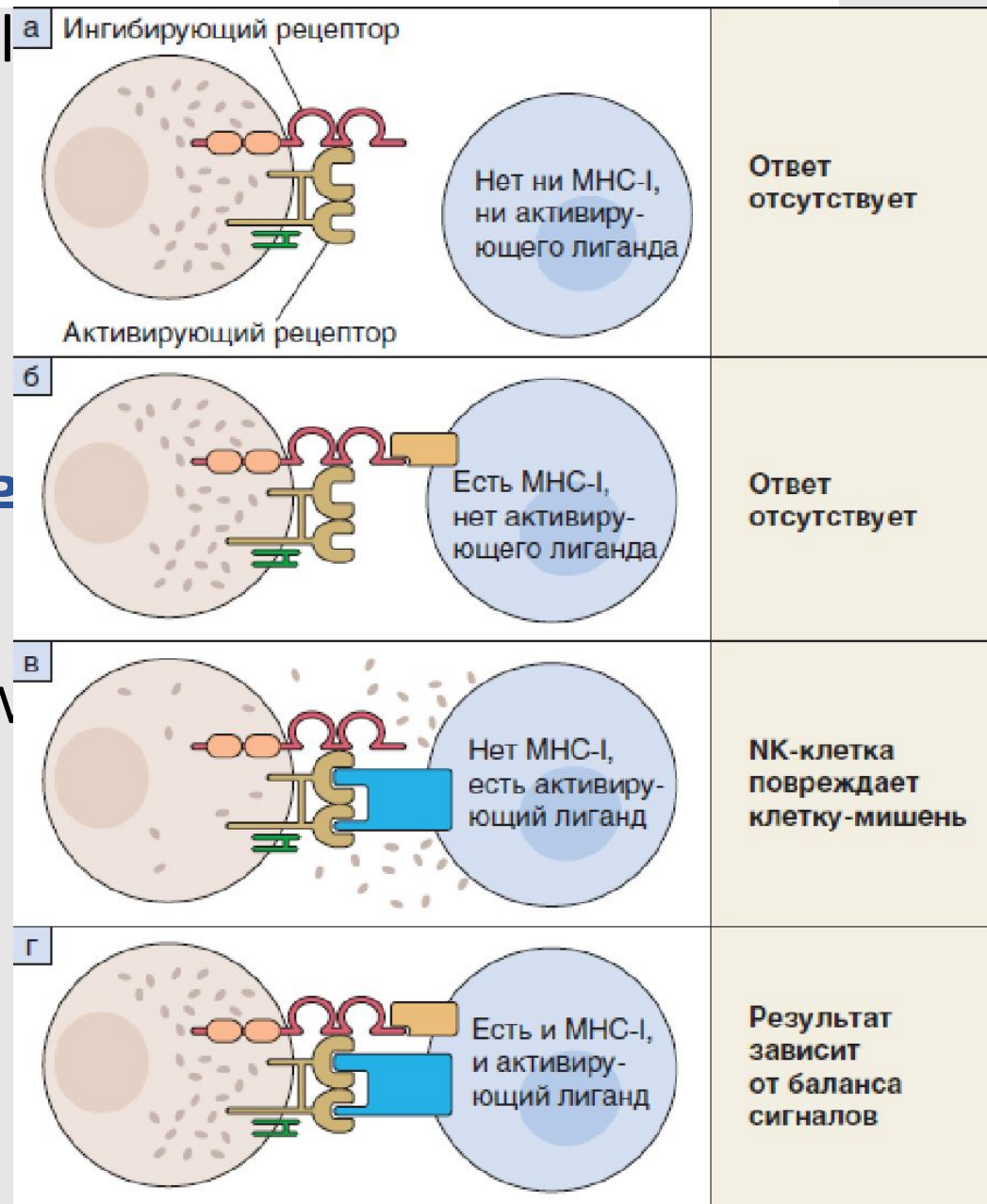
**NK.**

**система регуляторных Re** (inhibitory NK cell receptors).

**2 больших семейства:**

- **KLRs** (killer lectin-like receptors) — ГОМОЛОГИ **Re - лектинов С типа**.
- **KIRs** (killer cell immunoglobulin-like receptors) — **Re** содержащие **иммуноглобулин-подобные домены**.

- Связывание активирующих Re NK со своим лигандами (присутствующими только на повреждённых клетках) активирует цитотоксическую функцию NK.
- Регуляторные Re, связываясь с неповреждёнными молекулами **МНС I**, индуцируют ингибиторный сигнал, подавляя активацию NK.



# НКТ - лимфоциты

## «Неклассическая» субпопуляция Т-лимфоцитов врожденного иммунитета

сочетает признаки Т-л и НК, экспрессируют одновременно

- **TCR-CD3+** (как Т- л)
- **лектиновые и KIR** рецепторы- **НК**,
- **CD1d** – неклассическую антигенпрезентирующую молекулу МНС I класса.

### Распознают гликолипидные АГ.

- Обнаруживаются в тимусе, селезенке, печени, костном мозге; мало в Л/У, единичные в слизистых оболочках кишечника.
- Могут мигрировать в зону воспаления.
- Связывание TCR приводит к быстрой выработке провоспалительных

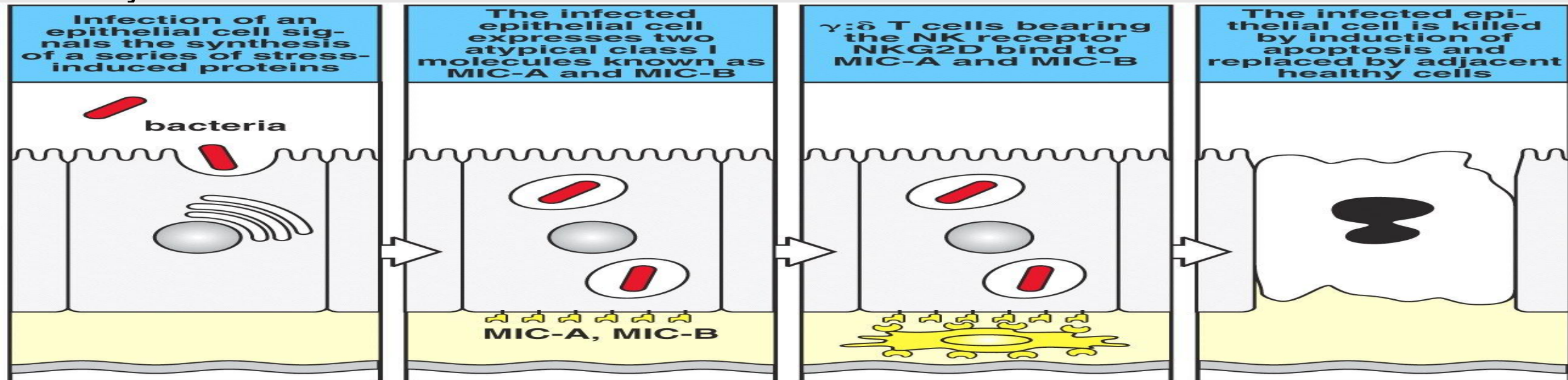
**Выполняют эффекторную и иммунорегуляторную функцию во врожденном и адаптивном иммунитете.**

# γδТ – лимфоциты

В ранний период после рождения, выполняют важные иммунорегуляторные функции при вирусных инфекциях.

2 субпопуляции: 70% - циркулирующие в крови; 30% - в слизистых оболочках

- ✓ Распознают низкомолекулярные непептидные АГ м/о (вирусы, бактерии, простейшие), белки теплового шока и др. АГ без участия HLA.
- ✓ Отвечают на антигенный стимул **поликлонально**.
- ✓ Пролиферируют, вырабатывают Th1 цитокины, особенно ИФН $\gamma$ , дифференцируются в ЦТЛ, способны формировать клетки памяти.
- ✓ За счет выработки цитокинов, хемокинов, лизиса клеток мишени, активации ДК могут оказывать помощь В-клеткам, способствуя осуществлению реакций адаптивного иммунитета



# Часть 2.ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

# СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА (С)-

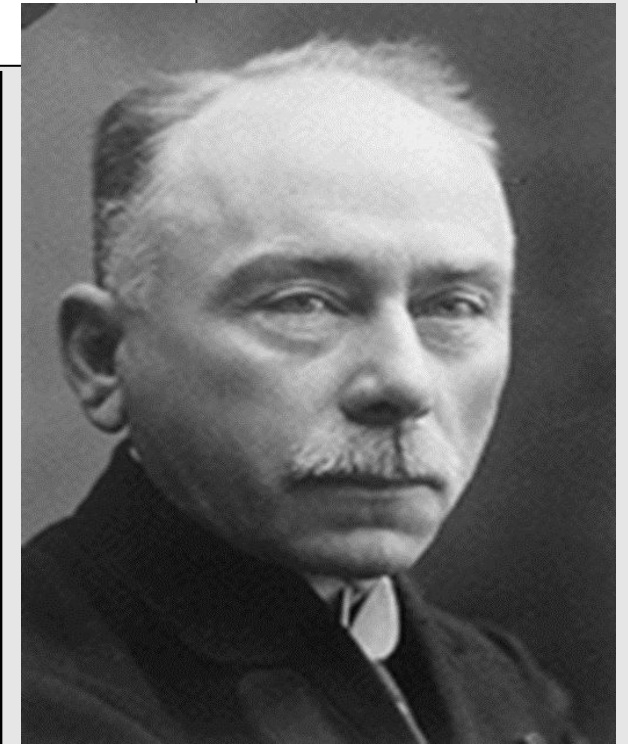
-**КОМПЛЕКС** белков комплемента, их расщепленных фрагментов, рецепторов к компонентам комплемента, а также белков, регулирующих активность отдельных компонентов комплемента.

## **Функция системы комплемента и биологические эффекты:**

- разрушение (лизис) клеток
- привлечение лейкоцитов в очаг воспаления (хемотаксис-С5а)
- облегчение фагоцитоза (опсонизация-С3b,С4b и др),
- стимуляция воспаления и реакций гиперчувствительности (анафилатоксины-С5а,С3а)
- Индукция и контроля воспаления
- Регуляция адаптивного иммунного ответа

# Белки системы комплемента

- представлены сывороточными белками (> 30), циркулирующими в кровеносном русле и присутствующими на мембранах клеток
- C1 (qrs), C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9
- факторы, В, D, H и I, пропердина (P)
- Манноза-связывающий лектин (MBL), MBL ассоциированные серинопротеазы (MASP-1 MASP-2)
- C1 ингибитор (C1-INH, серпин), C4-связывающий белок (C4-BP), распад ускоряется фактором (DAF),
- C1-рецептор (CR1), белок-S (витронектина)



Жюль Борде  
1919г. Нобелевская  
премия



# КОМПОНЕНТЫ КОМПЛЕМЕНТА СИНТЕЗИРУЮТСЯ:

- в печени- гепатоцитами (90%)
- макрофагами
- эпителием кишечника, почечных канальцев
- клетками эндотелия, кератинобластами, фибробластами и др.
- астроциты и микроглия (ЦНС) –осуществляют полный биосинтез системы комплемента (компоненты, рецепторы, регуляторы)

✓ Компоненты комплемента циркулируют в крови в неактивной форме.

✓ При определенных условиях их взаимодействие запускает **каскад ферментативных реакций** ведет к последовательной активации каждого из компонентов

# Пути активации комплемента

Классический  
путь

Лектиновый  
путь

Альтернативный  
путь

Антитело  
зависимый

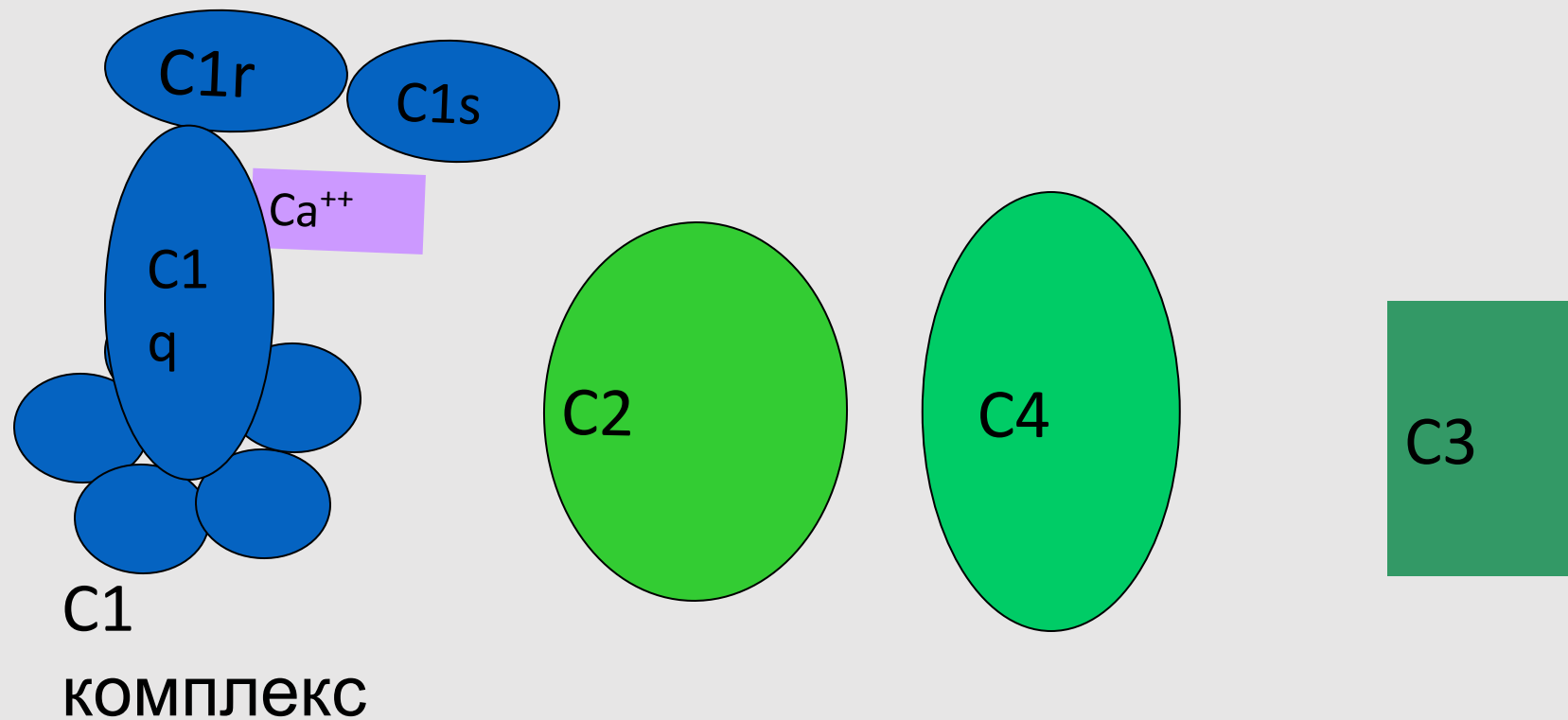
Антитело  
независимый

образование фиксированной на мембране клетки **C3-конвертазы**  
-фермента способного активно расщеплять C3 находящийся в сыворотке

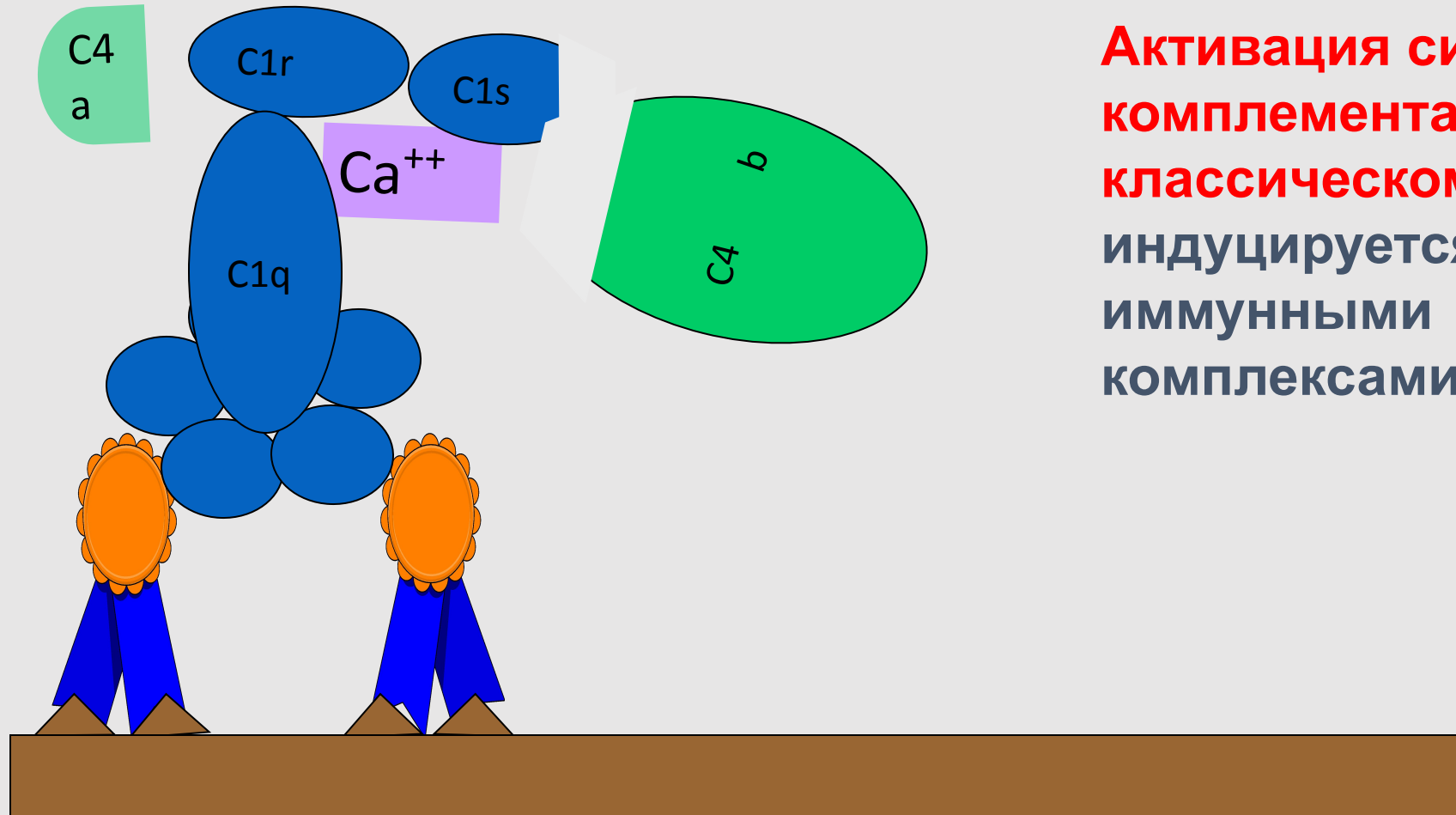
формирование мембранной конвертазы  
-**C5-конвертазы**

сборка мембрано-атакующего комплекса МАК  
-вызывающего лизис клетки

# КОМПОНЕНТЫ КЛАССИЧЕСКОГО ПУТИ

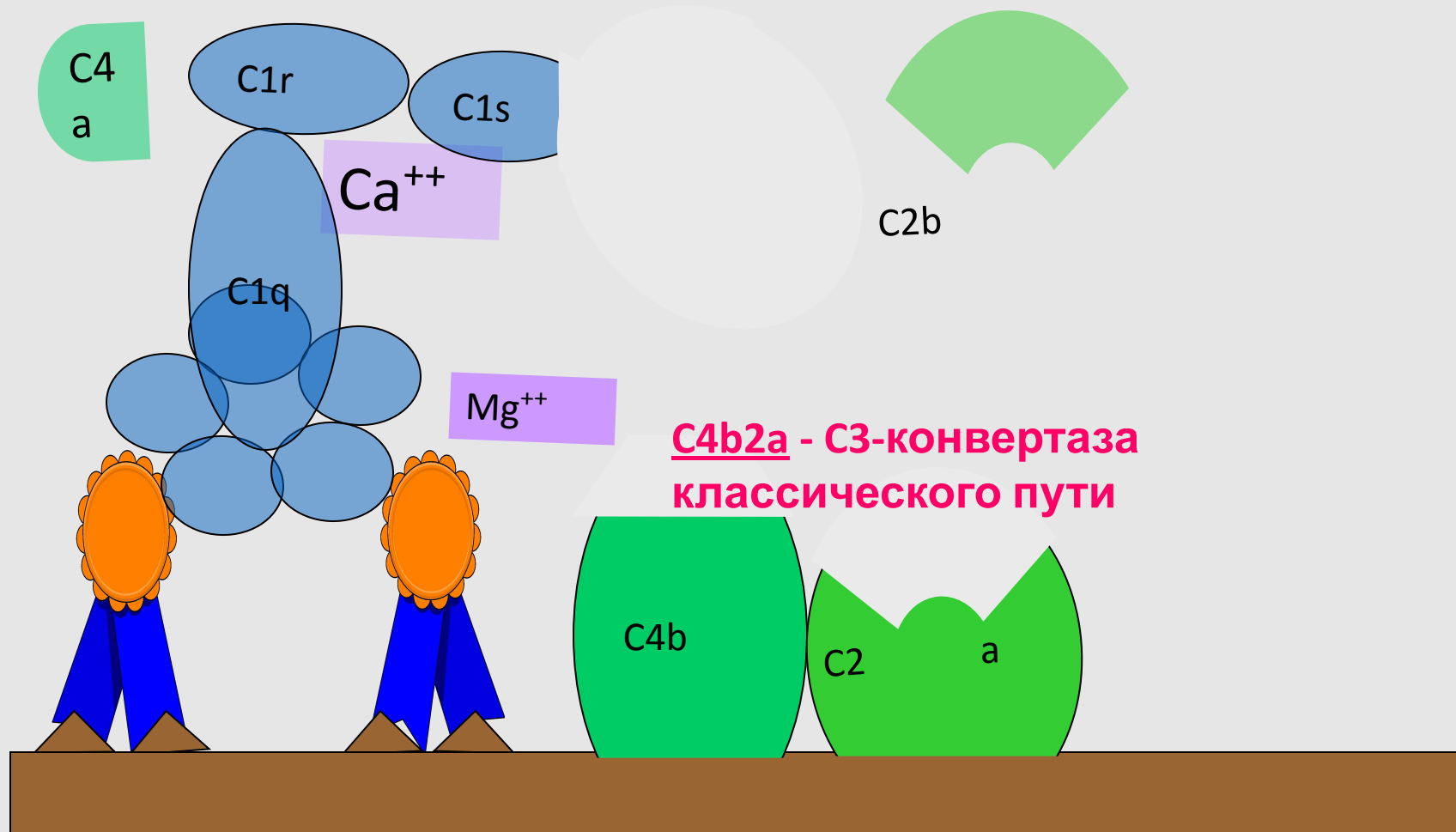


# КЛАССИЧЕСКИЙ ПУТЬ ОБРАЗОВАНИЯ C3-КОНВЕРТАЗЫ

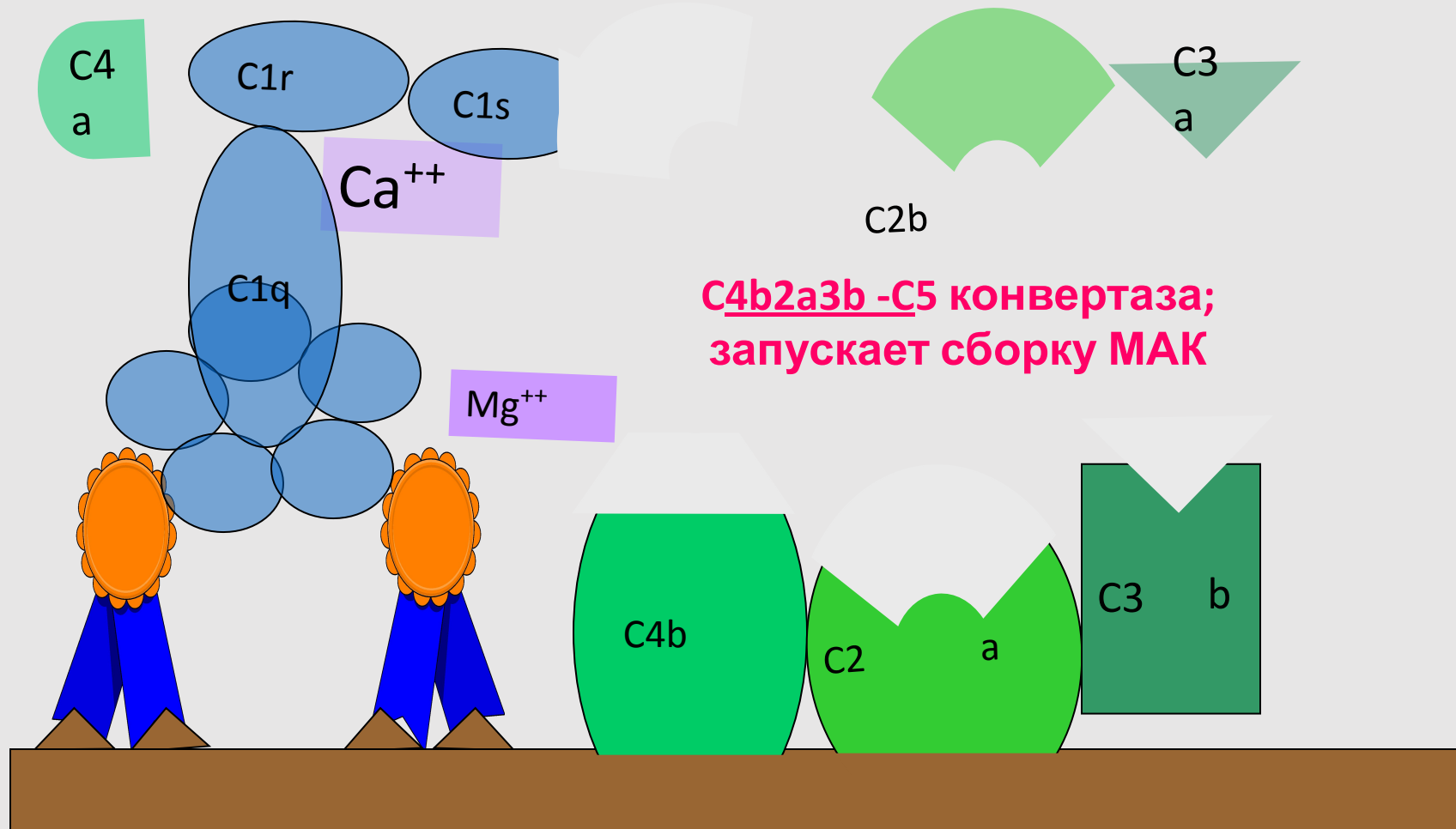


**Активация системы  
комплемента по  
классическому пути-  
индуцируется  
иммунными  
комплексами АГ-АТ**

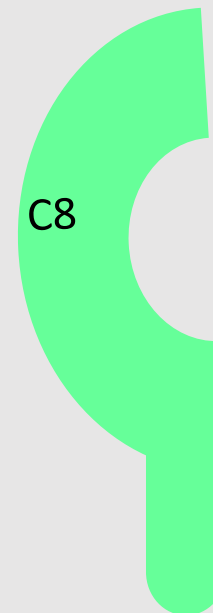
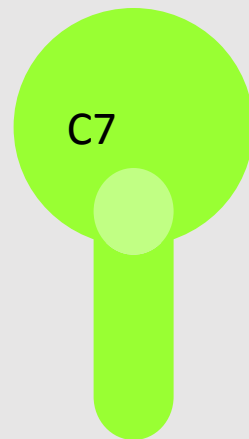
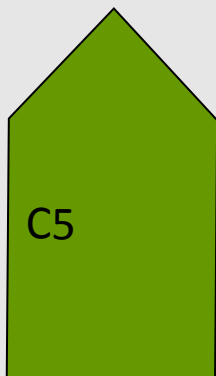
# КЛАССИЧЕСКИЙ ПУТЬ ОБРАЗОВАНИЯ C3-КОНВЕРТАЗЫ



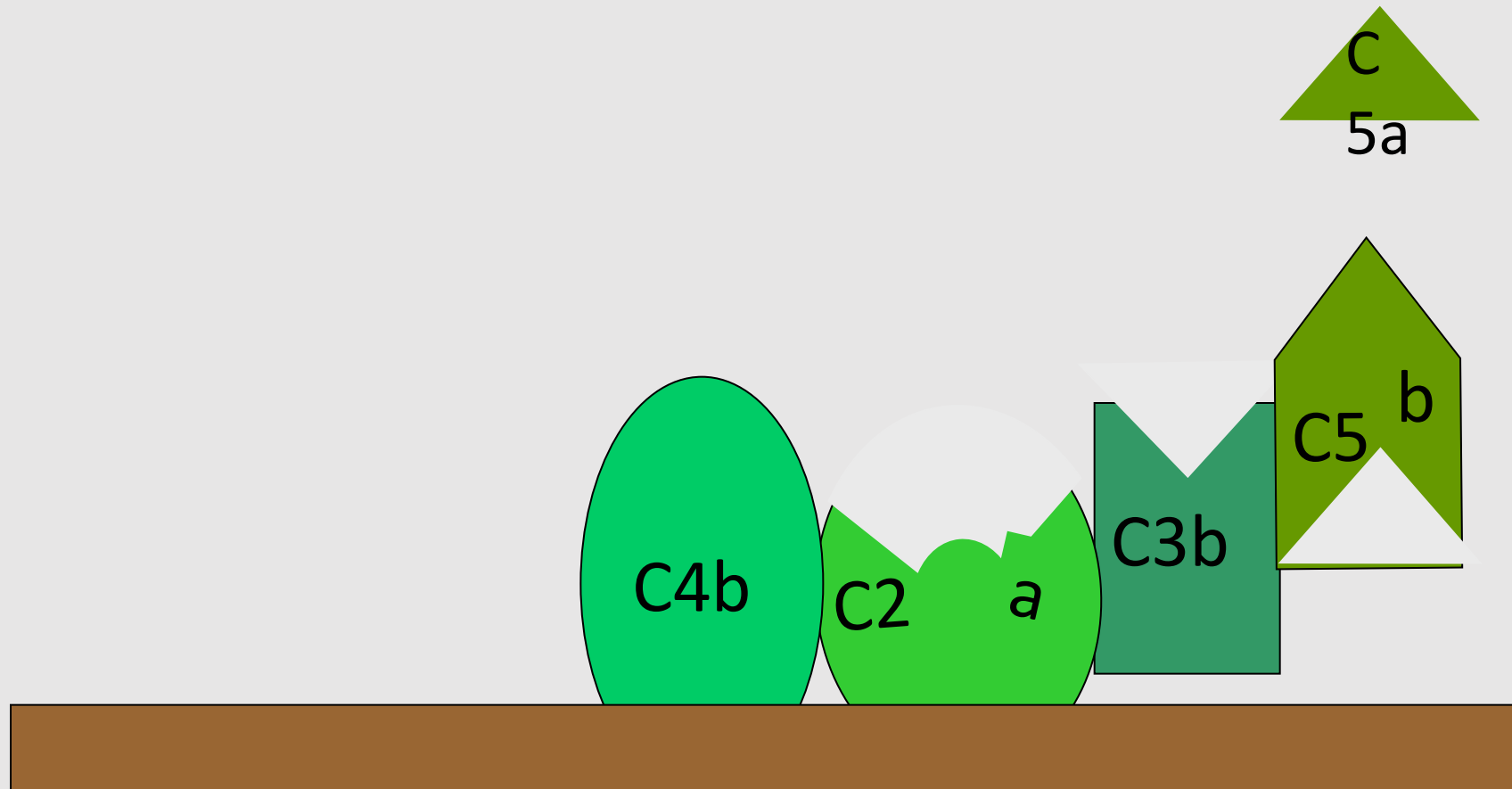
# КЛАССИЧЕСКИЙ ПУТЬ ОБРАЗОВАНИЯ C5-КОНВЕРТАЗЫ



# Компоненты литического комплекса

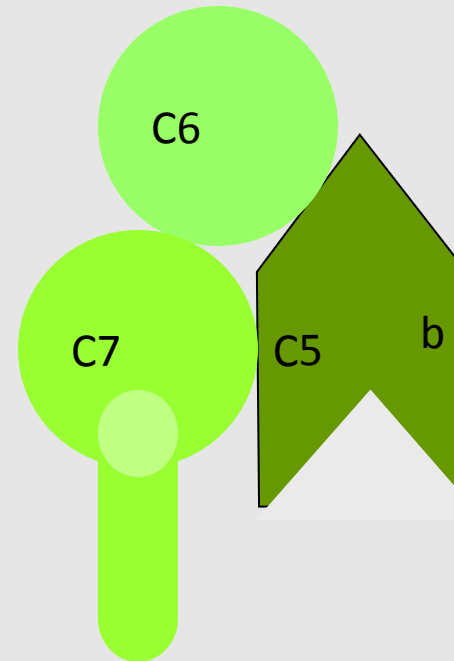


# Активация C5

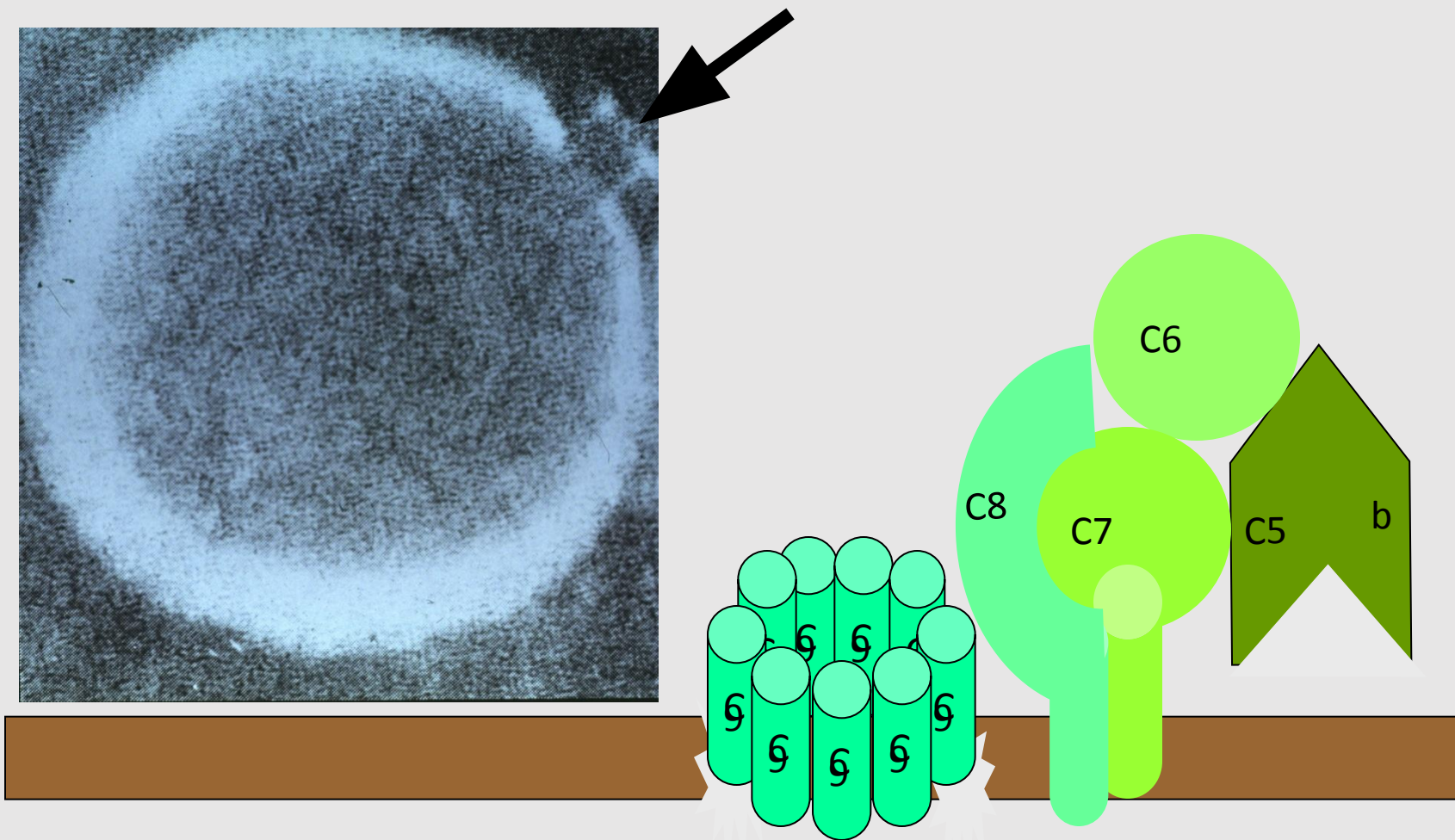




# Сборка литического комплекса МАК



# Действие МАК на клетку мишень

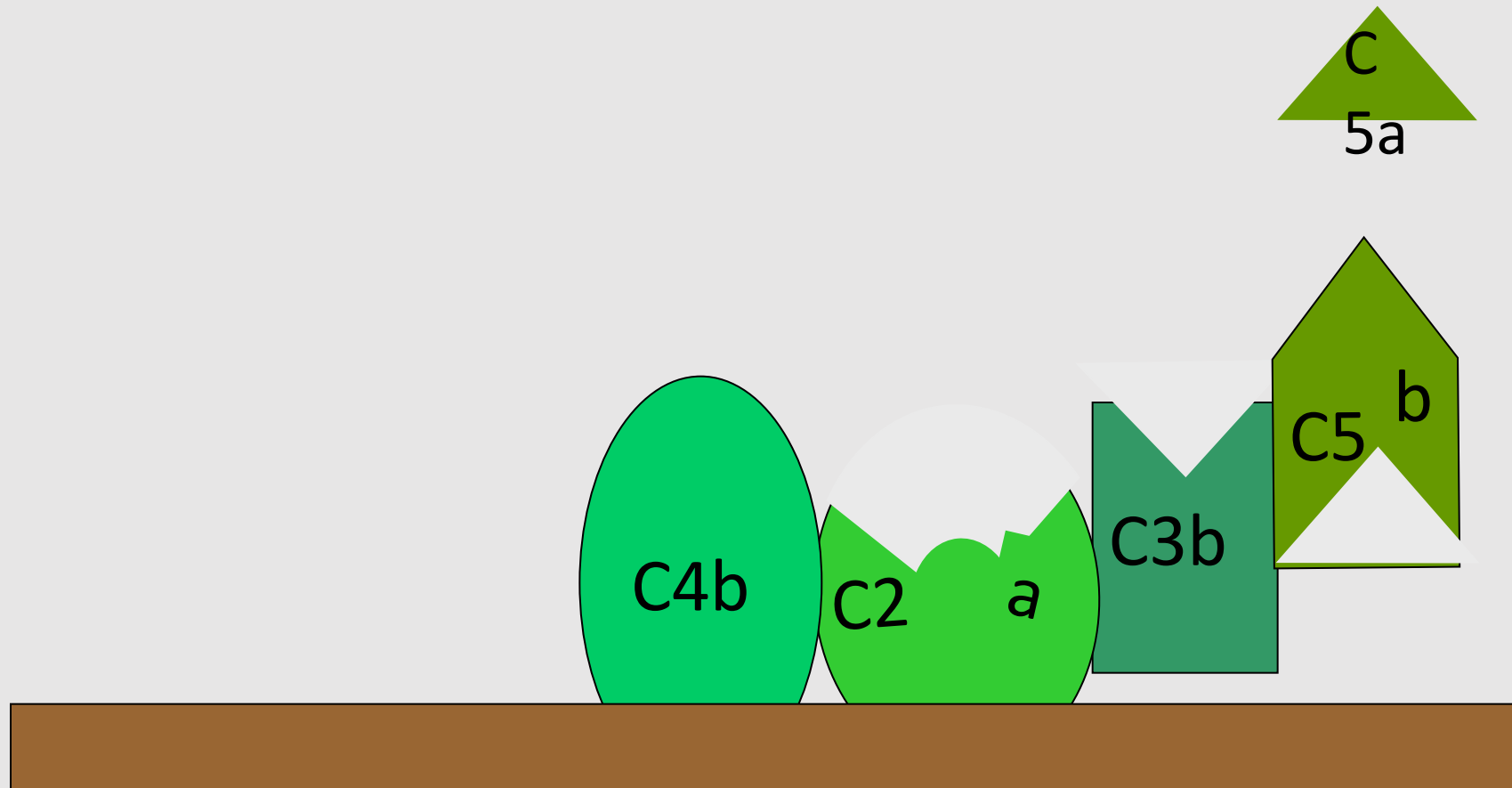


# Лектиновый путь

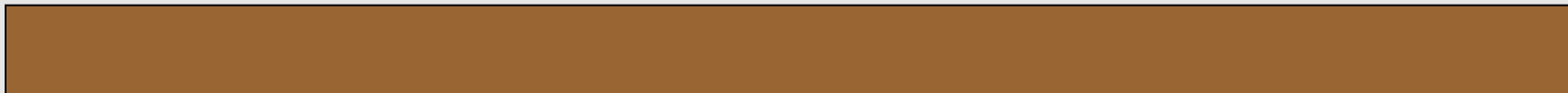
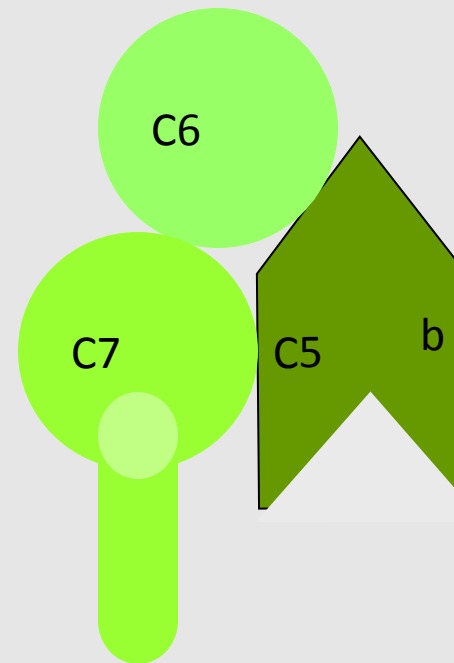
**Активация** -индуцируется  
манонозо-связывающим  
белком-лектином крови  
(MBL)-активация на основе  
узнавания углеводов



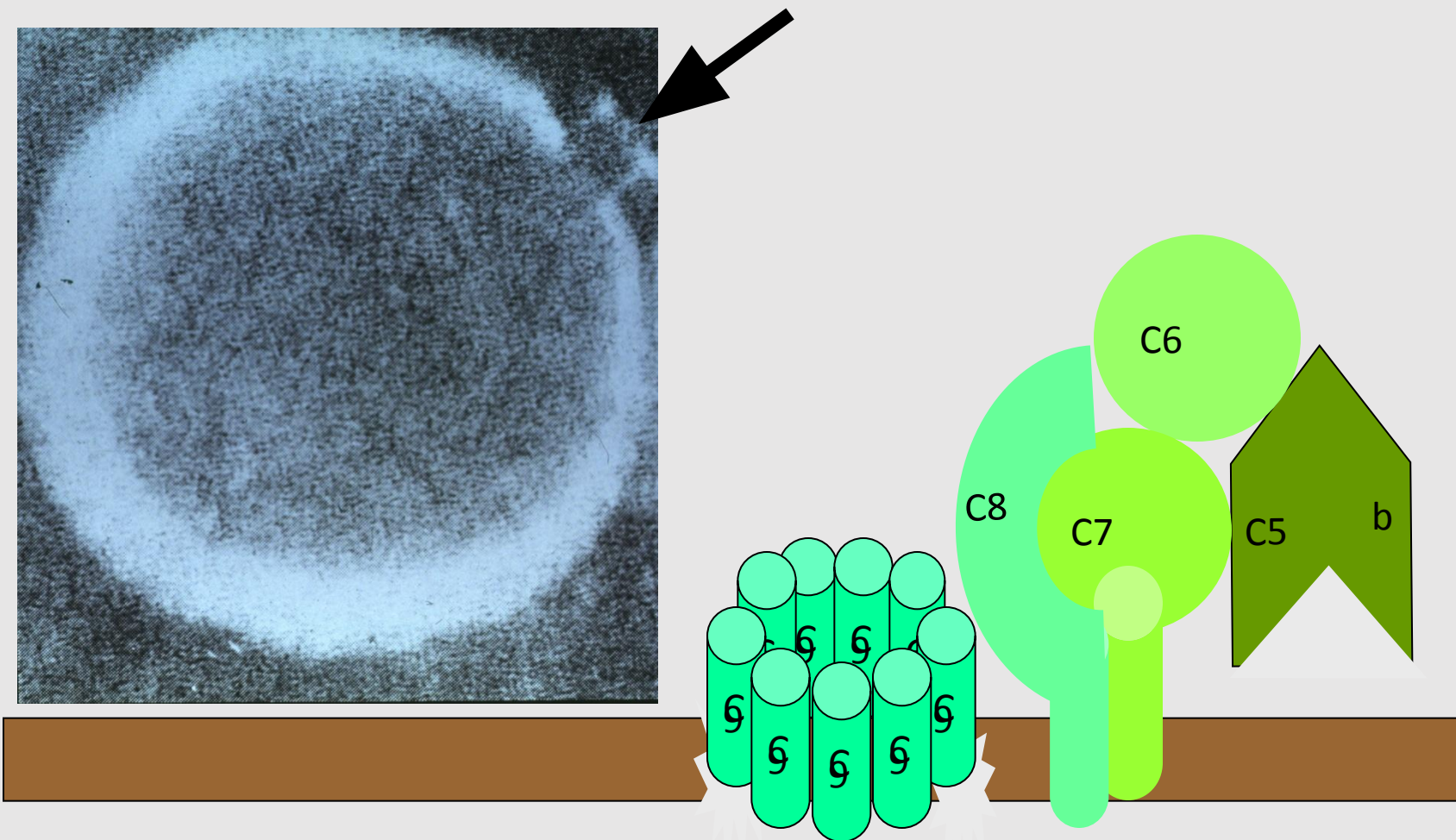
# Активация C5



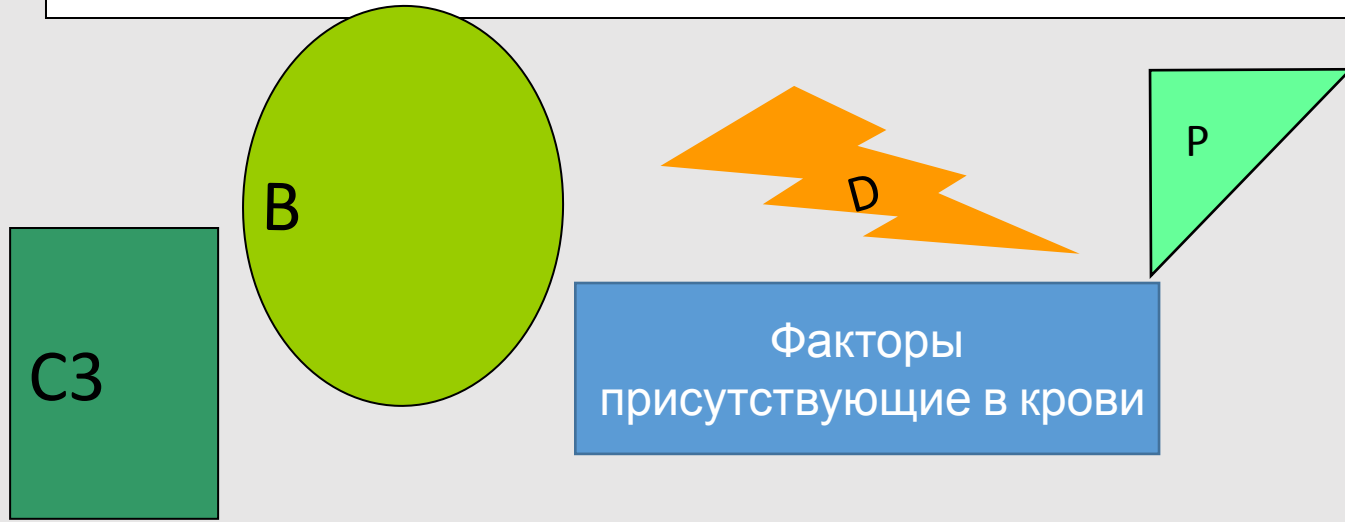
# Сборка литического комплекса МАК



# Действие МАК на клетку мишень



# Компоненты альтернативного пути



активатором являются  
компоненты микробов и агрегаты  
различных белков

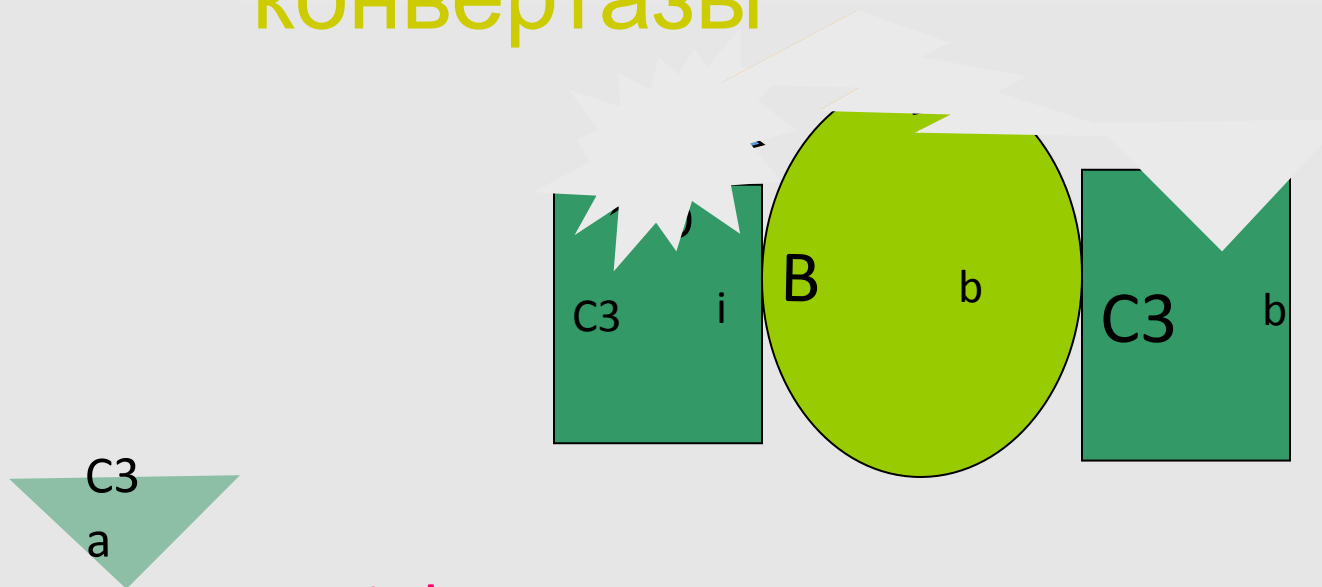
Запуск начинается с C3  
Содержание C3 составляет  
 $\frac{1}{2}$  концентрации всех белков  
комплемента

Для образования C3-  
конвертазы эволюция  
создала «холостой»  
механизм образования C3b



# Спонтанная активация C3

Образование C3  
конвертазы



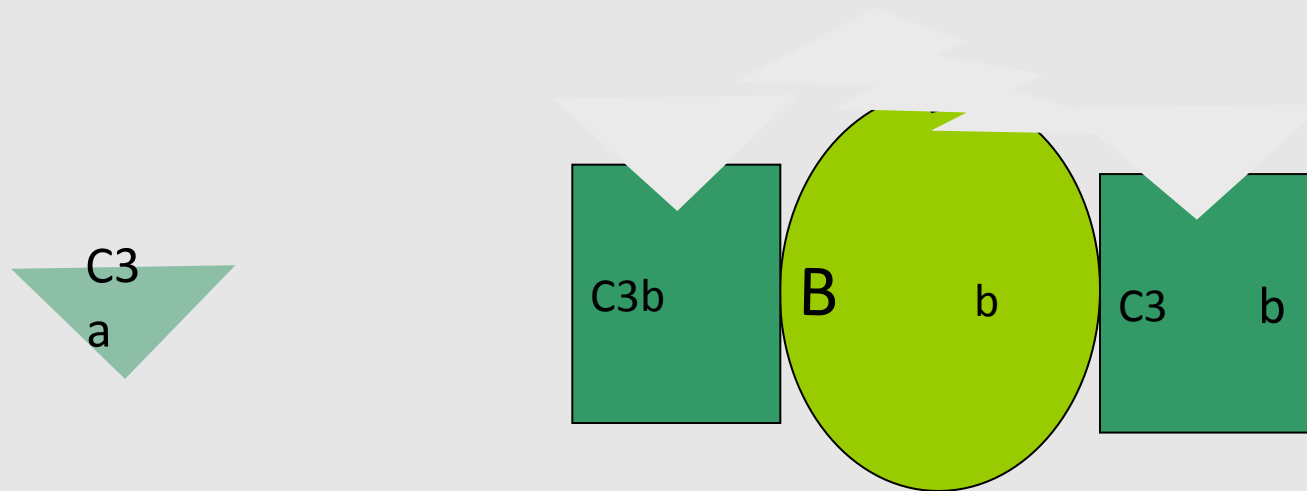
C3iVb комплекс короткоживущий-  
нестабильный



# C3-активация и амплификация

Комплекс **C3bBb** очень не стабилен и для сохранения активности комплексируется с белком сыворотки крови (**пропердином**).

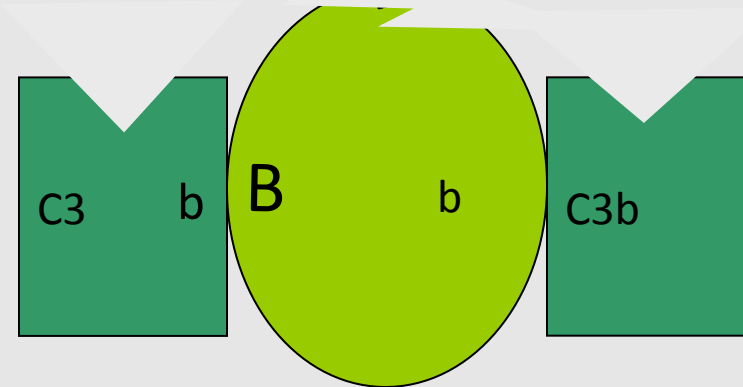
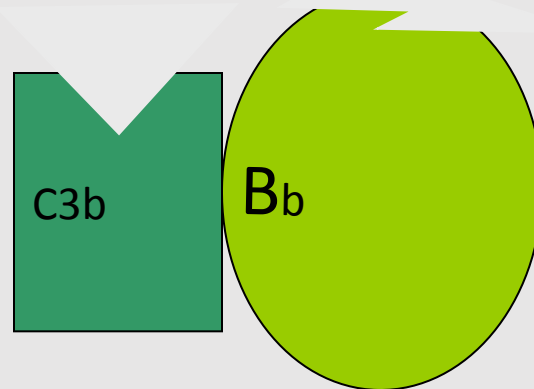
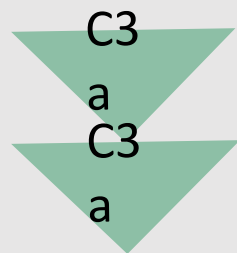
Спонтанное -образование C3b не разрушается



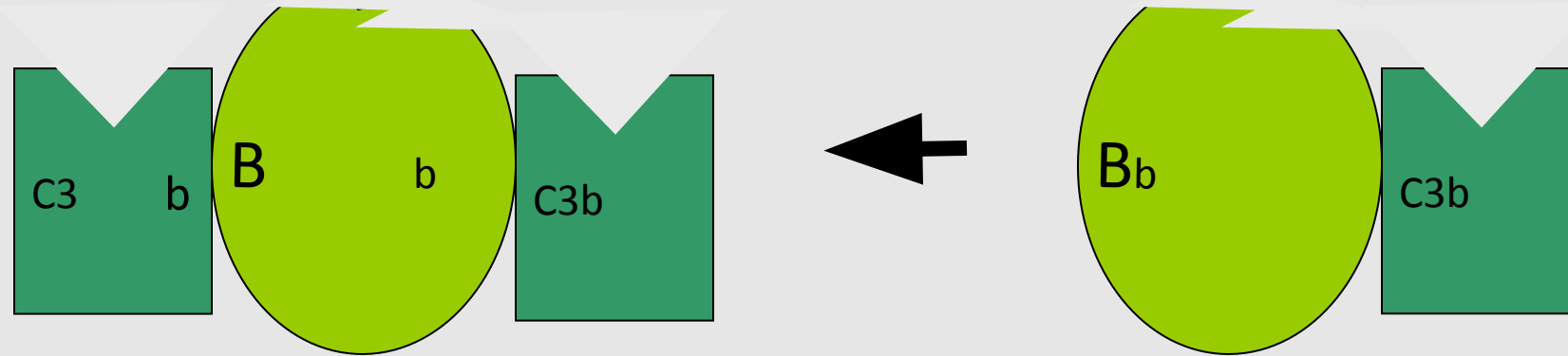
# C3-активация и амплификация

Этот комплекс эффективно стабилизируют полисахариды, гликолипиды, гликопротеины поверхности микроорганизмов.

При этом комплекс связывается с микробной поверхностью и катализирует продукцию больших количеств **C3b**.



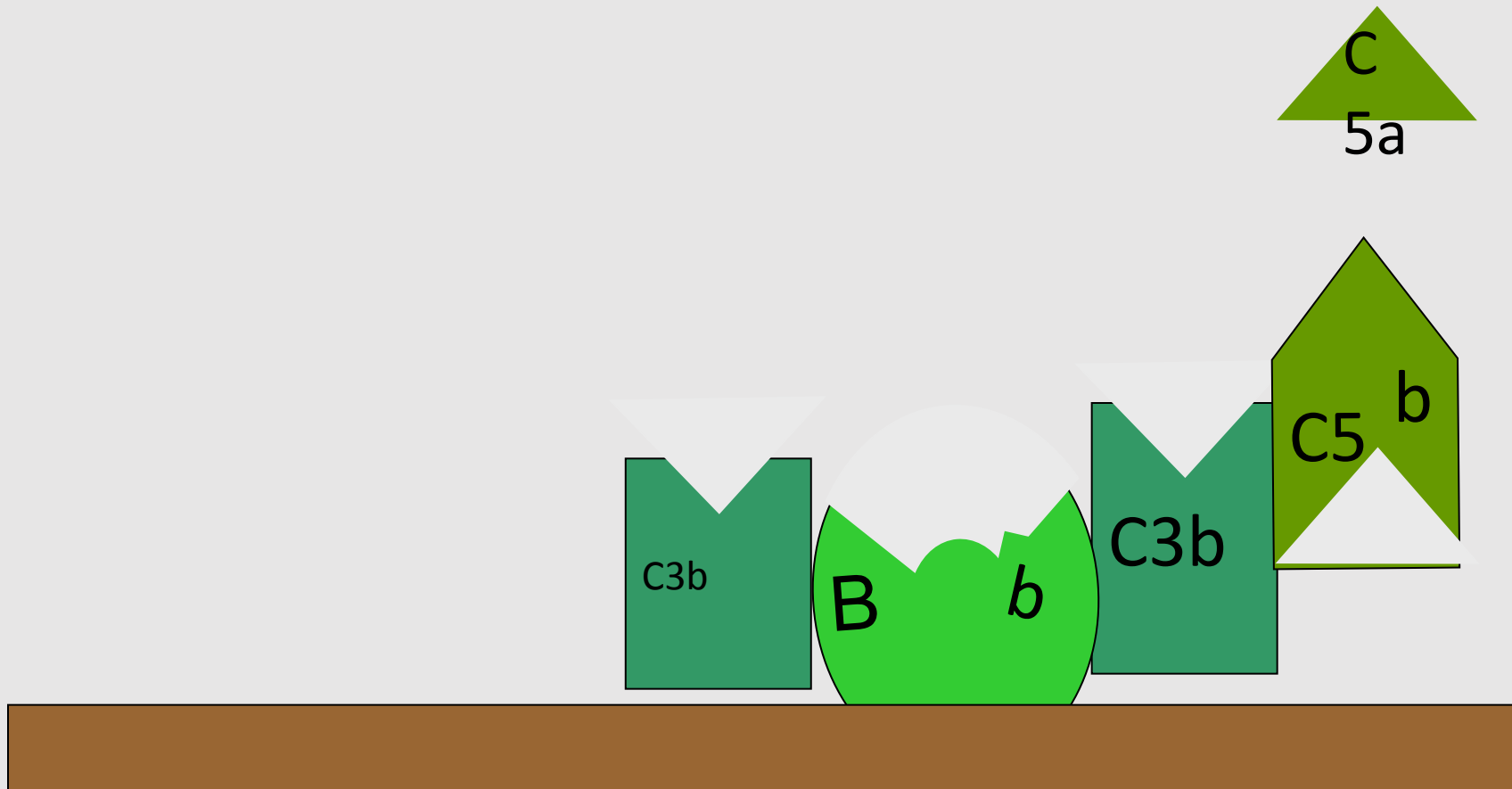
# C3-активация и амплификация



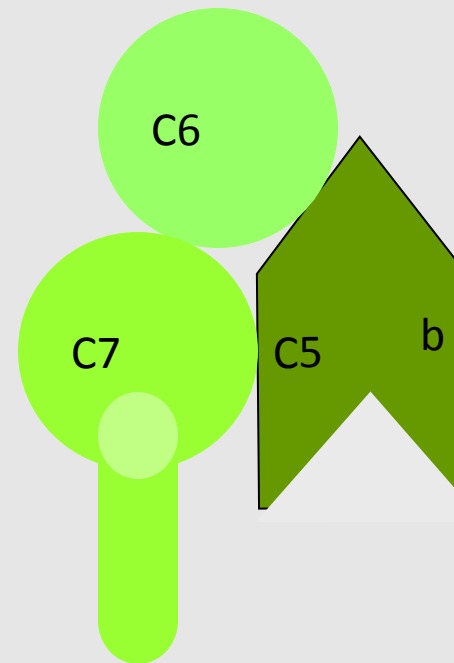
образовавшийся комплекс приобретает свойства **C5-конвертазы** и запускает формирование литического комплекса



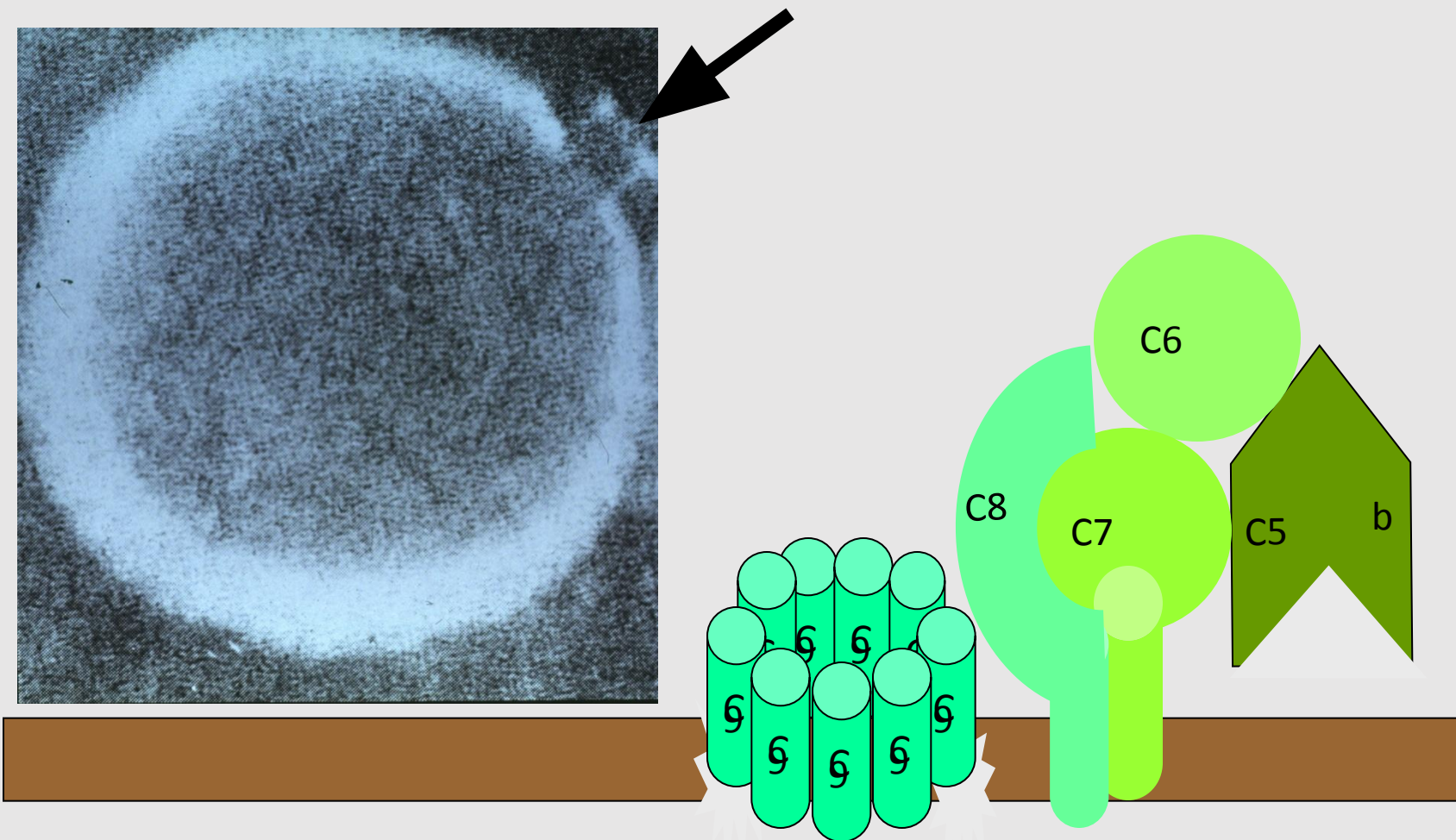
# Активация C5



# Сборка литического комплекса МАК

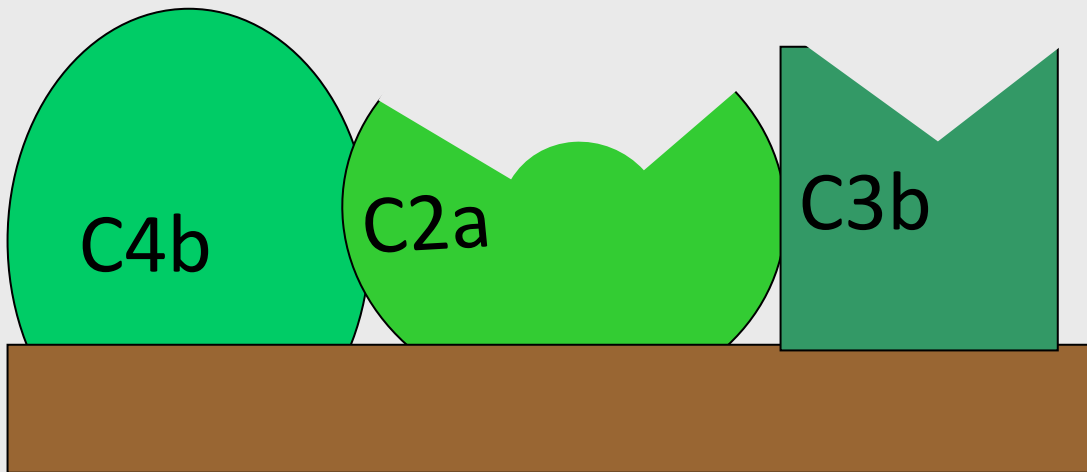


# Действие МАК на клетку мишень

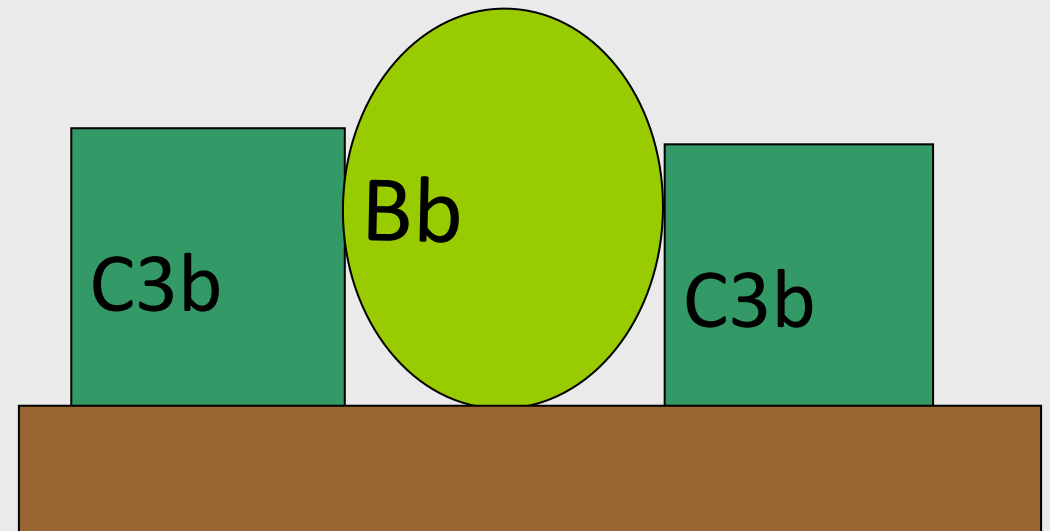


# C5-конвертазы классического, лектинового и альтернативного путей

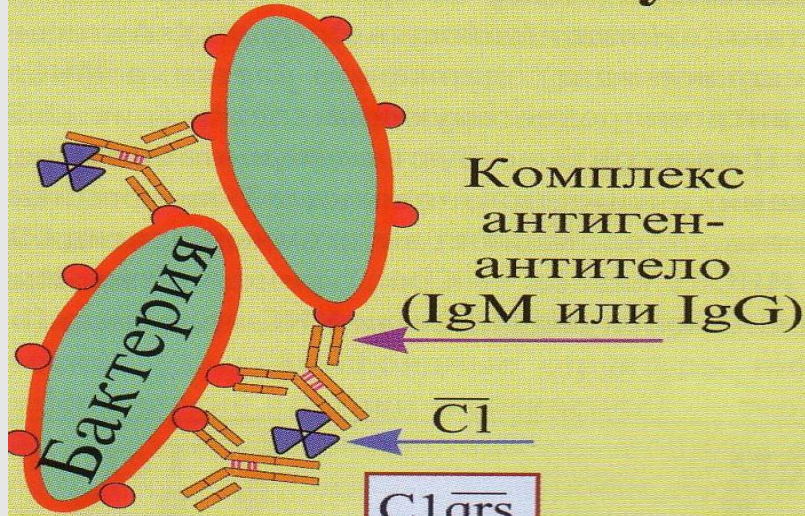
C5-конвертаза  
классического и лектинового  
путей



C5-конвертаза  
альтернативного пути



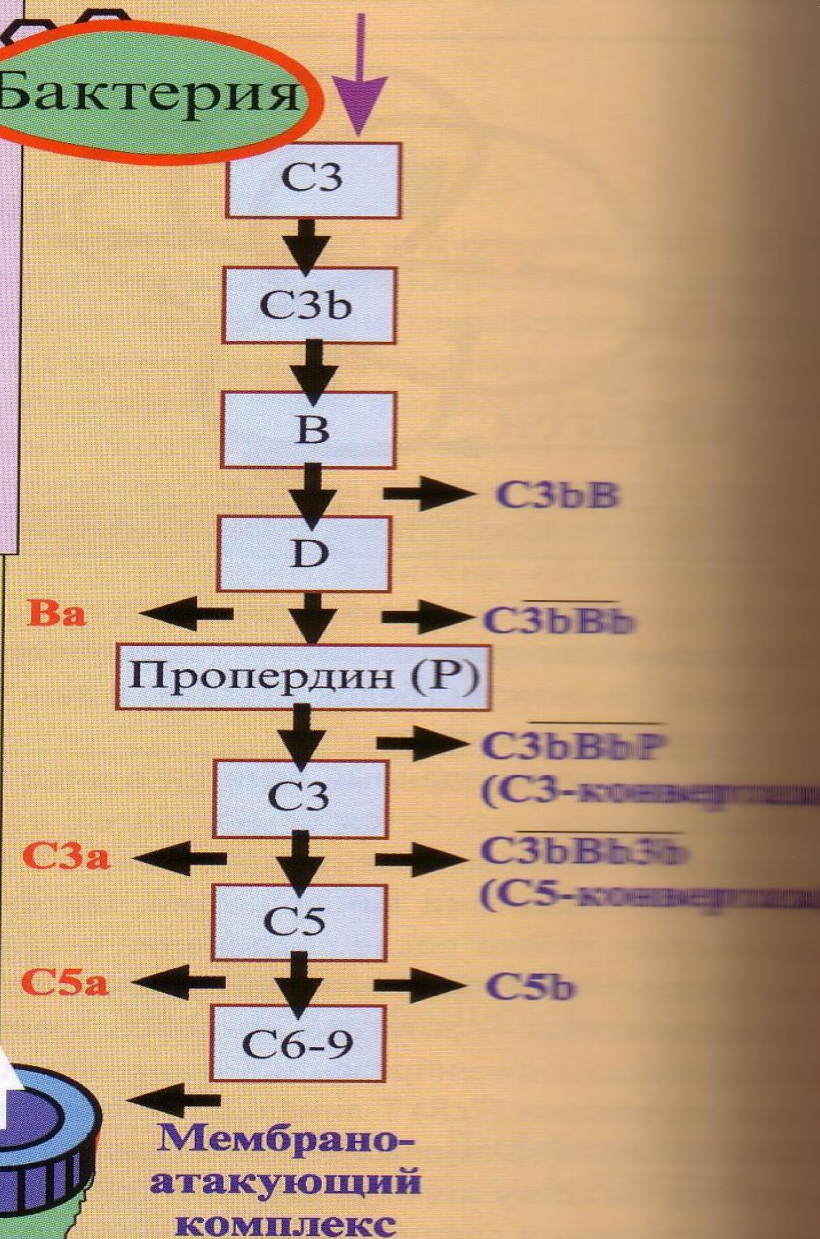
# Классический путь



# Лектиновый путь



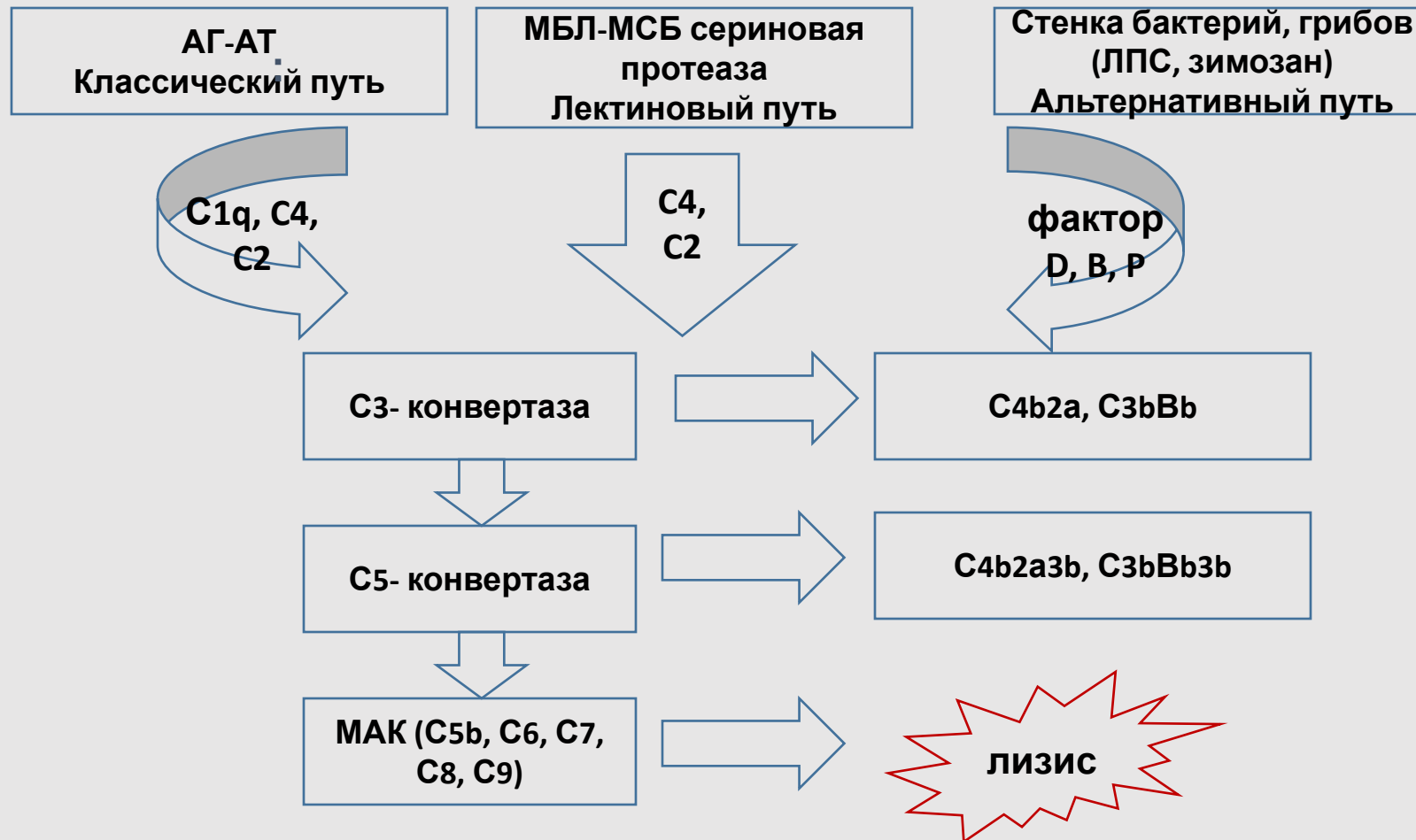
# Альтернативный путь





# Центральный этап каскада комплемента

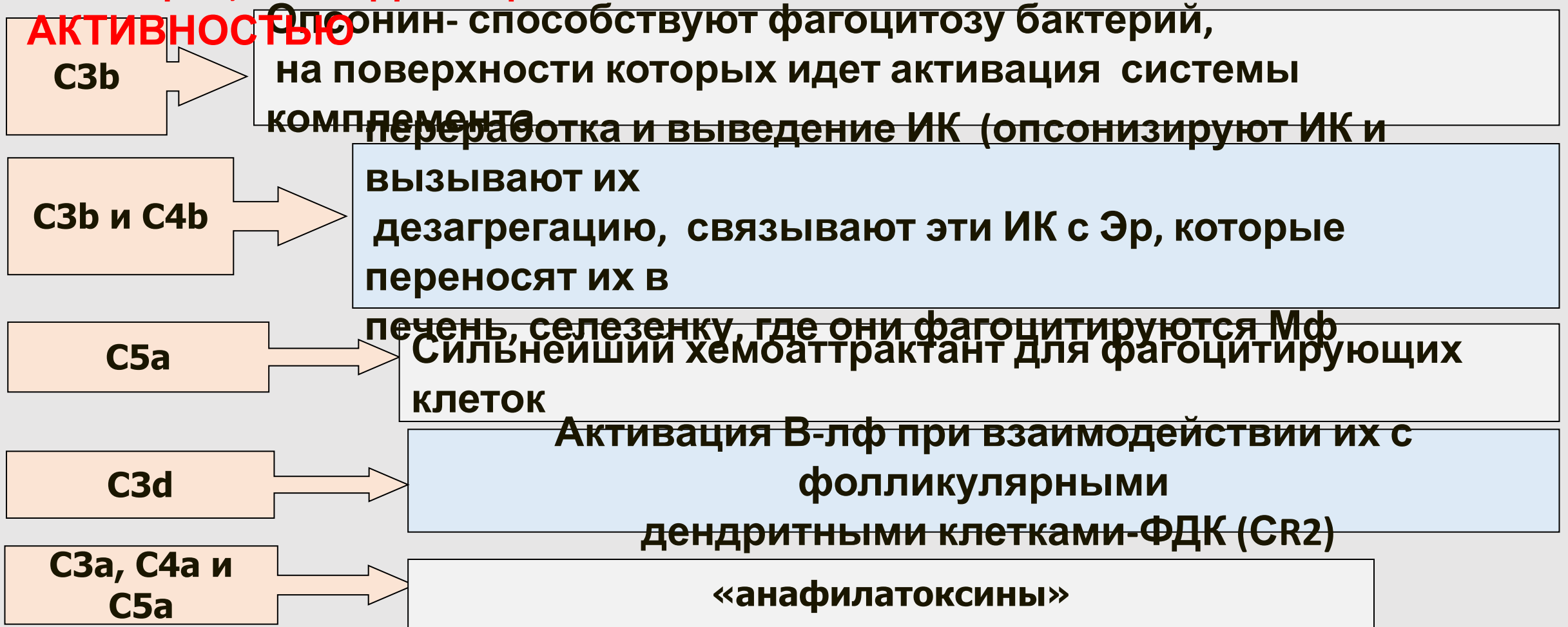
Все три пути активации С приводят к образованию С3-конвертазы (классический путь, лектиновый путь – С4b2а, альтернативный путь - С3bВb) и С5 – конвертазы, МАК.



## ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА И ЕЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

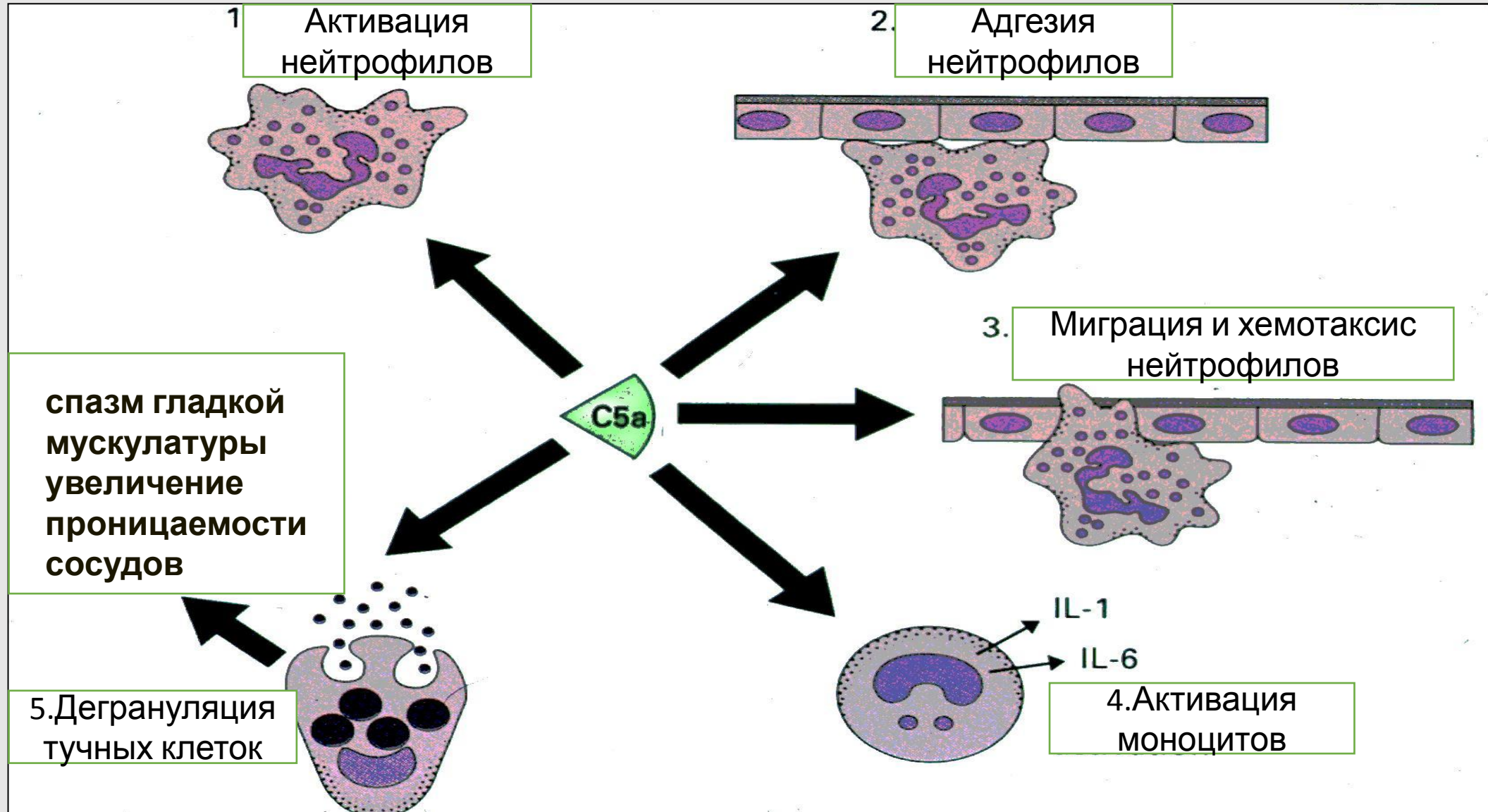
Стадии	Альтернативный путь	Лектиновый путь	Классический путь	Результаты
Инициация	Спонтанная активация C3	Узнавание углеводов	Узнавание комплекса АГ – АТ	
Образование конвертаз	Образование конвертазы C3bBb	Образование конвертаз C4bC2a и C4bC2aC3b		
Расщепление C3 и C5	Образование C3b и C5b, C3a и C5a			Опсонизация. Вовлечение в воспалительную реакцию
Атака клеточной мембраны	Формирование литического комплекса			Лизис клетки-мишени

# ФРАКЦИИ, ОБЛАДАЮЩИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ



им присущи противовоспалительные свойства, способность повышать проницаемость сосудов, вызывать спазм гладкой мускулатуры, агрегацию тромбоцитов, отек тканей, рекрутирование и активацию фагоцитов,

# Биологические эффекты C5a

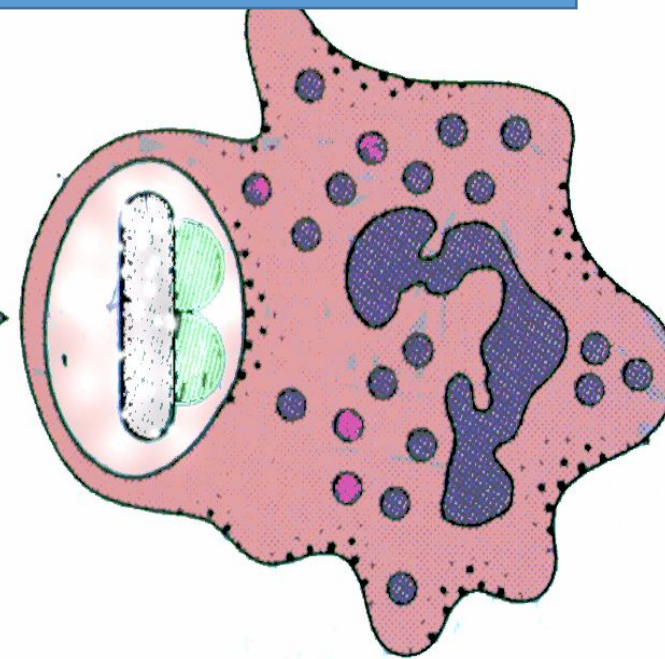
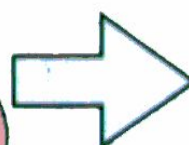
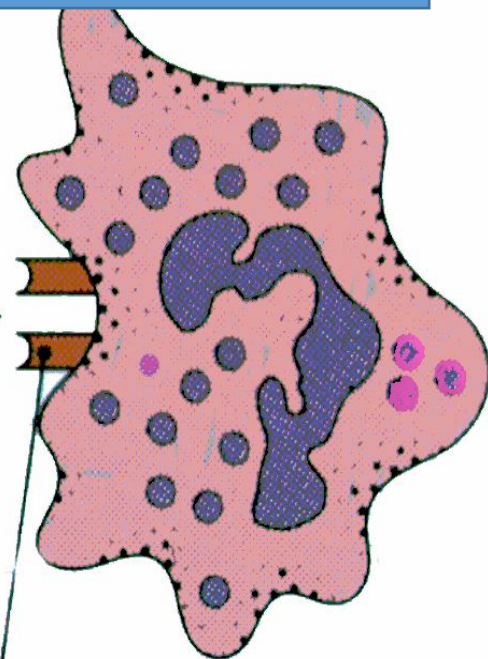
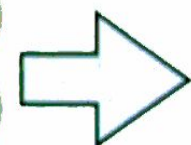
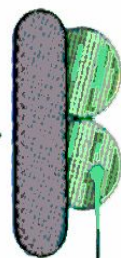
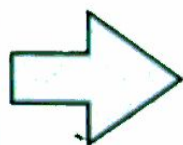
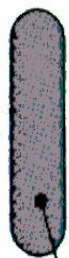
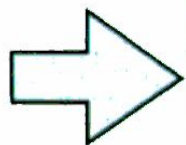


# Обсонизация и фагоцитоз

обсонизация

распознавание

фагоцитоз



комплемент

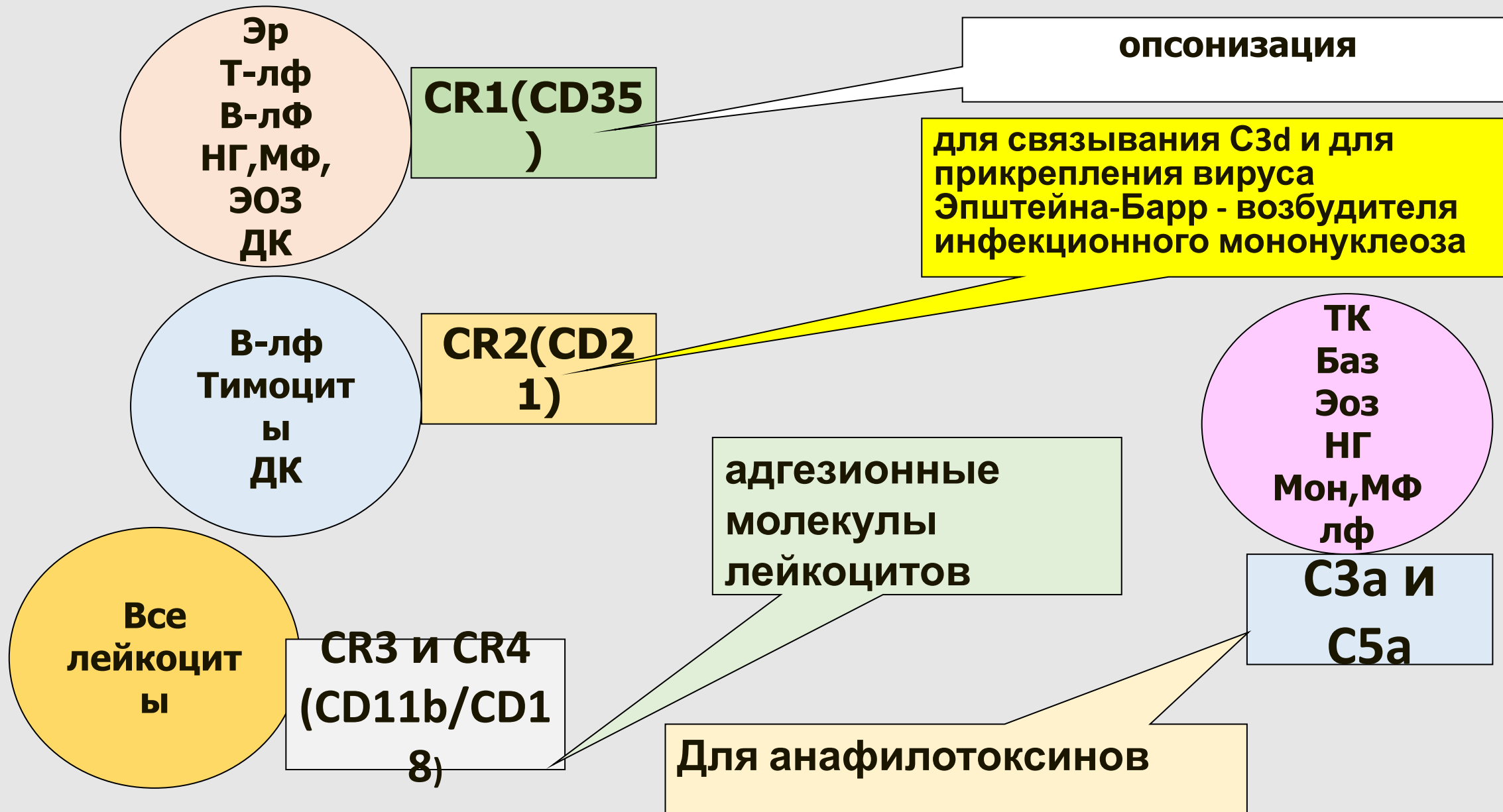
бактерия

C3b  
iC3b  
C4b

CR

Фагоцитирующие  
клетки

# РЕЦЕПТОРЫ К КОМПОНЕНТАМ КОМПЛЕМЕНТА



# РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕМЕНТА

**Регуляторы** – белки, подавляющие отдельные стадии каскада активации С, ограничивают действие С на собственные клетки, блокируют его литический потенциал.

## Мембранные:

- **DAF** (CD55) – *Decay-accelerating Factor* – фактор, ускоряющий распад–препятствует сборке МАК и усиливает катаболизм С3- и С5-конвертаз.
- **MCP** (CD46) – *Membran Cofactor Protein* – мембранны кофакторный белок – обладает кофакторной активностью в протеолизе С3b/С4b, опосредованном фактором I.
- **CR1** (CD35) ограничивает ранние стадии активации С, препятствует образованию С3-конвертаз классического и альтернативного путей активации.
- **p18** (CD59) – связывает С8, С9 и ограничивает образование мембрано-атакующего комплекса.

# РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕМЕНТА

## Растворимые:

- **Ингибитор C1 - эстеразы** (C1-INH или C1-inh) блокирует протеолиз C2 и C4 под действием C1s , т.е. классически путь активации C
- **C3b инактиватор** (C3b-ina или **фактор I**) инактивирует C3b в сочетании с фактором H (1H), который способствует диссоциации C3b. Фактор I способствует превращению C3b в iC3b, который как и C3b, может служить опсоином.
- **Фактор H** соединяется с фрагментом C3b, ускоряет распад конвертазы, вызывает диссоциацию C3b на неактивные субъединицы (способен связывать ВИЧ)
- **C4-bp** – связывает C4b и ускоряет распад конвертазы, служит кофактором в расщеплении C4b
- **Белок S** - препятствует взаимодействию комплекса C5b,6,7 с клеточной мембраной
- **Растворимые рецепторы компонента** (CR1, CR2 др.)



# РЕГУЛЯТОРЫ И ИНГИБИТОРЫ КОМПЛЕМЕНТА

## I. Регуляторы фазы инициации классического пути

1. C1-ингибитор (C1inh)

## II. Регуляторы фазы формирования и проявления активности

C3-конвертаз

2. C4-связывающий белок (C4bp)

3. Фактор I (C3b-INAH)

4. Фактор H

5. C3-рецептор CR1

6. MCP (Membrane cofactor protein).

7. DAF (Decay-activating factor - CD55)

## III. Регуляторы литической фазы

8. Белок S (витронектин)

9. C8bp (C8-binding protein)

10. CD59 (протектин)

# Нарушения в системе комплемента

**ГЕНЕТИЧЕСКИ-  
ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ**

**дефекты  
компонентов C1 -  
C4**

**проявляются  
аутоиммунными  
заболеваниями (СКВ,  
гломерулонефрит)**

**дефекты  
любых компонентов**

**проявляются  
рецидивирующими  
бактериальными и  
грибковыми инфекциями**

**Дефект  
компонента C3**

**проявляется, рецидивирующими  
бактериальными пневмониями,  
менингитами, перитонитами**

*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus  
aureus, Neisseria meningitidis*

**Дефекты  
ингибиторов  
H и I**

**проявляются повторными  
нагноительными процессами**

**Дефект ингибитора  
C1эстеразы**

**проявляется наследственным  
ангионевротическим отеком**

**Нарушение  
регуляции  
системы  
комплемента**

**Гемолитико-уремический синдром,  
гломерулонефриты**

Дефицит С1-ингибитора:  
ангионевротический  
отек



**Сниженная продукция  
компонентов комплемента**

**Усиленное расходование  
компонентов комплемента**

**ГИПОКОМПЛЕМЕНТ  
ИЯ**

**Формирование  
иммунных  
комплексов**

**системная красная волчанка,  
постинфекционный васкулит и гломерулонефрит,  
ревматический васкулит, сывороточная болезнь,  
лекарственная гиперчувствительность,  
при разных аутоиммунных синдромах,  
при лимфопролиферативных процессах**

# Гуморальные факторы: Белки острой фазы воспаления (реактанты).

- группа протеинов синтезируемая гепатоцитами.

В ответ на стрессорные факторы (воспаление, малигнизация, травма, обширное оперативное вмешательство, инфаркт миокарда и.т.д.) **уровни реактантов (БОФ) резко повышаются** в течение 24 часов под влиянием провоспалительных *цитокинов* (ИЛ1, ИЛ6, ФНО-  $\alpha$  и ФНО - $\beta$ , ИНФ, тромбоцитактивирующий фактор);

**Входят :** **с-реактивный белок, маннозосвязывающий белок, гаптоглобин, церулоплазмин и фибриноген,  $\alpha$ 1-антитрипсин, другие ингибиторы протеаз.**

# Гуморальные факторы: Белки острой фазы воспаления. Пентраксины

## КЛЕТОЧНОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ФУНКЦИИ ПЕНТРАКСИНОВ



# **C-реактивный белок (СРБ)**

- **В норме ( $\approx 1$  мкг/мл), при воспалительных процессах быстро нарастает в 20-25 раз.**
- **Обладает свойствами C-лектинов** → связывает **углеводные группы**.
- **Другие лиганды** → фосфорилхолин, ДНК, полиэлектролиты, белки межклеточного матрикса.
- **СРБ связывается с фосфорилхолином Грамм (+) м/о открывая новые участки молекул способные связываться с комплементом и активизировать его классический и альтернативные пути)**
- **Связанный СРБ - хемоаттрактант для НГ**
- **После расщепления СРБ фагоцитами → высвобождаются фрагменты способные → активировать Мон.**
  - СРБ способен **связываться с Re Т-лимфоцитов**
  - **Т-л могут синтезировать СРБ** в небольшом количестве

## **Функция СРБ**

- способствует **фагоцитозу**;
- увеличивает подвижность лейкоцитов;
- активирует **иммунные** реакции;
- активируют **связывание комплемента**.



**Маннозосвязывающий лектин – МСЛ (MBL)**- относится к семейству коллектинов - подобен компоненту комплемента C1q.

Исходная концентрация в сыворотке крови – **0,1 – 1 мг/мл**, в **острой фазе** повышается в **5 – 10 раз**.

МСЛ - связывается с остатками **маннозы** на поверхности патогенов (грибы, вирусы, бактерии) → изменяет свою конфигурацию и приобретает **активность сериновой протеиназы/эстеразы**.

Эта протеиназа способна **расщеплять C4 и C2** и индуцирует активацию комплемента по лектиновому пути.

### **Функции**

- Опсонизирует микроорганизмы для фагоцитоза моноцитами
- Активация комплемента по лектиновому пути

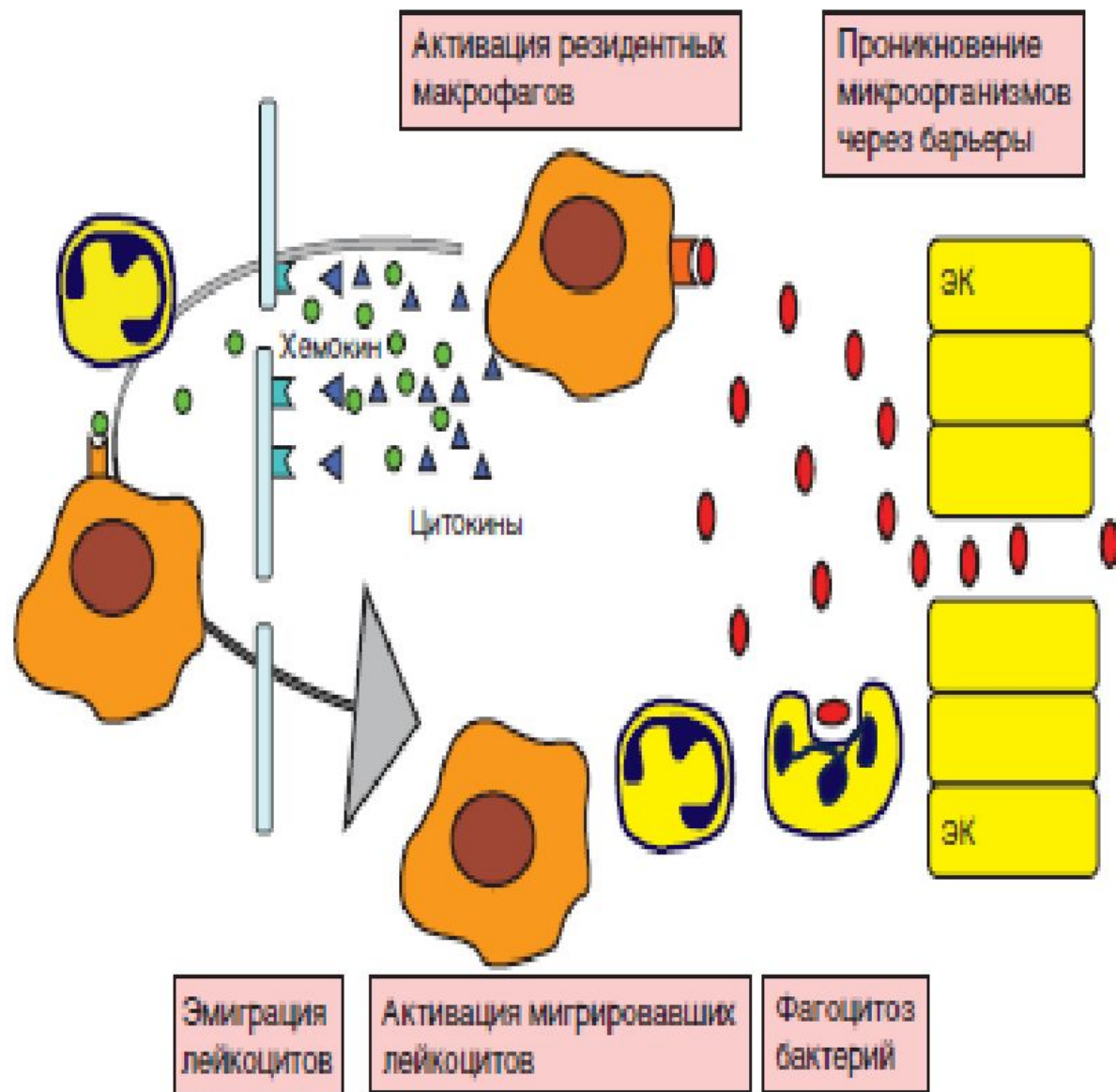
### **Белки сурфактанта SP-A и SP-D (сурфактантные протеины)**

Относится к семейству коллектинов, секретируемых эпителиальными клетками бронхиол (SP-A), эпителием дыхательных путей (SP-D). Многие Г- и Г+ бактерии, респираторные вирусы, грибы и микобактерии служат мишенями для белков сурфактанта.

### **Функции**

- Активируют фагоцитоз

## Первичная реакция на инфицирование



**Под влиянием патогенов МФ, НГ, ЭК активируются, секретируют цитокины и хемокины**  
**Лейкоциты мигрируют через сосудистую стенку в ткани**  
**М/о фагоцитируются в очаге воспаления НГ и МФ**

**Фагоциты.** В начале данного этапа их эффективность невелика:

- число НГ и МФ в месте внедрения недостаточно для развития эффективной реакции,
- их возможности в отношении распознавания и разрушения микробов ограничены, **поскольку они не активированы.**
- При наличии в организме естественных антител к микроорганизмам, эффективность фагоцитоза значительно повышается.

**Комплемент.** Активируется по альтернативному пути, так как

- на поверхности микробных клеток отсутствуют DAF или CD59,
- пропердин стабилизирует образующиеся комплексы C3b—Bb.
- Повышение количества фиксированных на поверхности микробной клетки фрагментов C3b способствует распознаванию их фагоцитами.

## **Индукция воспалительного ответа.**

- дегрануляция **тучных клеток** и выделение ими хемотаксических и провоспалительных факторов (и, что очень важно – ИЛ-4),
- активация **фагоцитирующих клеток** факторами инфекционных агентов,
- активация **эндотелиальных клеток** продуктами макрофагов,
- **повышение проницаемости сосудов**  $LTB_4$  и гистамином,
- **экспрессия молекул адгезии и синтез цитокинов**,
- миграция в очаг поражения большого числа **лейкоцитов - нейтрофилов, моноцитов, НК-клеток, а затем и лимфоцитов**,
- активация мигрировавших клеток и **выделение воспалительных цитокинов** (ИФ $\gamma$ , ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО $\alpha$  и хемокинов) в количествах достаточных, чтобы вызвать все признаки воспаления, включая общие,
- усиление **синтеза гепатоцитами белков острой фазы** (С-реактивного белка, сывороточного амилоида, маннозосвязывающего белка, др.),
- **опсонизация** микробных клеток с помощью БОФ,
- активация **комплемента по классическому и лектиновому пути** (через C2/C4) с помощью БОФ.