ИММУННАЯ СИСТЕМА И ИММУНИТЕТ – ПРИРОДНЫЙ ГАРАНТ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА.

Н.В. ШАБАШОВА, профессор д.м.н.

СЗГМУ им. И. И. Мечникова, кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии

Илья Ильич Мечников (1845-1916)руководил французско-русской школой у Л. Пастера

- **15 июля 2016г** над зданием этого института был приспущен и повязан траурным крепом национальный флаг Франции – так отдали **дань памяти человеку**, который в нем трудился почти 30 лет, привнес в практику и науку феноменальные результаты и гениальные гипотезы, и даже тело свое после смерти завещал науке. Этим человеком был **русский физиолог Илья Ильич Мечников.**
- **«Нужно было обладать изумительным даром научного воображения и предвидения, чтобы из наблюдений над реакцией личинок морской звезды на введенный в них шип розы построить теорию, объясняющую интимные механизмы невосприимчивости человека к заразным болезням» (Зильбер Л.А. 1958)**
- **И.И.Мечникову принадлежит приоритет открытия защитной роли макрофагов и других фагоцитов (1882г), он считал фагоцитоз универсальным механизмом иммунного «пищеварения».**
- **за что получил Нобелевскую премию в 1908 г.,** но пришлось уехать в Париж.

И.И.Мечников – величайший и первый иммунолог в России

И.И. Мечникова по праву считают «Отцом клеточной иммунологии»:

Рассматривая фагоциты в качестве главных участников воспаления, пришел к выводу, что воспаление – защитная функция иммунной системы !!!

И. И. Мечников ввел термин «клеточный иммунитет»

Впервые употребил термин – «иммунная система» как совокупность иммунных клеток и органов: «Селезенка, лимфоидные органы и костный мозг являются центральными органами в « целебной системе» «медицинского пищеварения». Считал, что в определенной степени печень и почки тоже можно отнести к этой « целебной системе».

Начал исследования участия нервной системы в этом процессе.

Показал **значение нормальных микроорганизмов** в поддержании **здоровья человека**.

И.И. Мечникова – автор гениальной гипотезы о гомеостатической роли иммунной системы

И.И.Мечников – автор гипотезы о глобальной функции иммунной системы

В 1900 г. на 13м международном съезде врачей (Париж) доказывая, что клетки иммунной системы не следует рассматривать в качестве «жандармов организма» - их участие в межвидовой борьбе Хозяин-Паразит не более, чем частный эпизод глобальной биологической функции иммунной системы,

выдвинул гениальную гипотезу о том, что иммунная система предназначена не столько для борьбы с патогенными микроорганизмами, сколько для поддержания «состояния гармонии» или «состояния здоровья» в условиях постоянного давления Среды. Иммунная система предназначена для динамичного участия в извечном стремлении организма к самоподдержанию, саморепарации и самооптимизации, опередив свое время на 100 лет

По И.И.Мечникову: Глобальная функция иммунной системы – сохранение постоянства внутренней среды организма – гомеостаз.

Функции иммунной системы по данным современной науки

Цензорная – сохранение постоянства клеточного состава макроорганизма:

1) защита организма от **внутренней** (мутантные клетки, опухоли) и

2) **внешней** (микроорганизмы и другие экзоантигены, например, продукты питания) **агрессии**

Регуляторная: **саморегулирующаяся система!**

1) **адаптация** к внешним воздействиям вместе с нервной и эндокринной системами,

2) организация и защита путем **воспаления**,

3) **восстановительные** процессы в поврежденных тканях,

4) **кроветворение**,

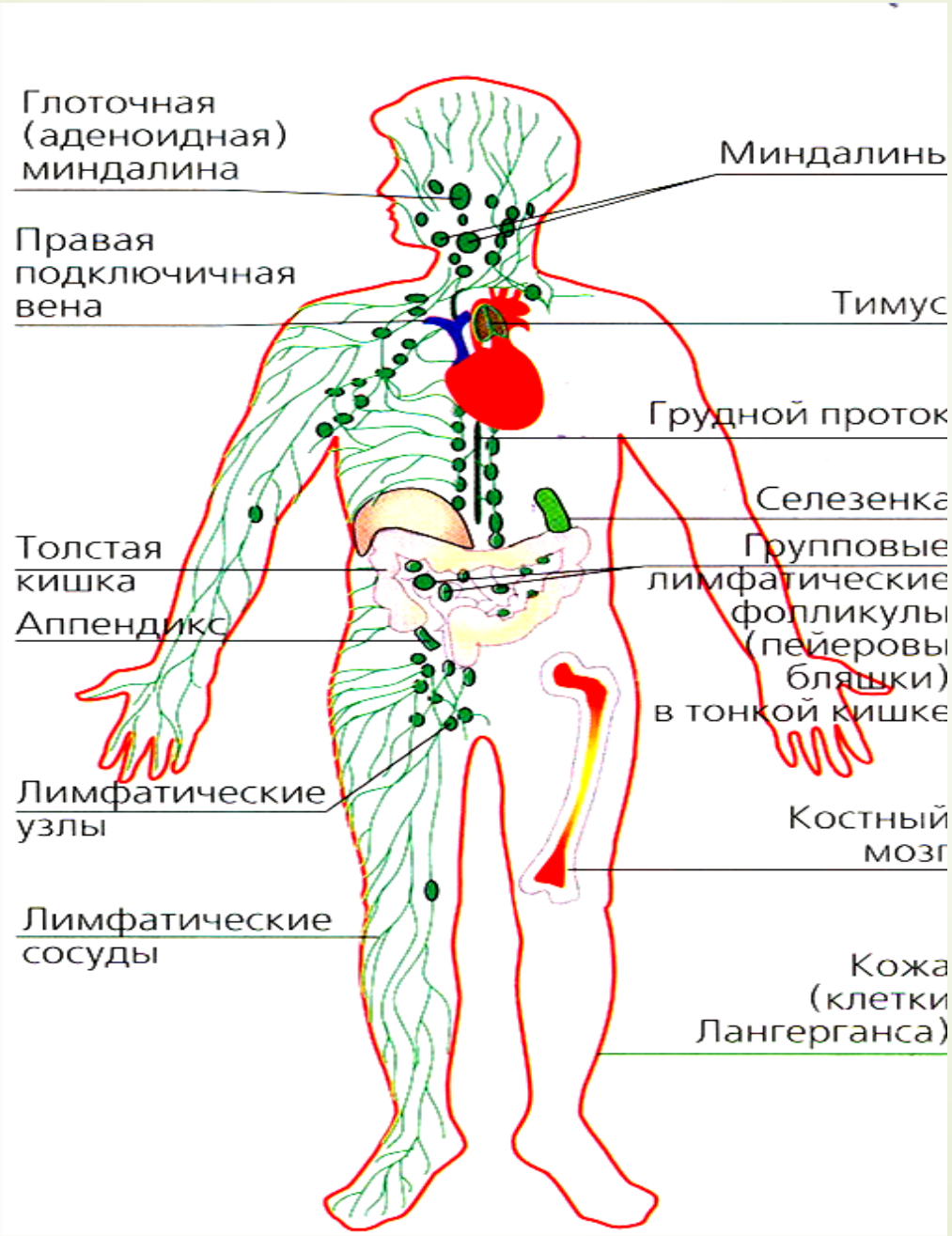
5) **свертывание** крови,

6) состояние капиллярных сосудов,

7) **выработка гормонов и нейропептидов,**

8) **участие в обменных процессах и пищеварении**

Структурная организация иммунной системы



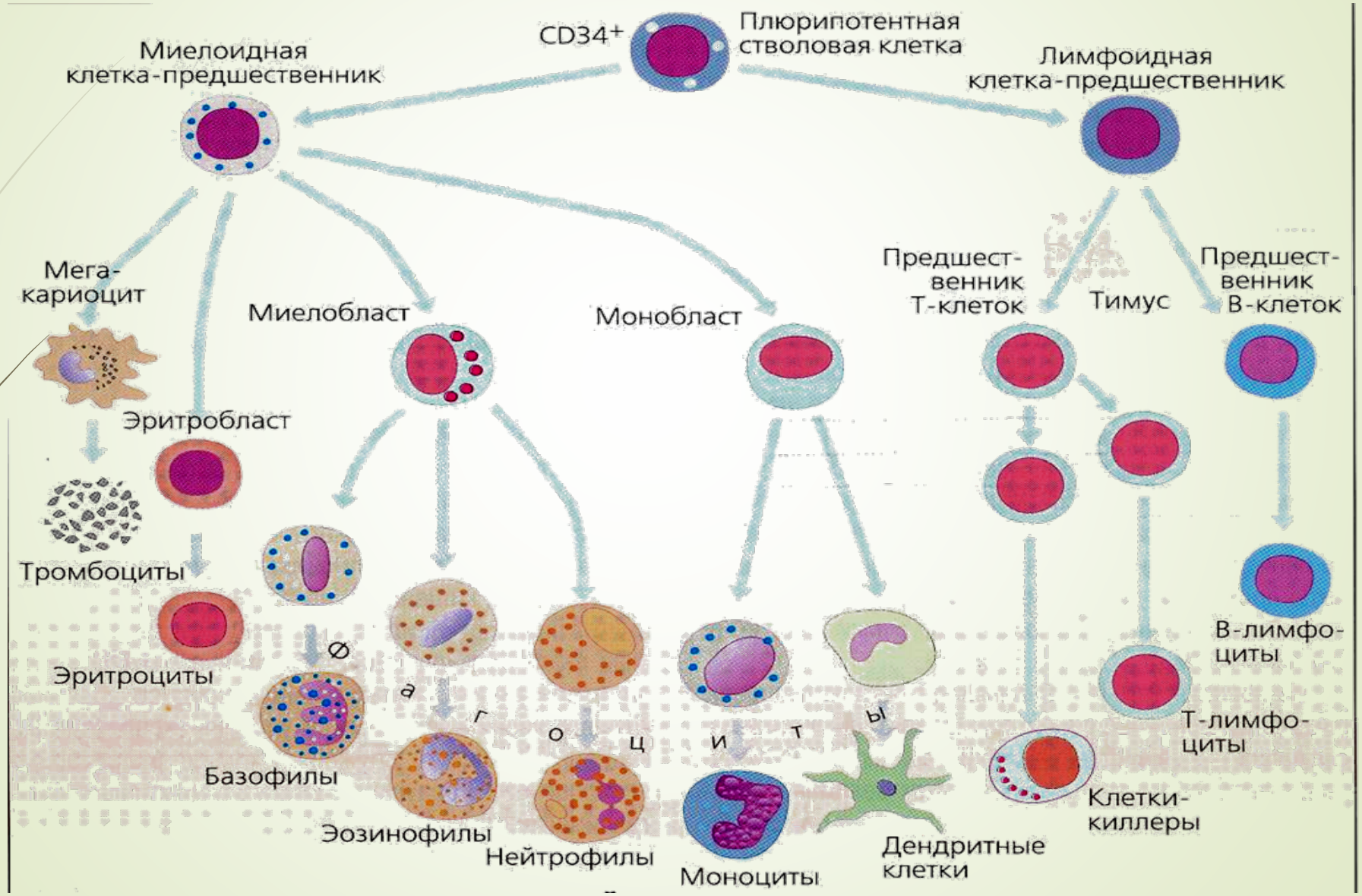
Морфо-функциональная многоуровневая организация иммунной системы -

- 1 – центральные органы: костный мозг и вилочковая железа – образование всех клеток ИС
- 2 – периферические лимфоидные органы – организация ИО
- 3 - тканевой уровень – распознавание АГ, развитие эффекторной фазы ИО при взаимовлиянии иммунных и тканевых факторов и клеток вплоть до «уборки» ненужных и поврежденных клеток и регенерации ткани
- 4 - клеточный уровень: полиморфный и полифункциональный (множество клеток с разнообразными, даже противоположны-ми в зависимости от фазы ответа функциями)
- 5 – субклеточный уровень: полифункциональный, биохимически многообразный (рецепторы, цитокины и др.)
- 6 – уровень ферментов: биохимическое многообразие
- 7 – уровень генов, отвечающих за синтез различных иммунных молекул (ферментов, цитокинов, рецепторов и т.д) экспрессия генов и соответствующих им молекул в зависимости от потребностей организма в ответе.

Происхождение клеток ИС

- Все клетки крови и ИС происходят из плюрипотентных или полипотентных гемопоэтических стволовых клеток костного мозга (ППСК). ППСК очень немного в периферической крови, они похожи на небольшие ЛФ.
- ППСК – недифференцированные клетки-предшественники, **уникальны** способностью к **самовоспроизведению** (делению), обладают высокой **пластичностью:** могут превращаться в различные клетки крови и других тканей.
- ППСК дают начало двум последующим главным рядам клеток дифференцировки: **миелоидному и лимфоидному**.
- Разные клетки созревают с разной скоростью, при этом приобретают или теряют поверхностные структуры в зависимости от стадии созревания.
- Дифференцировка ППСК происходит **только под влиянием тканевых факторов** – **гормонов стромы костного мозга – миелопидов, ростовых факторов**Г-КСФ – дифференцировка в Гр, ГМ-КСФ, – диф-ка Мон и ДК., **и/или цитокинов (ИЛ1, 3, 4, 5, 9, 11 и многих других), синтезируемых ИКК на территории костного мозга.**

Схема происхождения клеток ИС



ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- **Иммунная система** – совокупность органов, тканей и клеток, генерированных по всему организму, способных осуществлять иммунные функции во всех тканях и органах.
- **Объединение всех участников обусловлено происхождением ИКК и осуществляется посредством молекул коммуникации: рецепторов и цитокинов и рециркуляцией через кровеносные и лимфатические сосуды.**
- **Иммунитет – способ действия иммунной системы.**

В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ВОЗМОЖНО ВЫДЕЛЕНИЕ,

ПО КРАЙНЕЙ МЕРЕ
ДВУХ ТИПОВ РЕЦЕПТОРОВ,
РАСПОЗНАЮЩИХ «НЕ СВОЕ»:

PATTERN-RECOGNITION RECEPTOR (PRR)
ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИЙ РЕЦЕПТОР (ВИ)

И

ANTIGEN-RECOGNITION RECEPTOR (ARR)
АНТИГЕН-РАСПОЗНАЮЩИЙ РЕЦЕПТОР (АИ)

Антигены – ЧТО ЭТО ?

- **Антиген**- **генетически чужеродное** вещество или клетка: клетки собственного организма с чуждыми здоровому макроорганизму генетическими мутациями, клетки организмов других видов, включая микроорганизмы, пищевые продукты(получены из организмов других видов живого), субклеточные структуры разной величины вплоть до некоторых полисахаридов и нуклеиновых кислот при определенных условиях, собственные молекулы стрессорного происхождения.
- Есть собственные антигены, изолированные от воздействия общей ИС, в частности от реакции адаптивного иммунитета – «забарьерные органы» - ЦНС, глаз, яичко, щитовидная и вилочковая железы.
- Антигены тканевой совместимости – собственные молекулы на клетках, но при введении в другой организм вызывают иммунный ответ.
- Основное свойства антигена - иммуногенность – способность вызывать иммунный ответ.

Два вида «иммунитета»

- Иммунная система имеет два вида механизмов: **врожденный и адаптивный иммунитет**.
- Врожденный иммунитет распознает **паттерны (комплексы молекул) микроорганизмов Паттерн-распознающими Р** и «решает» «дружить» с МО или уничтожить всеми механизмами и привлекает или не привлекает адаптивный ответ. Также отвечает на **эндогенные сигналы опасности** цитотоксическими клетками. Фагоцитоз завершает «уборку».
- Адаптивный иммунитет распознает **эпитопы** – антигенные детерминанты **узко специфичными рецепторами -АГРР**, развивает высоко избирательные ответы. Но АИ запускается клетками врожденного иммунитета, и эффекторная фаза АИ осуществляется в основном клетками ВИ. АИ придает большую специфичность работе врожденного иммунитета, повышает его эффективность. Преимущество АИ перед ВИ – образование **клеток памяти**, за счет чего ускоряется процесс образования эффекторов и повышается эффективность иммунной защиты при повторном контакте с антигеном.

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

- Характерен для всех многоклеточных животных
- Функционирует с рождения по одному и тому же сценарию вне зависимости от вида «чужого»
- Генетически стабильный- консервативный, не меняется в течение жизни, «не улучшается» от прививок.
- Защитная система **немедленного действия** (начинается тотчас и организуется до элиминации АГ за минуты и часы), совершенно необходима для сохранения здоровья, направлена на эффективную защиту от всех потенциальных инфекционных и неинфекционных угроз.
- **Первым распознает** потенциальную угрозу тотчас с помощью **Паттерн-распознающих Р (PRR)** – «специфических рецепторов неспецифического иммунитета»
- Является **организатором адаптивного** иммунного ответа и завершает его.
- Основной организатор и участник любого **воспаления**.
- Имеет клеточные и гуморальные механизмы.
- **Не остается** иммунологической памяти **(нужна ли она?)**.
- Все современные данные полностью подтверждают значимость тех клеток и механизмов, которые изучал И.И.Мечников и считал их главными в защите – иммунитете (Нобелевские премии ученым в 2011году за ВИ).

Гуморальные механизмы врожденного иммунитета

- Ферменты, слизь, биологическая пленка кишечника с микроорганизмами – на барьерах.
- бактерицидные продукты барьерных тканей – АМП (дефензины, кателицидины, лизоцим и др)- на барьерах и в барьерных субстратах,
- Секреторный иммуноглобулин А (sIgA)- на барьерах и в биосубстратах,
- Система комплемента – во всех тканях и жидкостях,
- Белки острой фазы - во всех тканях и жидкостях,
- Трансферрин, лактоферрин, церулоплазмин - во всех тканях и жидкостях,
- ИФНа - во всех тканях и жидкостях,
- белки свертывающей системы крови - во всех тканях и жидкостях,
- Вазоактивные вещества, в том числе простагландины - во всех тканях и жидкостях,
- Цитокины - во всех тканях и жидкостях.
- Продукты нормобиоты, в том числе природный иммуномодулятор

Клетки врожденного иммунитета

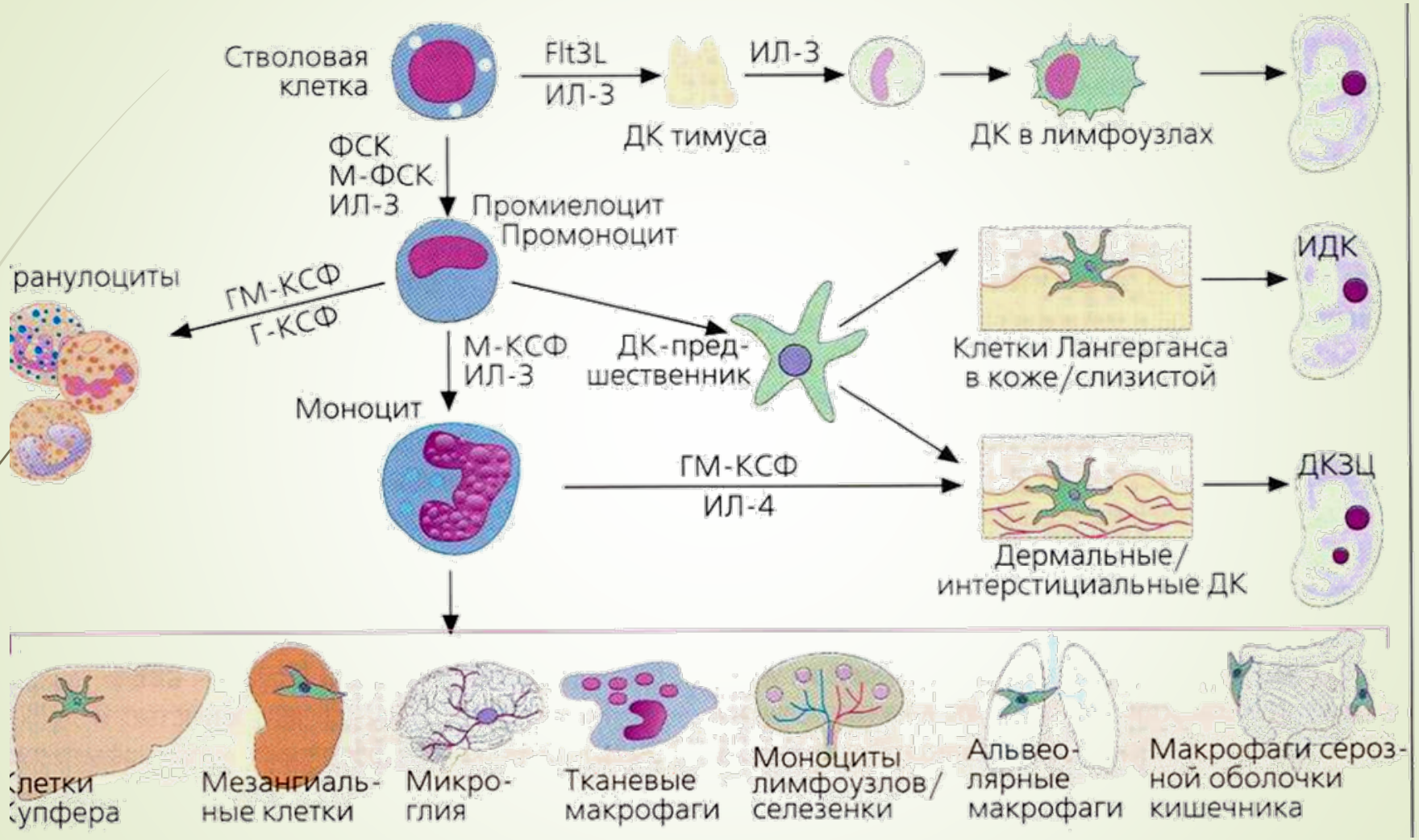
- **Клетки барьерных тканей: эпителиоциты, эпидермоциты, эндотелиоциты**(Механический **барьер**, в том числе, слущивание, межклеточ-ные взаимосвязи + ферменты экстрактов: муциназа, лизоцим; синтез **бактерицидных продуктов** (антимикробные пептиды, цитокины, sIgA, лизоцим) постоянно; **распознавание** чужеродных клеток и молекул через ПРР за секунды; одновременно ↑ экспрессия Р к Ц, взаимодействие их: «решается» вопрос как реагировать дальше → **регуляция**: развитие(раннее инициативное воспаление) или супрессия клеточных врожденных и/или адаптивных ответов - препятствие клинически явному воспалению при встрече с нормальной или непатогенной УПФ).
- Внутри барьерных тканей импульс получают другие клетки ВИ, большинство которых входят в **первую наиважнейшую линию защиты вместе с барьерными:**

- **Фагоцитоз**: НГ, Мон, МФ, ДК,Э, Б,ТК, в определенных условиях даже ЭК: воспаление, элиминация АГ, регуляция, инициация АО.

- **Экзоцитоз**: противопаразитарная защита, в основном, Э и Б, некоторые ТК (опосредованно)

- **Киллинг** клетками-киллерами : защита от собственных клеток, несущих сигналы опасности и чужеродности, инфицированных вирусами и бактериями: натуральные киллерные клетки, Tγδ-клетки, NKT, B1

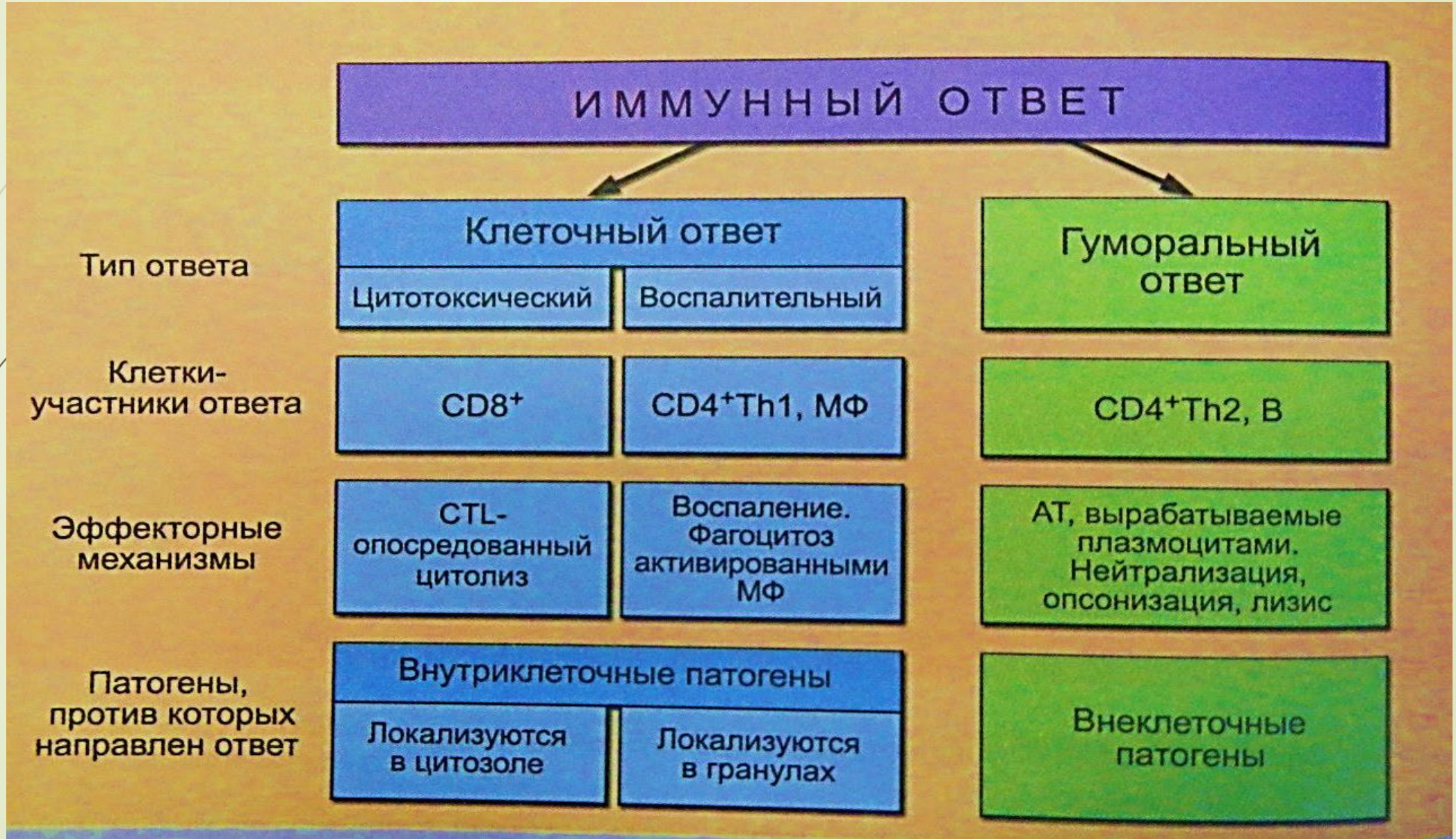
Система фагоцитов



Особенности адаптивного иммунного ответа

- **Специфический ответ** на антигенную детерминанту через специфический рецептор;
- Остается **иммунологическая память - клетки памяти 1) в ткани, куда поступил АГ, где проходила эффекторная фаза ИО, и 2) в периферическом лимфоидном органе, «отвечающем» за эту ткань**
- Сила ответа **генетически зависима** (т.к. зависит от собственных ферментов), **специфичность – хаотичное** образование АГРР.
- Преимущественное направление ответа зависит от антигена и его локализации (внеклеточно, в эндосомах или в протеосомах) в клетках ВИ – АРК.
- Организуется ИКК и цитокинами.
- Во всех видах специфических ответов ИКК взаимодействуют с врожденными неспецифическими защитными факторами: начинается клетками врожденной защиты(Мон-МФ, ДК и др. АПК) и заканчивается фагоцитами (элиминацией антигенов или комплексов АГ-АТ) – **сугубая зависимость АИО от ВИ.**

Виды адаптивного иммунного ответа



Взаимоотношения хозяина и МО

- Организм любого человека является **носителем множества различных микроорганизмов, что известно было еще до Л. Пастера – микробиоценоз (микробиом).** В том числе среди них множество потенциально патогенных МО.
- В большинстве случаев **носительство не ведет к возникновению заболеваний:** МО в норме практически не изменяют клиническое состояние организма хозяина (Р. Шоуп – «вирусов намного больше, чем вирусных болезней»).
- Между микробиоценозом и хозяином даже сложились отношения **мутуализма – полезности друг другу**: МО «научились» не наносить существенного вреда, чтобы выжить самим: при гибели хозяина МО тоже гибнут. И даже присутствие вирусов в клетке хозяина может быть полезно, поскольку стимулирует постоянно активность ИФН-индуцирующих генов – защита от малигнизации.
- **Инфекционные заболевания скорее исключение**, чем правило во взаимоотношениях организма – хозяина и МО.
- **Неверно отождествлять инфекцию – заболевание и инфицированность – носительство**
- **Виды исходов взаимодействия: протективный иммунитет, носительство, инфекция как болезнь с выздоровлением или без выздоровления(хроническая инфекция или летальный исход)**

Факторы, определяющие развитие иммунных механизмов и исходы инфицирования

В первую очередь имеют значение особенности реагирования иммунной системы хозяина. Всегда **задача** ИС - развить **активный ИО, который не позволит МО нарушить клиническое состояние макроорганизма – основная задача - сохранить постоянство клеточного состава - гомеостаз**

Это зависит от:

- **особенностей и места** первых иммунологических событий, что определяется **путем поступления МО** : через барьеры, кровь, внутрь ткани (инокуляция).
- **от состояния барьеров, т.к.** там происходят **первые иммунологические события**, поскольку **в подавляющем большинстве** случаев МО попадают на **СО трех основных трактов и на кожу**.
- **от количества поступивших МО - н**езначительное количество МО способно индуцировать защитный ИО без повреждения **(без инфекции**)и создать **протективный иммунитет** -устойчивость
- **на первом этапе ИС реагирует на поверхностные АГ МО,** поэтому имеет значение **строение возбудителя**, у бактерий более всего – от **особенностей строения клеточных стенок;**
- **от факторов патогенности возбудителя** (например, токсигенные, нетоксигенные), имеют ли **антирецепторы** к клеткам организма.
- **при любом пути поступления, локализации, структуре и количестве МО, в том числе, возможных патогенов исход зависит от адекватности реакций ИС, в первую очередь, врожденных механизмов.**

Факторы, определяющие развитие иммунных механизмов и исходы при появлении внутренних антигенов

- Активность ВИ– распознавание антимикробными пептидами изменения структуры мембран, изменения состава и количества АГ МНС на клетках-мутантах рецепторами натуральных киллеров. Цитолитическая активность НК, ТНК, Тγδ.
- Наличие или отсутствие специфического АГРР к новому АГ мутантной клетки на единственном Т-ЛФ
- Баланс между системами адаптации: НС,ЭС, ИС, т.к. к его нарушению более всего чувствительны Т-ЛФ.
- Достаточное питание всех этих систем, в том числе макро- и микронутриентов.
- Качество ремиссии очагов хронических воспалительных заболеваний (кислотность, снабжение кислородом способствуют мутагенезу) при ограничении приема и количества лекарств химического происхождения, к которым всегда и наиболее чувствительны Т-ЛФ.

Определение

- **иммунитет** – это способ сохранения генетического постоянства внутренней среды организма с помощью иммунных механизмов, осуществляемых иммунной системой, способ распознать (обнаружить, отличить) и уничтожить генетически чужеродные, генетически измененные собственные клетки и вещества, чтобы предотвратить изменение внутренней среды организма человека (в целом предотвратить исчезновение вида как такового).
- Эта защита подарена человеку Природой, Творцом. Она универсальна и всемогуща, если ей не мешать человек может жить до 120 лет.

Спасибо

за внимание !