

Лекция 2. Новые глобальные инфекции. Воспаление. Фагоцитоз. Война и Мир с патогенами

ГАРИБ Фируз Юсуфович
доктор медицинских наук профессор

Кафедра иммунологии
биологического факультета МГУ

24 февраля 2021



Информация к размышлению:

- Мировые инфекции во все времена уносили и уносят миллионы человеческих жизней – значительно больше, чем все катастрофы и войны, вместе взятые
- По оценкам экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в результате всех войн XX столетия погибло 111 млн человек, т.е в среднем по **1,1 млн ежегодно**. В то же время смертность от инфекций достигла **17 млн человек в год!**

Ежегодная смертность от инфекционных болезней в мире



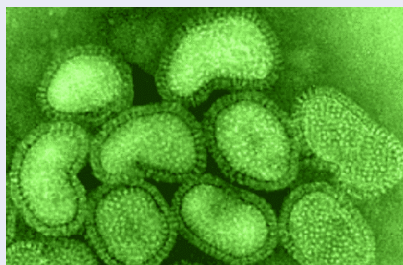
1	Острая респираторная инфекция	3 905 000
2	Туберкулез	3 000 000
3	Диарея (в т.ч. дизентерия)	2 473 000
4	Малярия	1 500 000 - 2 700 000
5	СПИД	1 500 000
6	Гепатит В	1 156 000
7	Корь	1 010 000
8	Коклюш	355 000
9	Столбняк	310 000
10	Трипаносомоз (сонная болезнь)	150 000

*За год общее количество умерших от инфекций ≈ 17
миллионов*

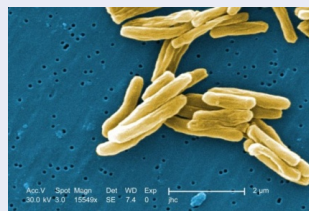
(при 59 миллионах ежегодных смертей во всем мире).

Портреты «знаменитых» патогенов

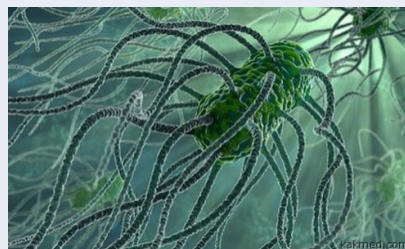
Вирус гриппа



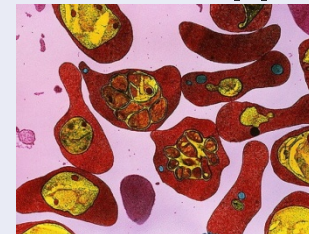
**Микобактерия
туберкулеза**



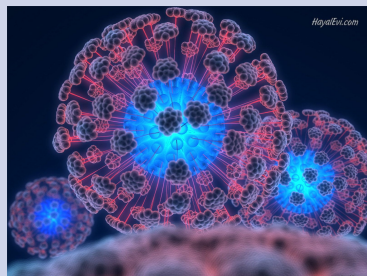
Сальмонелла



**Малярийный
плазмодий**



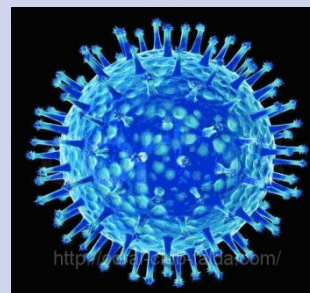
ВИЧ/СПИД



**Вирус
гепатита В**



Вирус кори



**Бордетелла
(коклюш)**



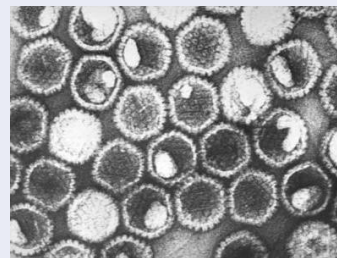
**Клостридия
столбняка**



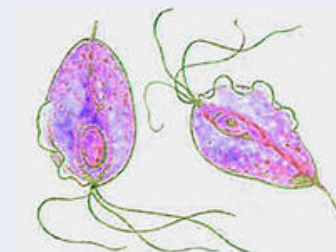
Трипаносома



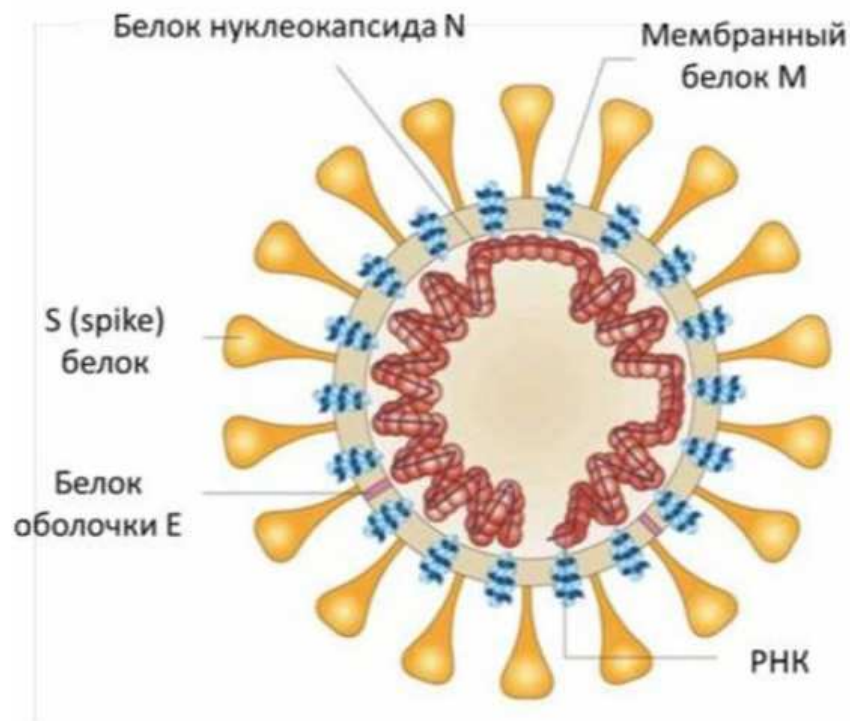
Вирус герпеса



Трихомонус



Коронавирусы – схема строения



- Сферические частицы диаметром 120 нм;
- Оболочка вириона содержит булавовидные отростки (S, spike);
- Белок оболочки E;
- Мембранный белок M;
- Нуклеокапсидный белок N;
- Геном +РНК длиной примерно 30000 нт;
- +РНК содержит кэп структуру и полиА последовательность.

Peiris et al., Nature medicine, 2005

Эффективность вакцинации против некоторых распространенных в США инфекционных заболеваний.

Заболевание	Максимальное количество случаев (в год)	Количество случаев в 2014 г.
Дифтерия	206,939 (1921)	0
Корь	894,134 (1941)	72
Эпидемический паротит	152,209 (1968)	40
Коклюш	265,269 (1934)	311
Полиомиелит (паралитический)	21,269 (1952)	0
Краснуха	57,686 (1969)	0
Столбняк	1,560 (1923)	0
Инфекция, вызванная гемофильной палочкой типа В	~20,000 (1984)	134
Гепатит В	26,611 (1985)	58

Многие инфекционные заболевания, против которых были разработаны эффективные вакцины, фактически искоренены в США и в других развитых странах.

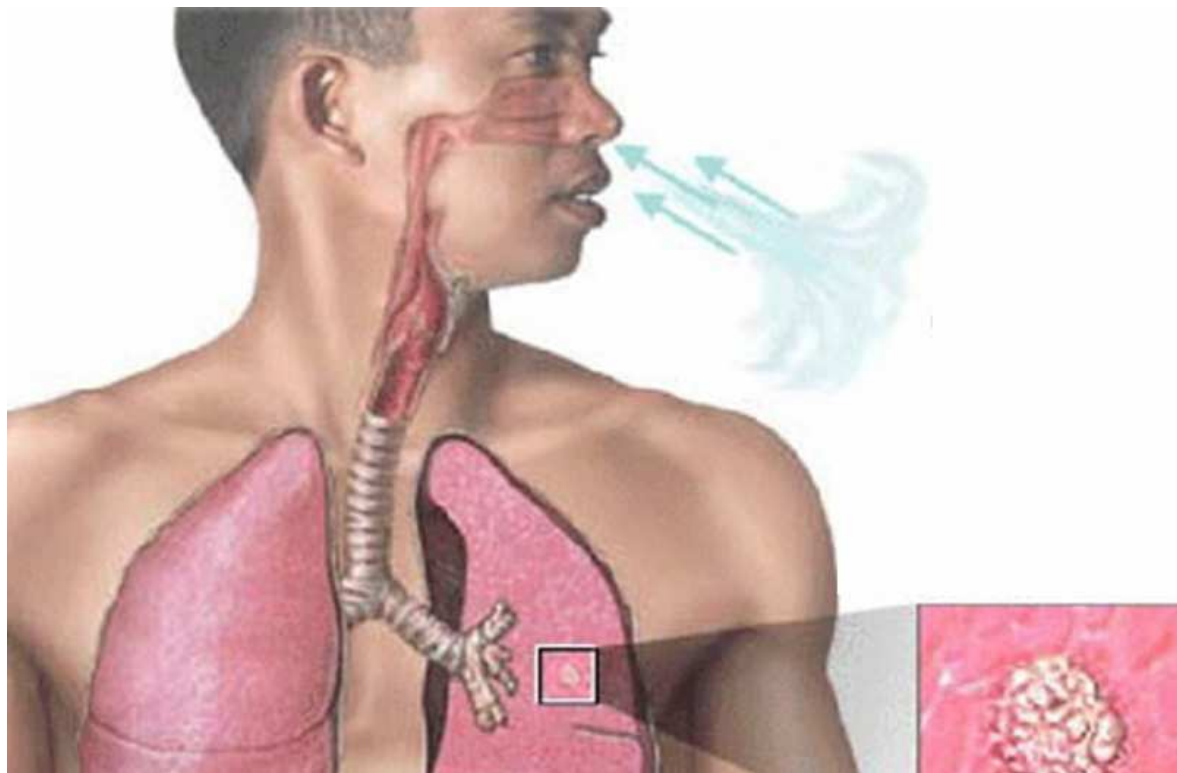
Туберкулез легких

Заражено 2,2 млрд

Заболевают 20 млн в год

Умирает 2-3 млн в год

Вакцина недостаточно
эффективна





СПИД

**Словно бы заглянув в
грядущее столетие
мировых войн,
революций и
экологических
бедствий, автор,
отрицает возможность
их преодоления**

Крик Эдвард Мунк 1893

Главные функции системы иммунитета

1. Защита организма от агрессии биологического происхождения:

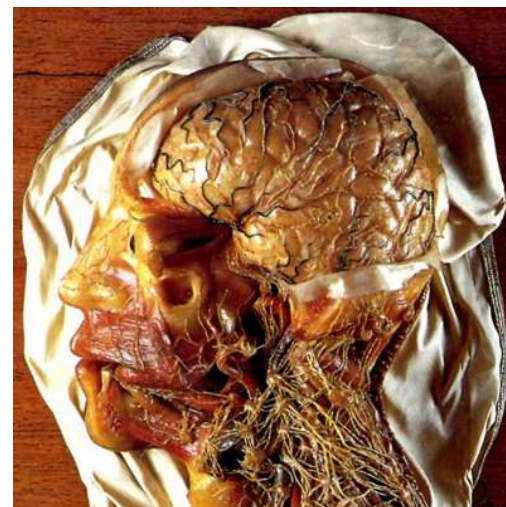
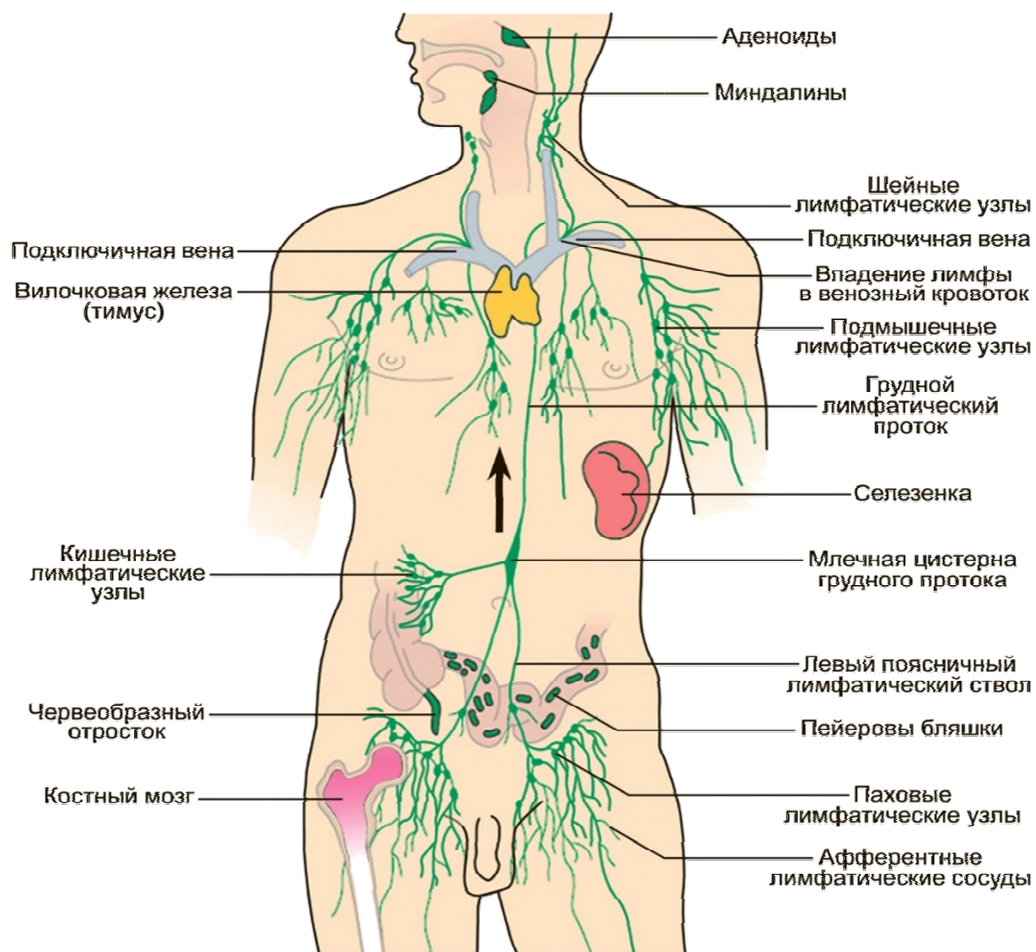
чужеродных и опасных
агентов - инфекций и опухолей

2. Защита организма от внедрения
в ДНК генетически чужеродного
материала из инфекционных агентов
(т.е. от «генетической грязи»)

Центральные и периферические органы системы иммунитета

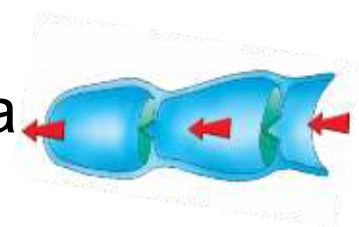


Система иммунитета объединяет кроветворную и лимфатическую системы

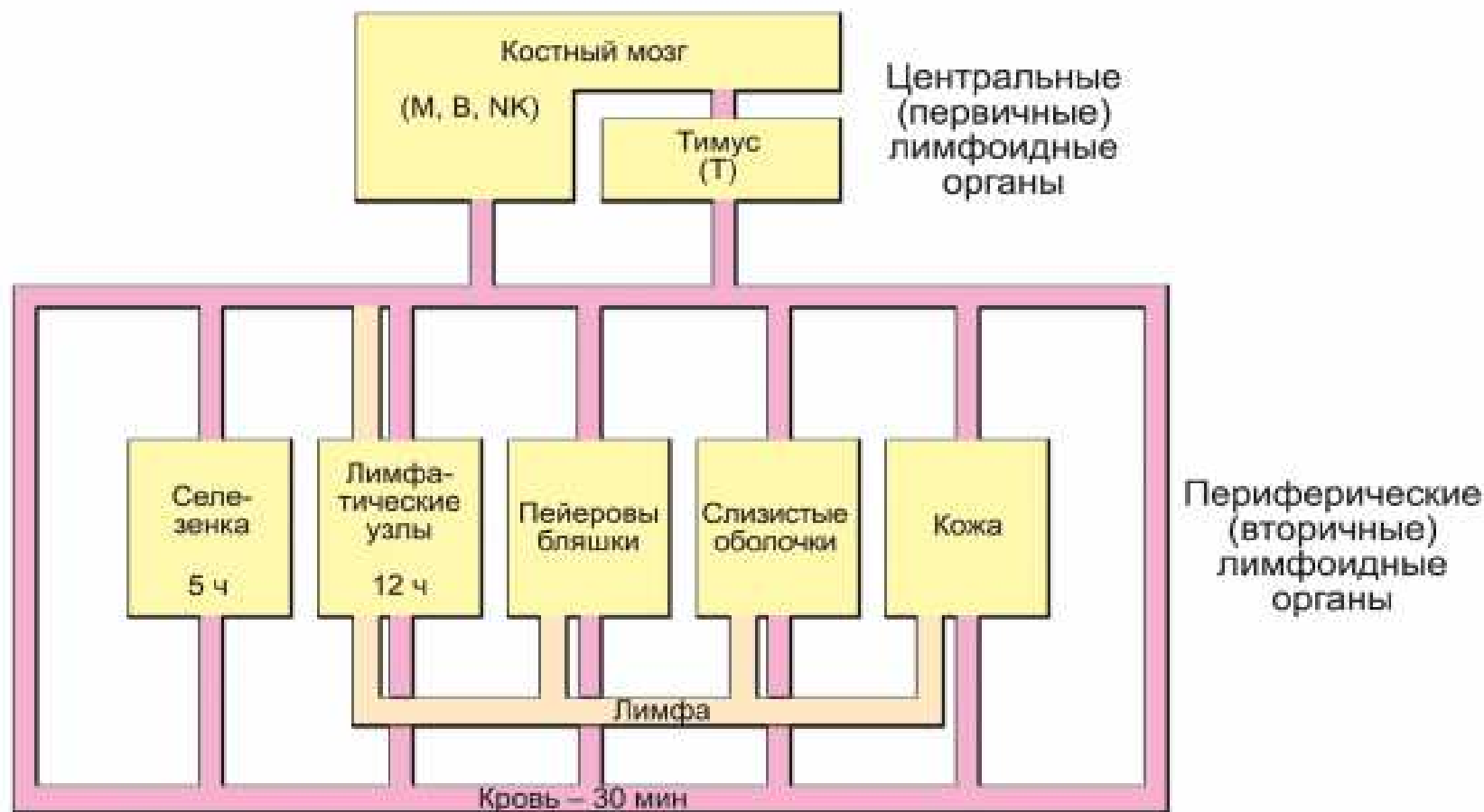


Сеть лимфатических сосудов на шее

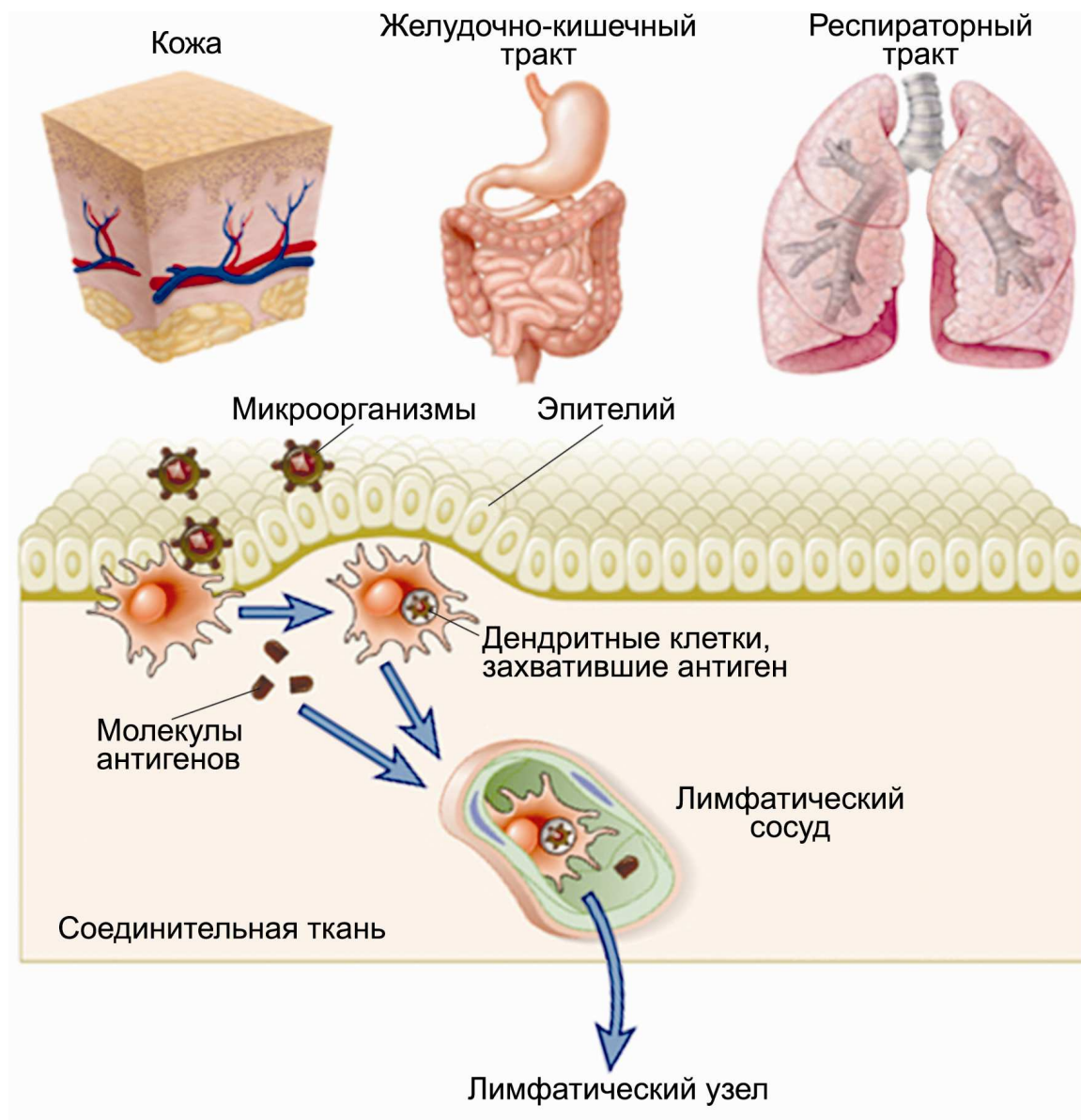
М. Хаитов, Ф.Ю. Гариб. Лимфа
иммунология. Атлас. 2020



Организация лимфоидной системы для миграции и рециркуляции лимфоцитов: кровь → лимфоузел → лимфа → кровь



«Входные ворота для патогенов»



Возбудители инфекционных заболеваний у человека

Вирусы

Прионы

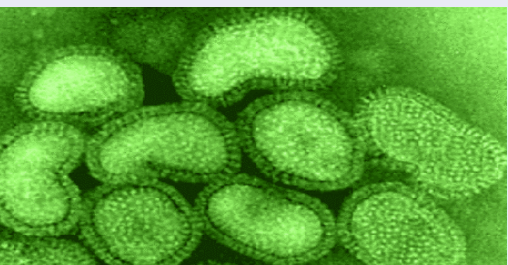
Бактерии

Грибы

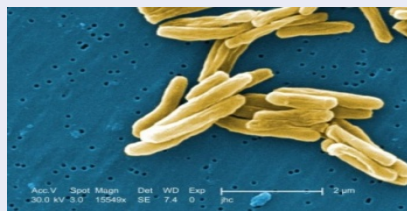
Простейшие

Портреты «знаменитых» патогенов

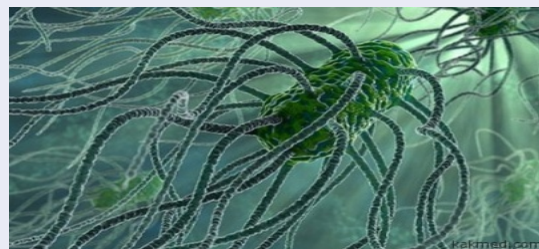
Вирус гриппа



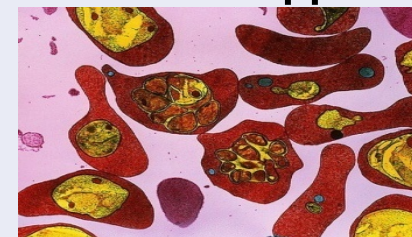
**Микобактерия
туберкулеза**



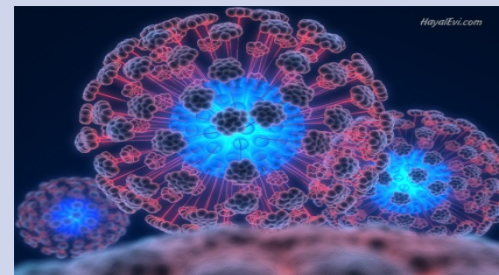
Сальмонелла



**Малярийный
плазмодий**



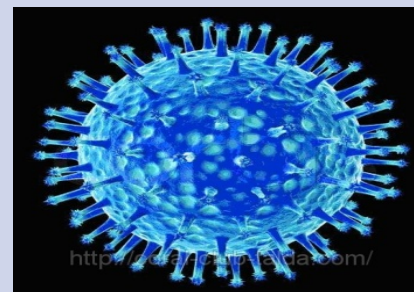
ВИЧ/СПИД



Вирус гепатита В



Вирус кори



**Бордетелла
(коклюш)**



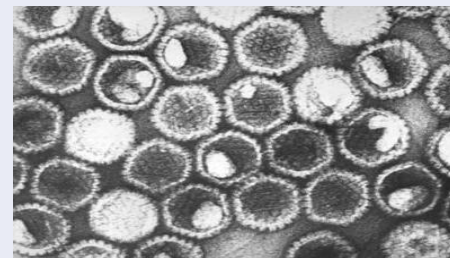
**Клостридия
столбняка**



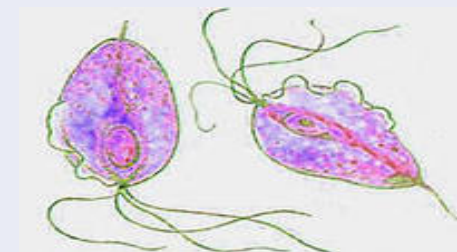
Трипаносома



Вирус герпеса



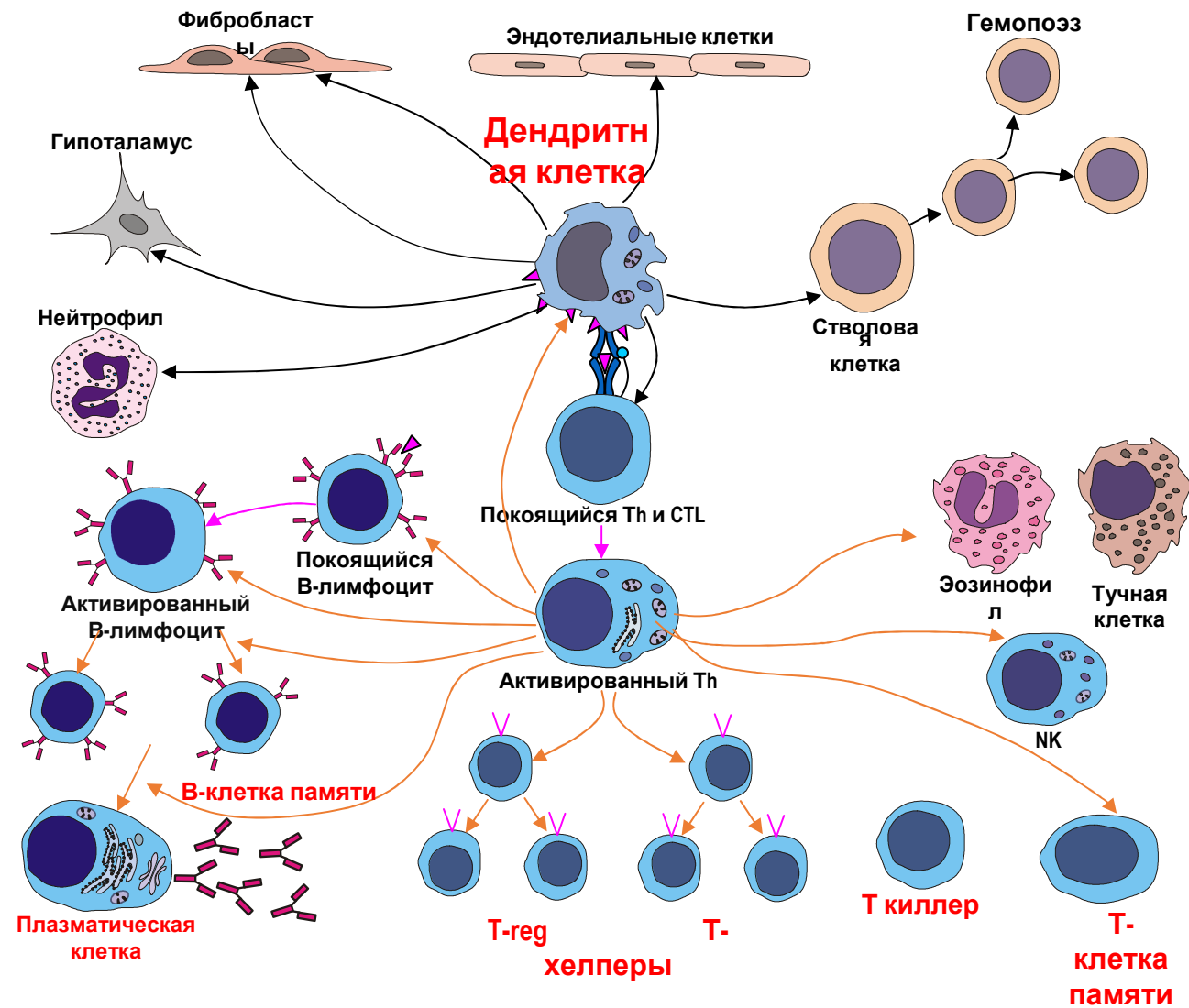
Трихомонус



Врожденные иммунные механизмы – этапы реализации ответа на патогены

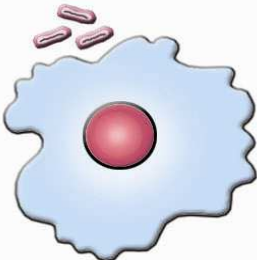
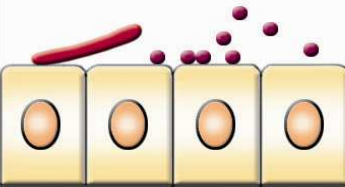
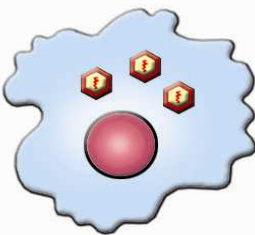
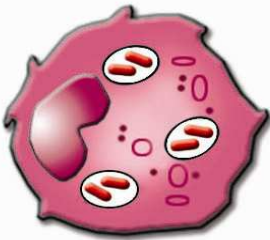
1. Распознавание «своего» и «несвоего» по характерным для микробов консервативным молекулам- **паттернам**
2. Сигнальная трансдукция – **перенос сигнала** от рецептора в ядро для активации или ингибирования функций клетки
3. Реакции врожденного иммунитета: **фагоцитоз**, активизация комплемента, продукция антимикробных пептидов, интерфероногенез, синтез провоспалительных цитокинов и других факторов, а главное - **воспаление**
4. Захват, процессирование и презентация антигена для **организации более специфичного адаптивного иммунного ответа**

Иммунный ответ против патогенов

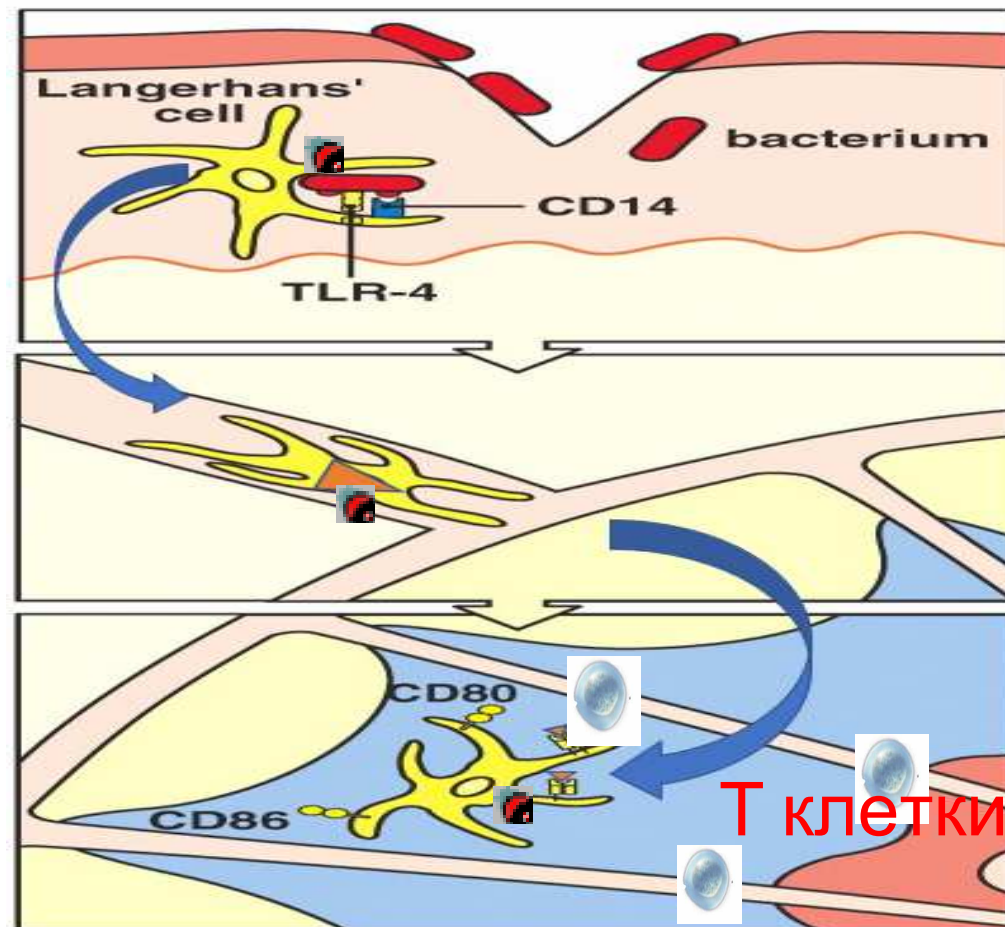


А.П.Ризопулу,
О.В.Лавриненко, 2020

Особенности иммунного ответа в зависимости от локализации патогена в организме

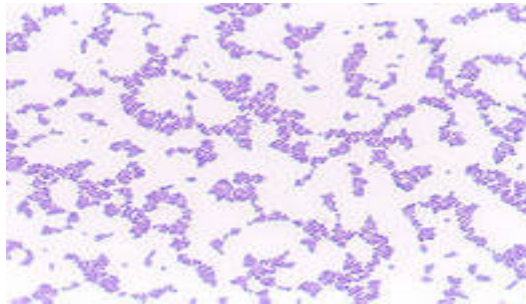
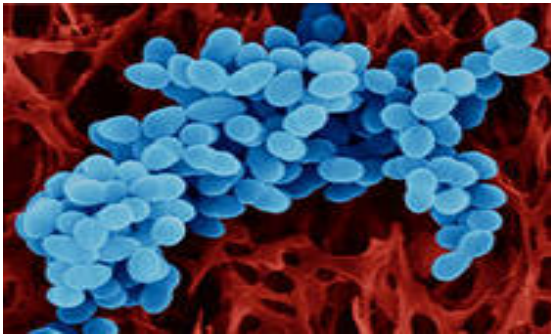
Зона обитания патогена	Внеклеточная		Внутриклеточная	
	Межклеточные зоны, кровь, лимфа	Поверхность эпителия	В цитоплазме клеток	В вакуолях фагоцита
				
Патогены	Вирусы Бактерии Простейшие Грибы Черви	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Candida albicans</i> Черви	Viruses <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. Protozoa	<i>Mycobacterium</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Leishmania</i> spp.
Протективный иммунитет	Комплемент Фагоцитоз Антитела	Антимикробные пептиды Антитела класса IgA	Натуральные киллеры Т-киллеры	Активация макрофагов цитокинами Т-клеток и натуральными киллерами

Начало иммунного ответа на патоген - миграция дендритной клетки в Т-зависимую зону регионарного лимфоузла для презентации антигенных детерминант Т-лимфоцитам хелперам и киллерам

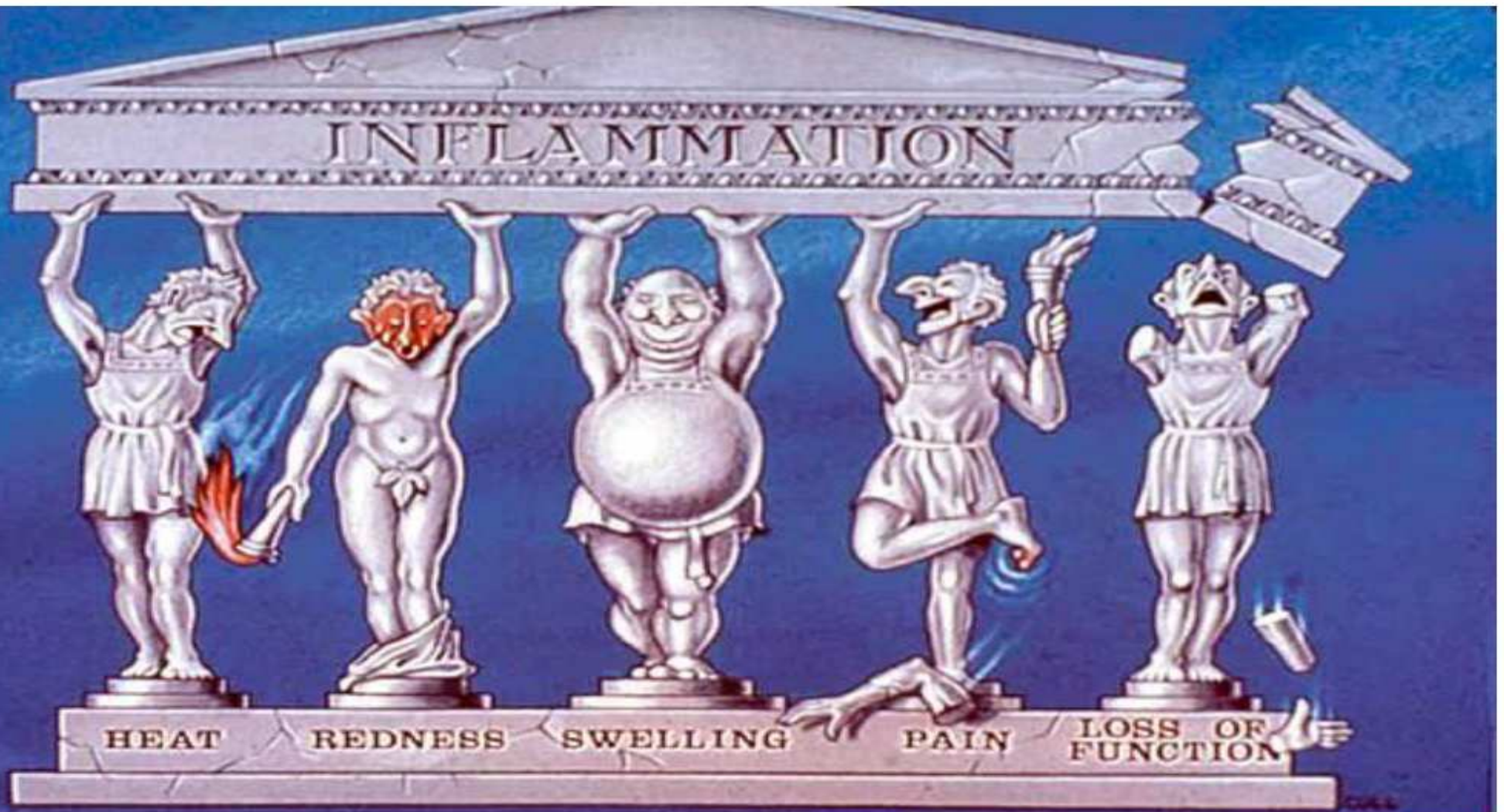


✓ Воспаление - главный ответ на инфекции и повреждение ткани.

Стафилококки- возбудители гнойно-септических заболеваний



Классические признаки воспаления



Жар	Краснота	Припухлость	Боль	Нарушение функции
-----	----------	-------------	------	-------------------

Гистамин

- Расширение сосудов
- Увеличение проницаемости сосудистой стенки
- Эмиграция лейкоцитов
- Фагоцитоз
- Повышение адгезивных свойств эндотелиоцитов

БОЛЬ

Интерлейкин-1

- Мышцы – боль
- Суставы – боль
- ЦНС – сонливость
- Печень – увеличение синтеза белков

Центр терморегуляции – лихорадка

Аллергическое воспаление

Анафилаксия и уртикария



Артрит – воспаление в суставах



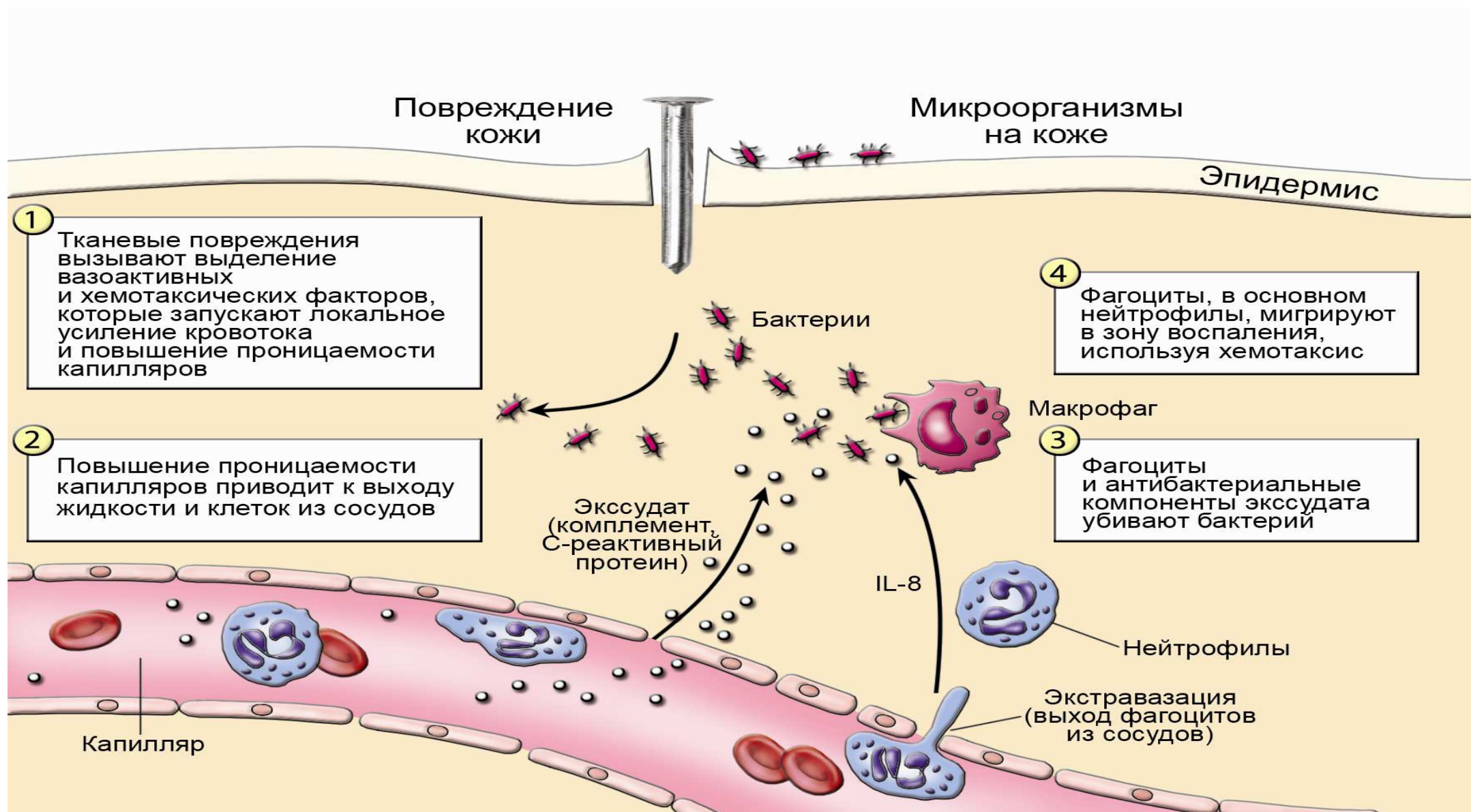
Наименование воспаления в органах и тканях принято составлять из греческого или латинского названия органа, ткани с добавлением суффикса – «**itis**»; а к русскому – «**ИТ**».

Например: *hepar, hepatitis*, гепатит – воспаление печени;

gaster, gastritis-гастрит – воспаление слизистой оболочки желудка.

Холецистит – *cholecystitis*

Механизм острого воспаления





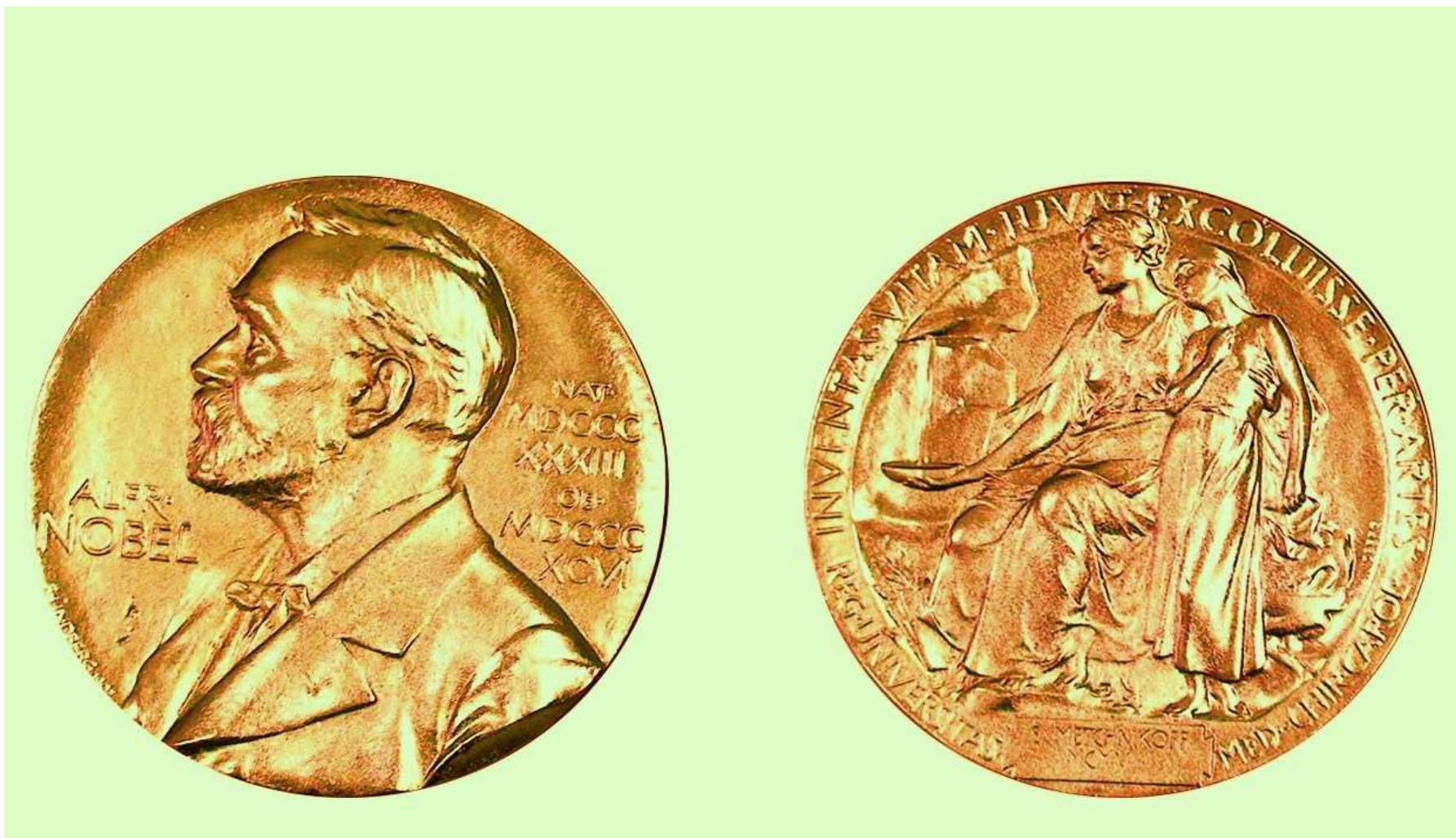
Макрофаг,
фагоцитирующий
бактерии.

Фагоциты происходят от
амеб и имеют возраст
3 миллиарда лет!

Фагоцитоз



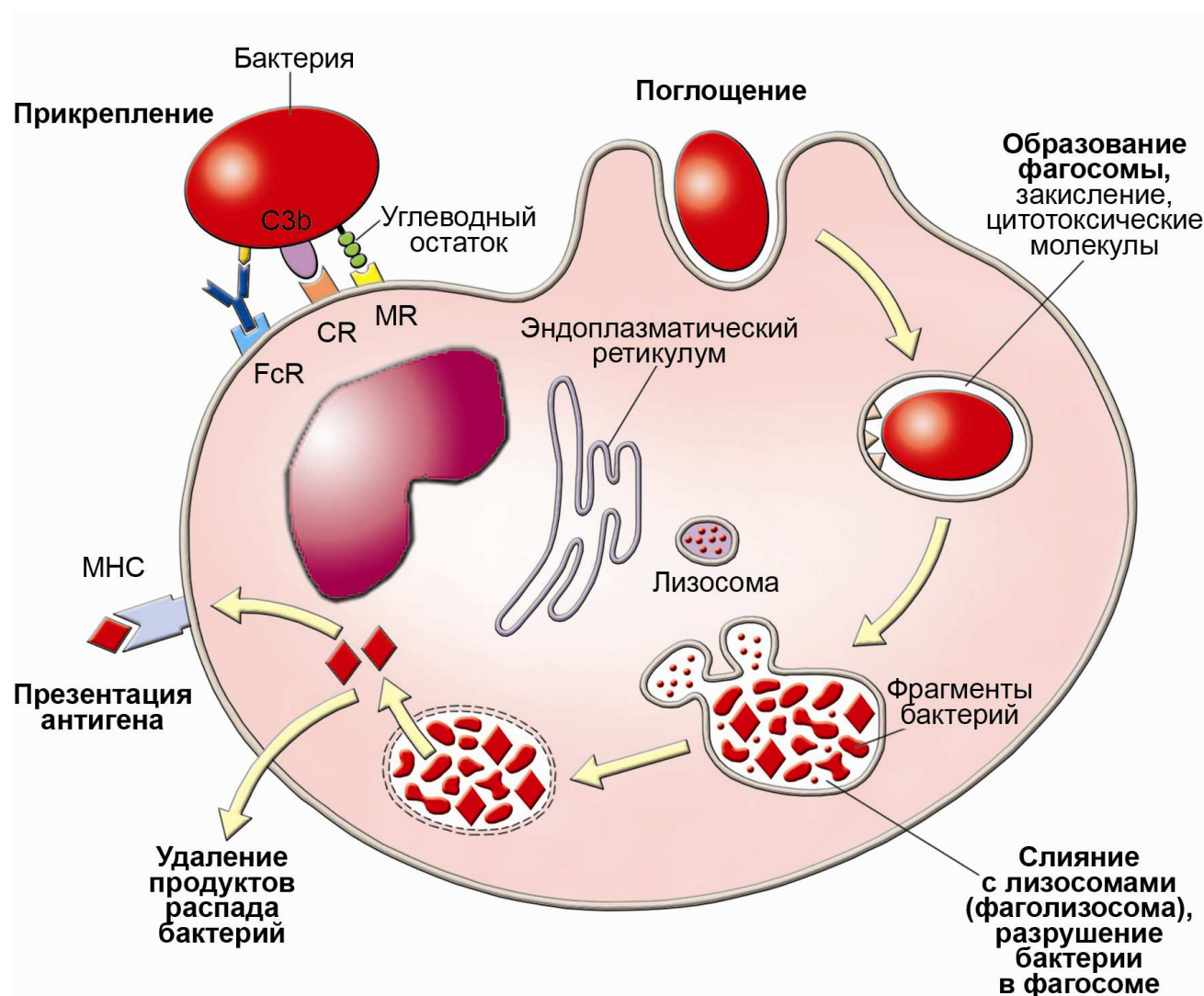
Нобелевская медаль Мечникова 1908



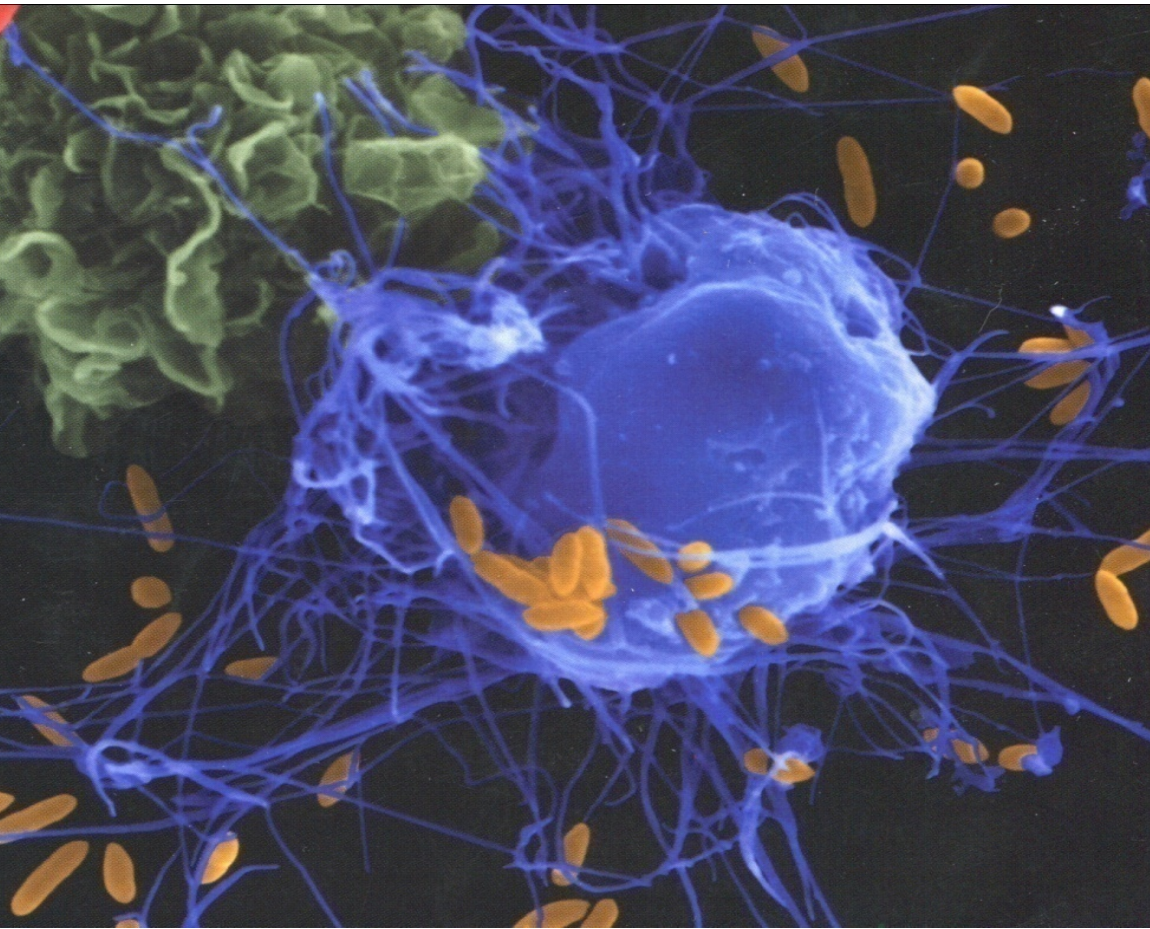
Нобелевский лауреат Илья Ильич МЕЧНИКОВ (1845—1916) с любящей супругой Ольгой



Этапы фагоцитоза бактерии макрофагом



Нетоз – сетевая ловушка, созданная лейкоцитом для захвата микробов



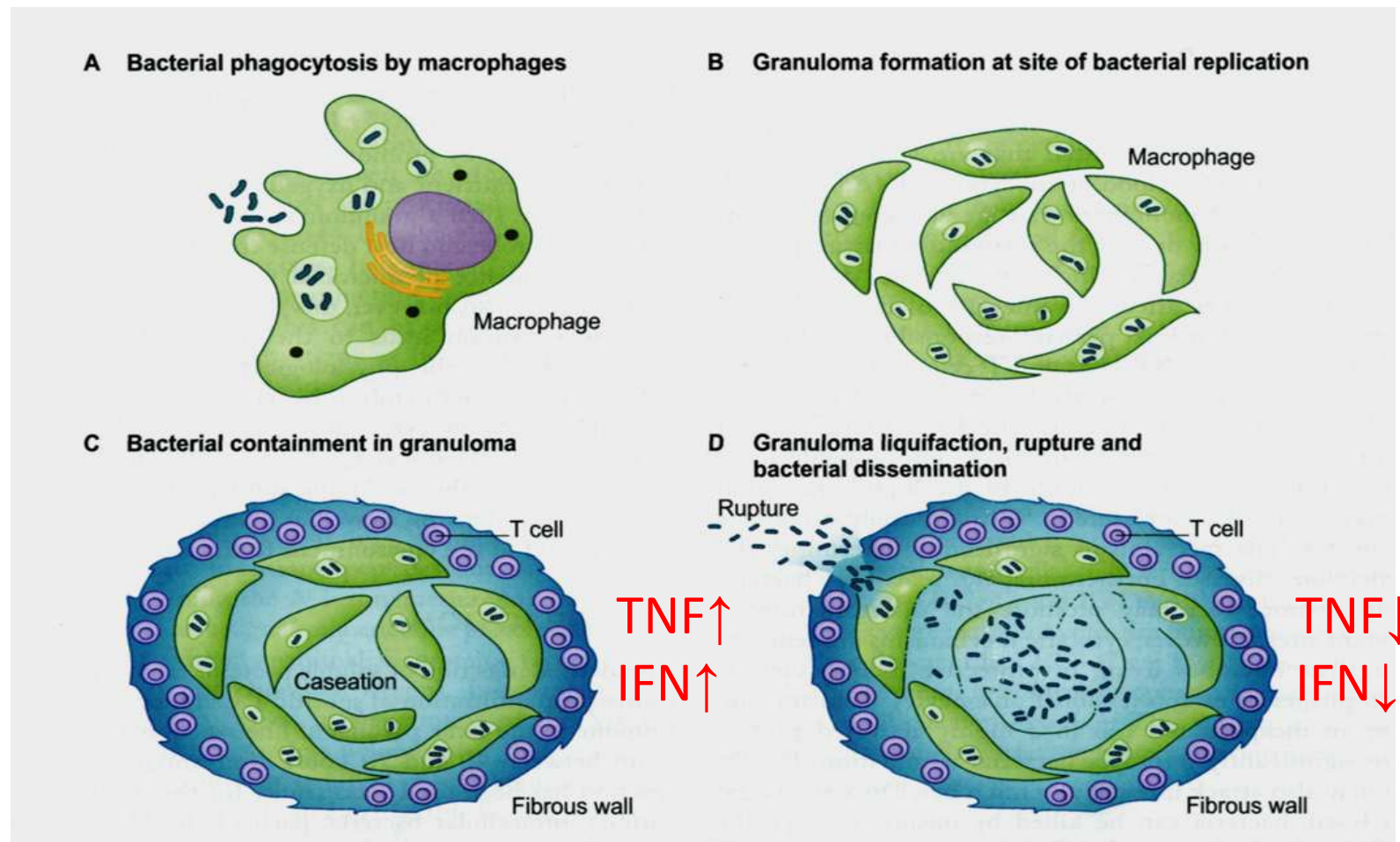
Сеть состоит из липких
нитей ДНК,
к которым прилипают
бактерии

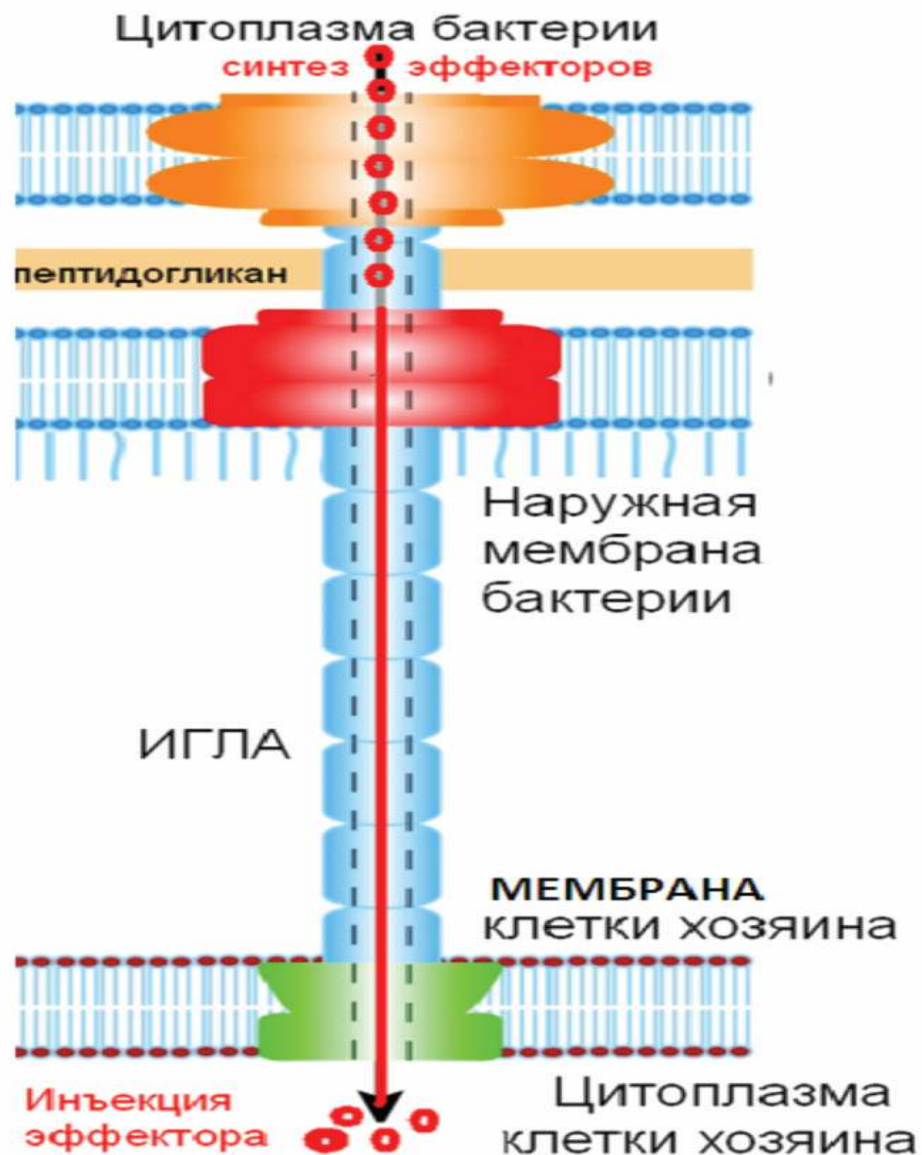
ИММУННАЯ ЭВАЗИЯ –
это защита патогенов
от иммунных реакций
хозяина,
это - АНТИИММУНИТЕТ

Антифагоцититарное действие «успешного патогена» - микобактерий



Формирование гранулемы предотвращает развитие туберкулеза, но патогены сохраняются внутри макрофагов





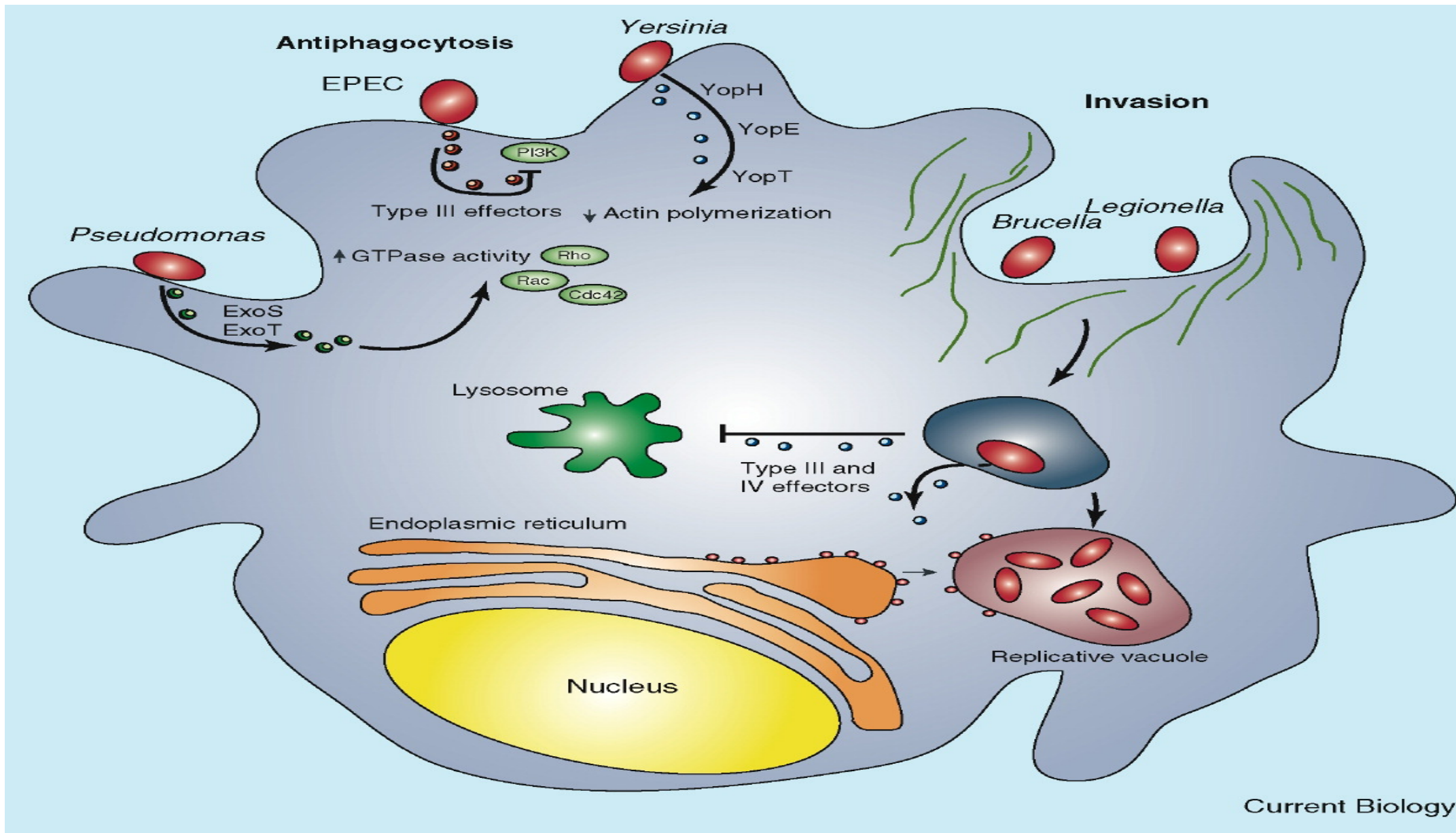
«Бактериальный шприц»

для прямого введения в клетку
хозяина вирулентных
дисрегулирующих и
токсических веществ
по механизмам секреции

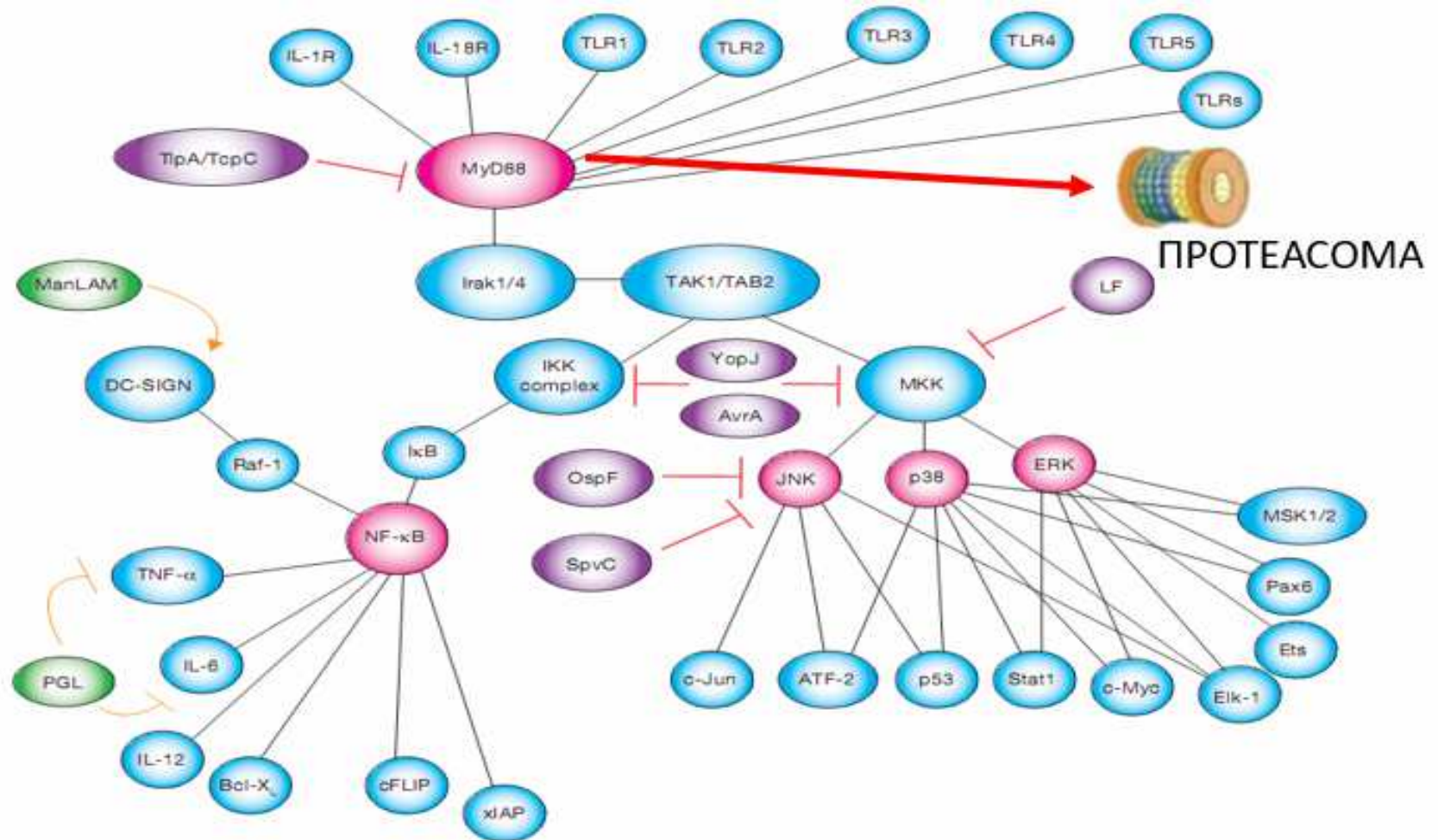
III и IV типов

(Coburn et al., 2007)

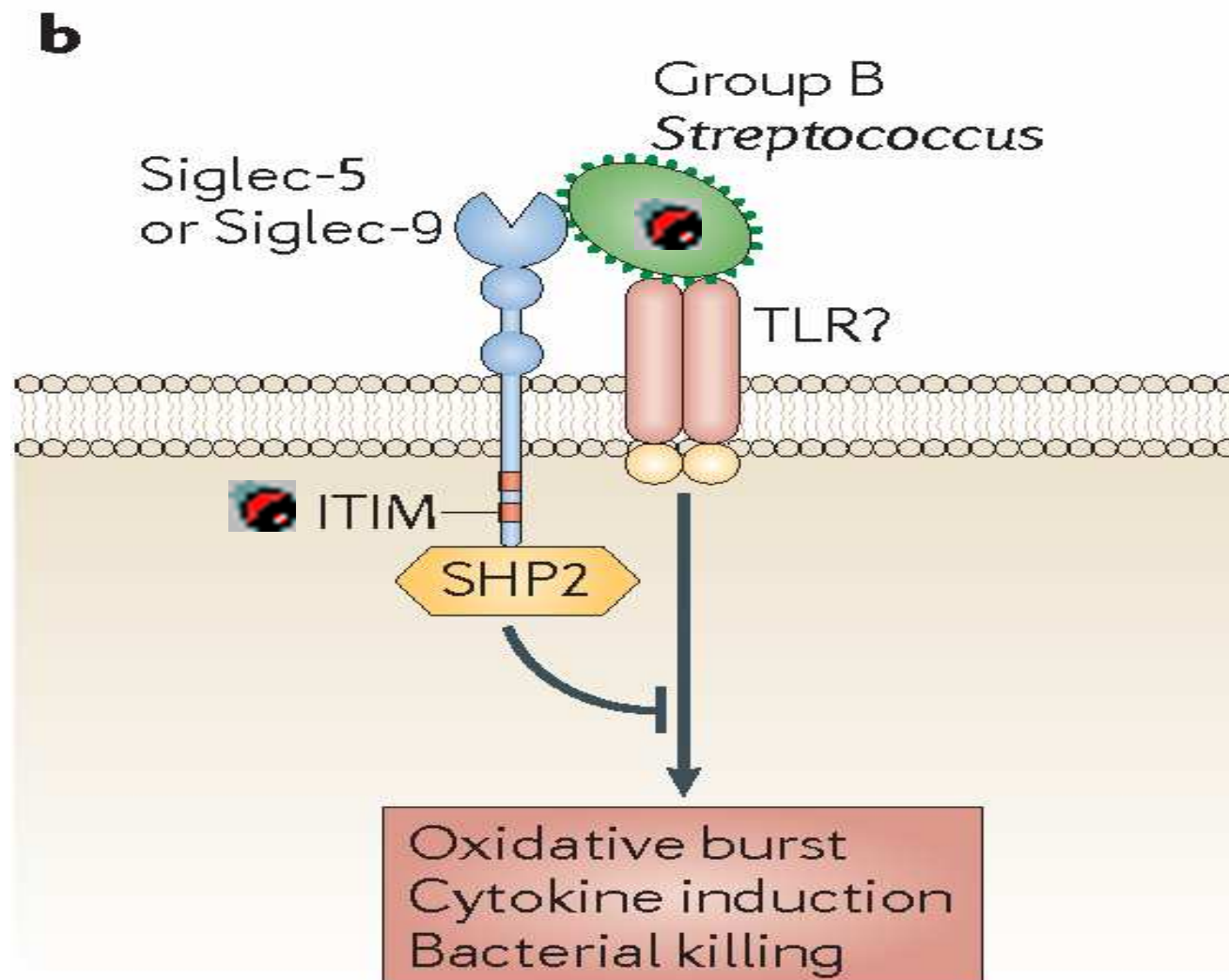
Модификация фагоцитоза патогенами



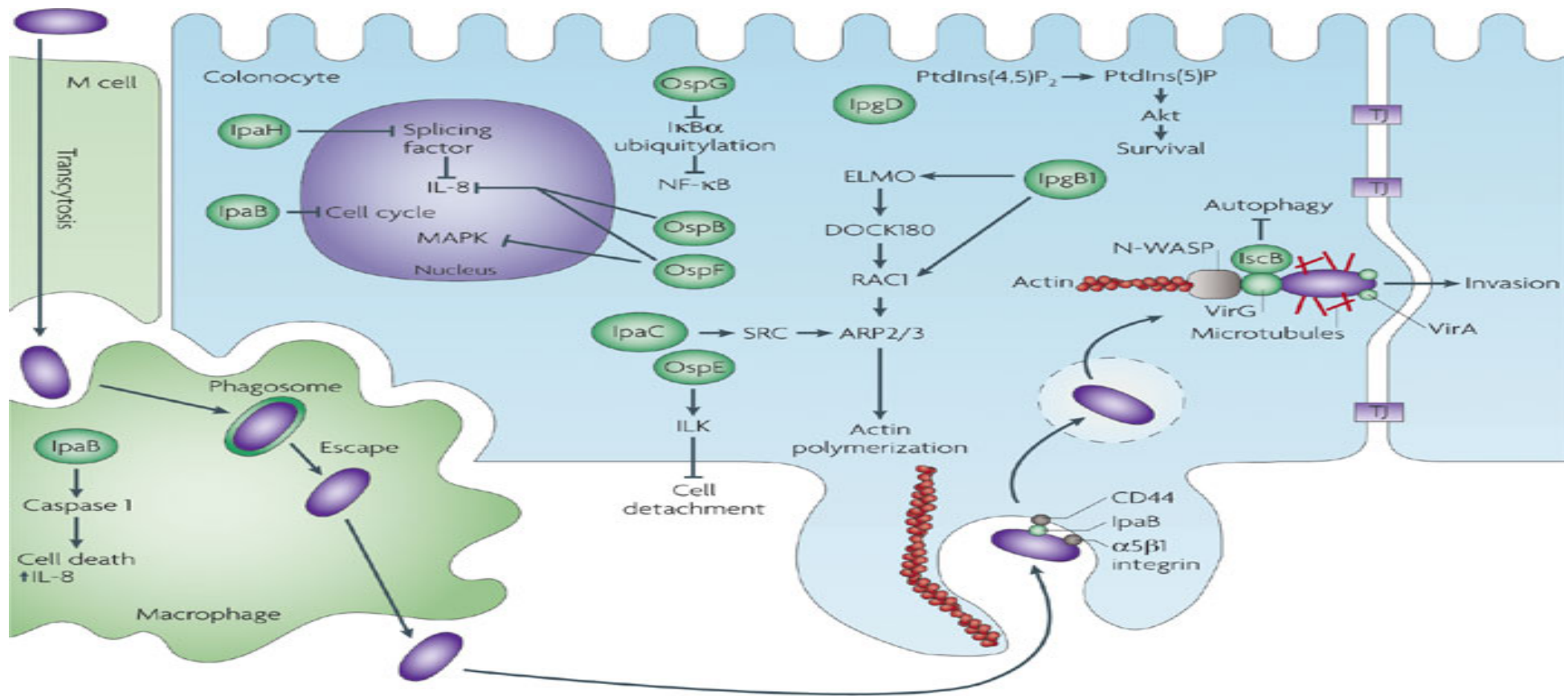
Разрушение внутриклеточных сигнальных путей патогенами



Подавление врожденного ответа через ингибирующие рецепторы



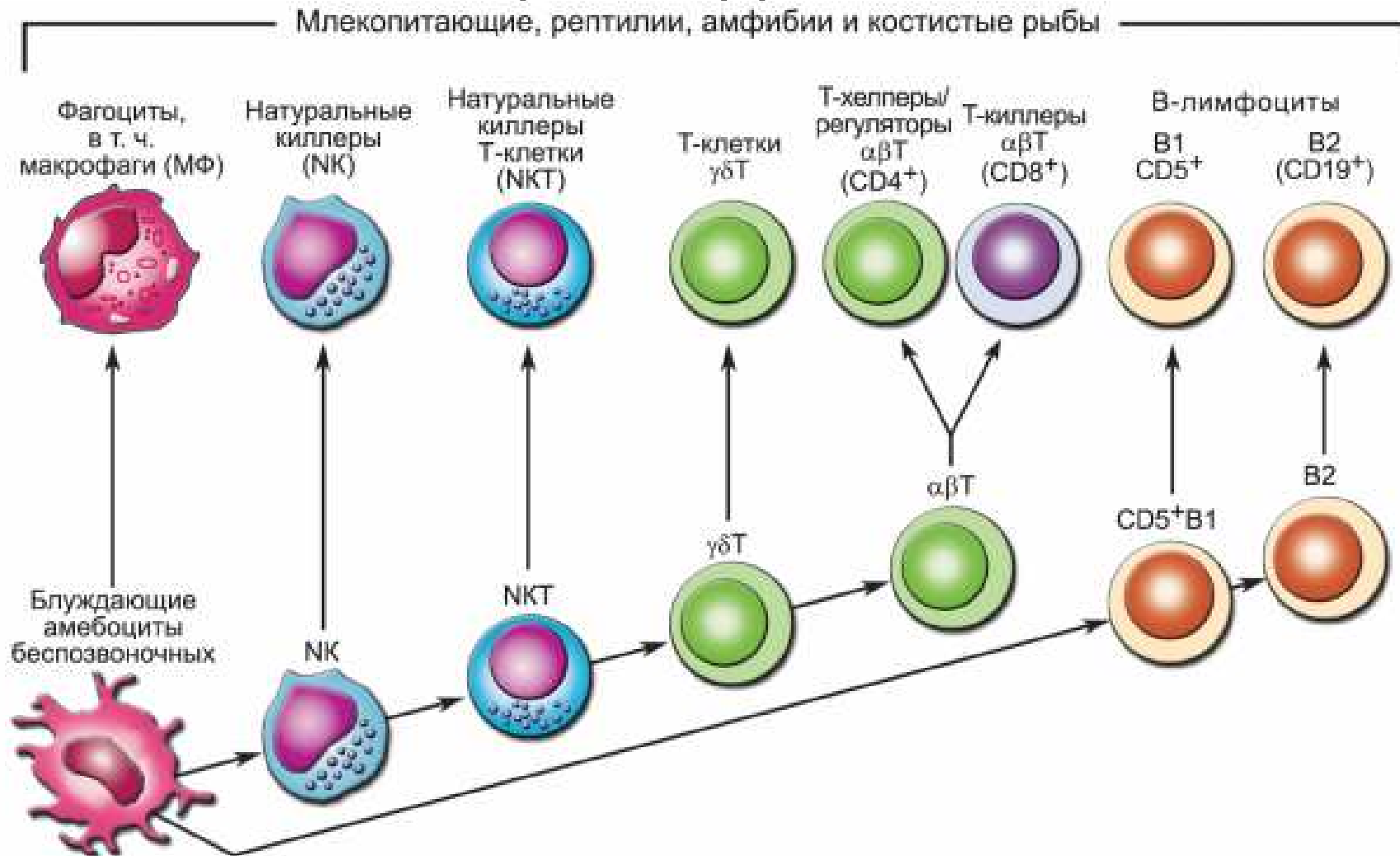
Внедрение сальмонелл в слизистую оболочку кишечника



**Патоген поставил
мощную систему иммунитета «на рога» !?!?!?**



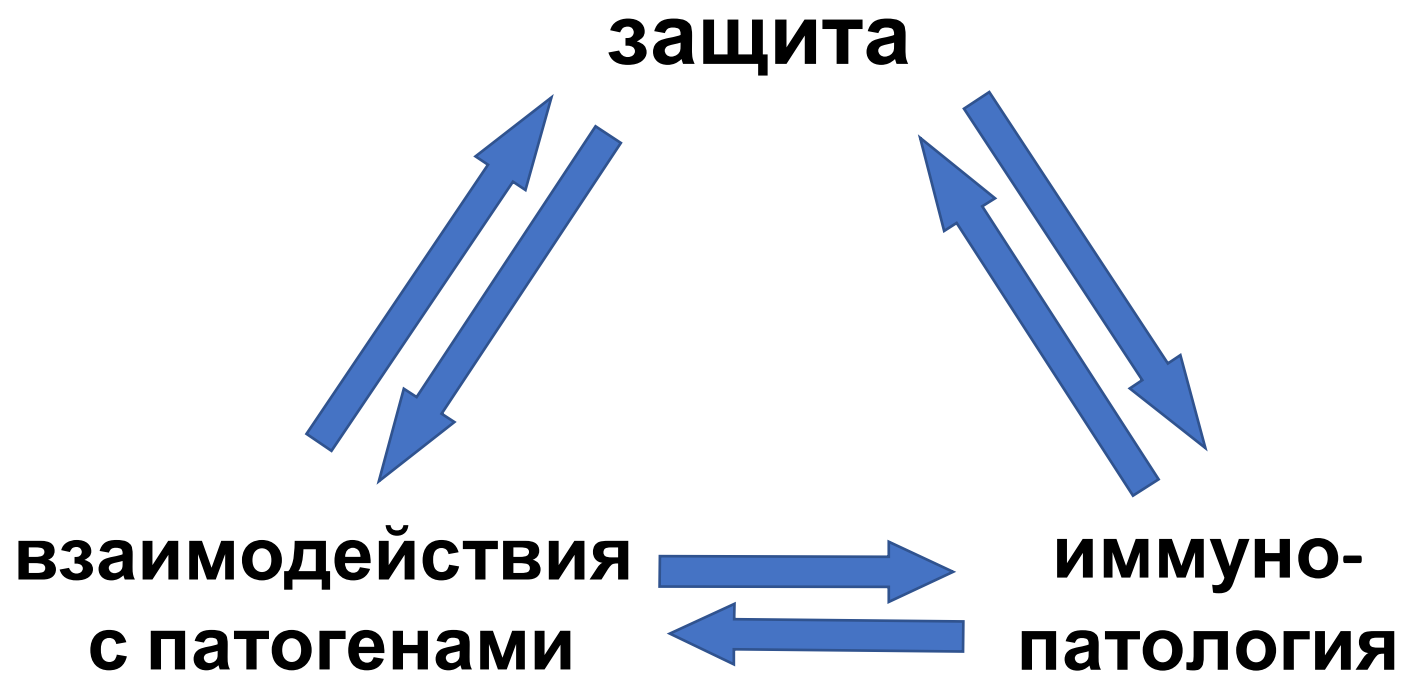
Коволюционное происхождение клеток и рецепторов иммунной системы у млекопитающих под влиянием патогенов



Кто победит?

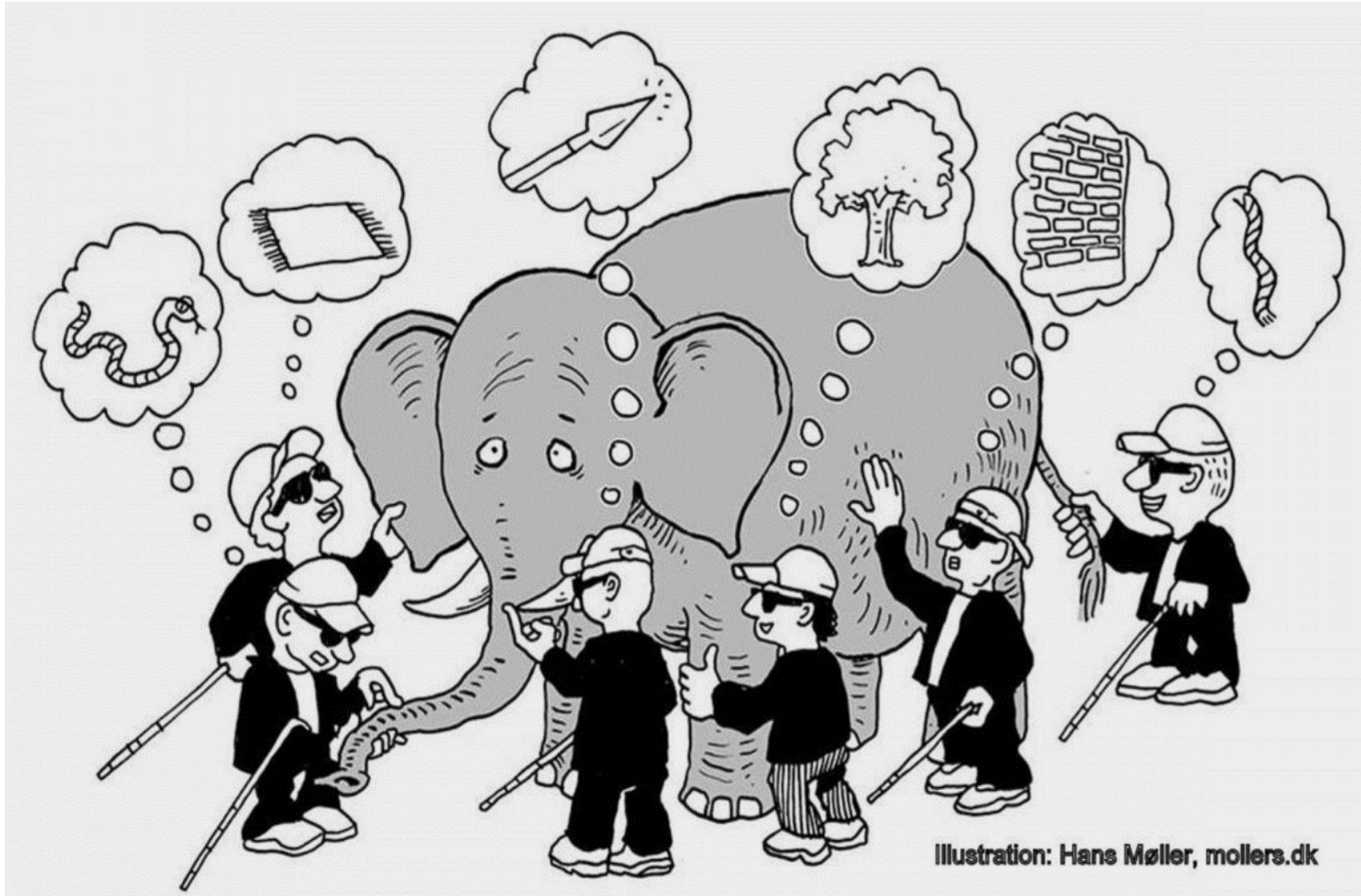


Принципы изучения системы иммунитета



Ф.Ю.Гариб, 2020

Цельное представление о системе иммунитета?





Будем оптимистами!

fgarib@yandex.ru