

Санитария и гигиена 1курс 15 группа

Тема: Инфекции и иммунная система человека.

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 видowego 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 pH 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 (C3 и C5), 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 **опсопинов**, обволакивающих микроорганизмы и ограничивающих их подвижность (антитела, СЗв, 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:

- завершённый фагоцитоз;
- незавершённый фагоцитоз;
- процессинг антигенов.

Завершённый фагоцитоз- полное переваривание микроорганизмов в клетке- фагоците.

Незавершённый 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. С1, С4, С2 не участвуют, альтернативный и классический пути смыкаются на уровне С3.

Система интерферонов.

Интерфероны- синтезируемые различными клетками организма гликопротеиды широкого спектра биологической активности (прежде всего антивирусной), *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. Стыкуясь 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.*

Лекция № 11. Антигены, основные свойства. Антигены гистосовместимости. Процессинг антигенов.

Антигены- вещества различного происхождения, несущие признаки *генетической чужеродности* и вызывающие развитие иммунных реакций (*гуморальных, клеточных, иммунологической толерантности, иммунологической памяти и др.*).

Свойства антигенов, наряду с *чужеродностью*, определяет их *иммуногенность*- способность вызывать иммунный ответ и *антигенность*- способность (антигена) избирательно взаимодействовать со специфическими антителами или антиген-распознающими рецепторами лимфоцитов.

Антигенами могут быть белки, полисахариды и нуклеиновые кислоты в комбинации между собой или липидами. Антигенами являются любые структуры, несущие признаки генетической чужеродности и распознаваемые в этом качестве иммунной системой. Наибольшей иммуногенностью обладают белковые антигены, в том числе бактериальные экзотоксины, вирусная нейраминидаза.

Многообразие понятия “антиген”.

Антигены разделены на *полные (иммуногенные)*, всегда проявляющие иммуногенные и антигенные свойства, и *неполные (гаптены)*, не способные самостоятельно вызывать иммунный ответ.

Гаптены обладают антигенностью, что обуславливает их специфичность, способность избирательно взаимодействовать с антителами или рецепторами лимфоцитов, определяться иммунологическими реакциями. Гаптены могут стать иммуногенными при связывании с иммуногенным носителем (например, белком), т.е. становятся полными.

За специфичность антигена отвечает гаптенная часть, за иммуногенность- носитель (чаще белок).

Иммуногенность зависит от ряда причин (молекулярного веса, подвижности молекул антигена, формы, структуры, способности к изменению). Существенное значение имеет степень *гетерогенности антигена, т.е. чужеродности* для данного вида (макроорганизма), степени эволюционной дивергенции молекул, уникальности и необычности структуры. Чужеродность определяется также *молекулярной массой, размерами и строением биополимера, его макромолекулярностью и жесткостью структуры*. Белки и другие высокомолекулярные вещества с более высоким молекулярным весом наиболее иммуногенны. Большое значение имеет жесткость структуры, что связано с наличием ароматических колец в составе аминокислотных последовательностей. Последовательность аминокислот в полипептидных цепочках- генетически детерминированный признак.

Антигенность белков является проявлением их чужеродности, а ее специфичность зависит от аминокислотной последовательности белков, вторичной, третичной и четвертичной (т.е. от общей конформации белковой молекулы) структуры, от поверхностно расположенных детерминантных групп и концевых аминокислотных остатков. *Коллоидное состояние и растворимость*- обязательные свойства антигенов.

Специфичность антигенов зависит от особых участков молекул белков и полисахаридов, называемых **эпитопами**. Эпитопы или *антигенные детерминанты*- фрагменты молекул антигена, вызывающие иммунный ответ и определяющие его специфичность. Антигенные детерминанты

избирательно реагируют с антителами или антиген- распознающими рецепторами клетки.

Структура многих антигенных детерминант известна. У белков это обычно фрагменты из 8- 20 выступающих на поверхности аминокислотных остатков, у полисахаридов- выступающие О- боковые дезоксисахаридные цепи в составе ЛПС, у вируса гриппа- гемагглютинин, у вируса иммунодефицита человека- мембранный гликопептид.

Эпитопы качественно могут отличаться, к каждому могут образовываться “свой” антитела. Антигены, содержащие одну антигенную детерминанту, называют *моновалентными*, ряд эпитопов- *поливалентными*. **Полимерные антигены** содержат в большом количестве идентичные эпитопы (флагеллины, ЛПС).

Основные типы антигенной специфичности (зависят от специфичности эпитопов).

1.*Видовая*- характерна для всех особей одного вида (общие эпитопы).

2.*Групповая*- внутри вида (изоантигены, которые характерны для отдельных групп). Пример- группы крови (АВО и др.).

3.*Гетероспецифичность*- наличие общих антигенных детерминант у организмов различных таксономических групп. Имеются перекрестно- реагирующие антигены у бактерий и тканей макроорганизма.

а. Антиген Форсмана- типичный перекрестно- реагирующий антиген, выявлен в эритроцитах кошек, собак, овец, почке морской свинки.

б.Rh- система эритроцитов. У человека Rh- антигены агглютинируют антитела к эритроцитам обезьян *Macacus rhesus*, т.е. являются перекрестными.

в. Известны общие антигенные детерминанты эритроцитов человека и палочки чумы, вирусов оспы и гриппа.

г. Еще пример- белок А стрептококка и ткани миокарда (клапанный аппарат).

Подобная антигенная мимикрия обманывает иммунную систему, защищает от ее воздействия микроорганизмы. Наличие перекрестных антигенов способно блокировать системы, распознающие чужеродные структуры.

4.*Патологическая*. При различных патологических изменениях тканей происходят изменения химических соединений, что может изменять

нормальную антигенную специфичность. Появляются “ожоговые”, “лучевые”, “раковые” антигены с измененной видовой специфичностью. Существует понятие **аутоантигенов** - веществ организма, к которым могут возникать иммунные реакции (так называемые *аутоиммунные реакции*), направленные против определенных тканей организма. Чаще всего это относится к органам и тканям, в норме не подвергающимся воздействию иммунной системы в связи с наличием барьеров (мозг, хрусталик, парашитовидные железы и др.).

5.Стадиоспецифичность. Имеются антигены, характерные для определенных стадий развития, связанные с морфогенезом. Альфа-фетопротеин характерен для эмбрионального развития, синтез во взрослом состоянии резко увеличивается при раковых заболеваниях печени.

Антигенная специфичность и антигенное строение бактерий.

Для характеристики микроорганизмов выделяют родовую, видовую, групповую и типовую специфичность антигенов. Наиболее точная дифференциация осуществляется с использованием *моноклональных антител* (МКА), распознающих только одну антигенную детерминанту.

Обладая сложным химическим строением, бактериальная клетка представляет целый комплекс антигенов. Антигенными свойствами обладают жгутики, капсула, клеточная стенка, цитоплазматическая мембрана, рибосомы и другие компоненты цитоплазмы, токсины, ферменты.

Основными видами бактериальных антигенов являются:

- соматические или О- антигены (у грамотрицательных бактерий специфичность определяется дезоксисахарами полисахаридов ЛПС);
- жгутиковые или Н- антигены (белковые);
- поверхностные или капсульные К- антигены.

Выделяют *протективные антигены*, обеспечивающие защиту (протекцию) против соответствующих инфекций, что используется для создания вакцин.

Суперантигены (некоторые экзотоксины, например- стафилококковый) вызывают чрезмерно сильную иммунную реакцию, часто приводят к побочным реакциям, развитию иммунодефицита или аутоиммунных реакций.

Антигены гистосовместимости.

При пересадках органов возникает проблема совместимости тканей, связанная со степенью их генетического родства, реакциями отторжения чужеродных *аллогенных и ксеногенных* трансплантатов, т.е. проблемами трансплантационного иммунитета. Существует ряд тканевых антигенов. Трансплантационные антигены во многом определяют индивидуальную антигенную специфичность организма. Сопокупность генов, определяющих синтез трансплантационных антигенов, получила название главной системы гистосовместимости. У людей она часто называется системой HLA (Human leucocyte antigens), в связи с четким представительством на лейкоцитах трансплантационных антигенов. Гены этой системы расположены на коротком плече хромосомы С6. Система HLA- это система сильных антигенов. Спектр молекул МНС уникален для организма, что определяет его биологическую индивидуальность и позволяет различать “чужое- несовместимое”.

Семь генетических локусов системы разделены на *три класса*.

Гены первого класса контролируют синтез антигенов класса 1, определяют тканевые антигены и контролируют гистосовместимость. Антигены класса 1 *определяют индивидуальную антигенную специфичность, они представляют любые чужеродные антигены Т-цитотоксическим лимфоцитам.* Антигены класса 1 представлены на поверхности всех ядродержащих клеток. Молекулы МНС класса 1 взаимодействуют с молекулой CD8, экспрессируемой на мембране предшественников цитотоксических лимфоцитов (CD- cluster difference).

Гены МНС класса 2 контролируют антигены класса 2. Они контролируют ответ к *тимусзависимым антигенам.* Антигены класса 2 экспрессированы преимущественно на мембране *иммунокомпетентных клеток* (прежде всего макрофагов и В- лимфоцитов, частично- активированных Т- лимфоцитов). К этой же группе генов (точнее- области HLA- D) относятся также *гены Ir - силы иммунного ответа и гены Is - супрессии иммунного ответа.* Антигены МНС класса 2 обеспечивают взаимодействие между макрофагами и В- лимфоцитами, участвуют во всех стадиях иммунного ответа- представлении антигена макрофагами Т- лимфоцитам, взаимодействии (кооперации) макрофагов, Т- и В- лимфоцитов, дифференцировке иммунокомпетентных клеток. Антигены класса 2 принимают участие в формировании *противомикробного, противоопухолевого, трансплантационного и других видов иммунитета.*

Структуры, с помощью которых белки МНС классов 1 и 2 связывают антигены (так называемые *активные центры*) по уровню специфичности уступают только активным центрам антител.

Гены МНС класса 3 кодируют отдельные компоненты системы комплемента.

Процессинг антигенов- это их судьба в организме. Одной из важнейших функций макрофагов является переработка антигена в иммуногенную форму (это собственно и есть процессинг антигена) и представление его иммунокомпетентным клеткам. В процессинге, наряду с макрофагами, участвуют В- лимфоциты, дендритные клетки, Т- лимфоциты. Под процессингом понимают такую переработку антигена, в результате которой пептидные фрагменты антигена (эпитопы), необходимые для передачи (представления), отбираются и связываются с белками МНС класса 2 (или класса 1). В таком комплексном виде антигенная информация передается лимфоцитам. Дендритные клетки имеют значение в фиксации и длительном хранении (депонировании) переработанного антигена.

Экзогенные антигены подвергаются эндоцитозу и расщеплению в антиген- представляющих (презентирующих) клетках. Фрагмент антигена, содержащий антигенную детерминанту, в комплексе с молекулой класса 2 МНС транспортируется к плазматической мембране антиген- представляющей клетки, встраивается в нее и представляется CD4 Т- лимфоцитам.

Эндогенные антигены - продукты собственных клеток организма. Это могут быть вирусные белки или аномальные белки опухолевых клеток. Их антигенные детерминанты представляются CD8 Т- лимфоцитам в комплексе с молекулой класса 1 МНС.