Эталон ответа на билет №3.

1. В реализации эффекторных механизмов врожденного иммунитета участвуют различные клетки миелоидного ряда: фагоциты, NK-клетки, NKT-лимфоциты, эозинофилы, базофилы, тучные клетки.

Клетки врожденного иммунитета активируются при распознавании специальными рецепторами (PRR) не индивидуальных молекул, а их групп – PAMP. Клетки врожденного иммунитета всегда готовы к осуществлению эффекторных функций. Для этого им не требуется пролиферации, дифференцировки и межклеточных взаимодействий, характерных для клеток адаптивного иммунитета.

Основная группа клеток системы врожденного иммунитета – фагоциты. Они имеют миелоидное происхождение и обладают способностью к фагоцитозу. По морфологии и функции их разделяют на мононуклеарные клетки (моноциты/макрофаги) и нейтрофилы.

Первыми в очаг воспаления мигрируют нейтрофилы (в первые часы, сутки), затем макрофаги (в течение нескольких дней).

Несмотря на общность основных этапов нейтрофильного и макрофагального фагоцитоза, существуют особенности, характерные для процесса фагоцитоза, осуществляемого нейтрофилами и макрофагами. Нейтрофил может совершать свою эффекторную функцию (фагоцитоз) один раз, после чего он обычно гибнет. Макрофаг фагоцитирует многократно.

Кроме того, макрофаги осуществляют процессинг и презентацию антигена.

Процесс фагоцитоза состоит из хемотаксиса; адгезии; активации мембраны; погружения объекта с образованием фагосомы; слияния фагосомы и лизосомы; киллинга и расщепления объектов фагоцитоза; выброса продуктов деградации.

Таким образом, вызванное воспалением проникновение нейтрофилов из сосудов в ткани обеспечивается рядом адгезивных взаимодействий между лейкоцитами и клетками эндотелия, а также действием хемокинов. В зоне воспаления фагоциты начинают распознавать опсонизированные патогены. В качестве опсонинов выступают чаще всего инактивированные компоненты комплемента iC3b и молекулы IgG. Опсонизированный патоген поглощается. Затем в образовавшейся фаголизосоме, объект подвергается киллингу и расщеплению. Для уничтожения патогенов нейтрофилы и макрофаги обладают мощным потенциалом. Выделяют кислородзависимые и кислороднезависимые механизмы бактерицидности фагоцитов.

2. На цитоплазматических мембранах практически всех клеток макроорганизма обнаруживаются антигены гистосовместимости. Большая часть из них относится к системе главного комплекса гистосовместимости, или MHC (от англ. Main Hystocompatibility Complex). Гены МНС локализованы в нескольких локусах короткого плеча 6 хромосомы и содержат гены 3 классов: I, II, III класса.

Антигены гистосовместимости представляют собой гликопротеины, прочно связанные с цитоплазматической мембраной клеток.

Продукты генов МНС I экспрессируются на всех клетках организма, за исключением эритроцитов и клеток ворсинчатого трофобласта. Распознаются СD8+ Т-лимфоцитами.

Продукты генов МНС II – экспрессируются на профессиональных антиген презентирующих клетках (макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты). Распознаются СD4+ Т-лимфоцитами.

Установлено, что антигены гистосовместимости играют ключевую роль в осуществлении специфического распознавания «свой-чужой» и индукции приобретенного иммунного ответа, определяют совместимость органов и тканей при трансплантации в пределах одного вида и другие эффекты.

3. Иммунопатогенез. В организме инфицированного ВИЧ-инфекция индуцирует развитие и гуморального и клеточного иммунного ответа. Острая вирусная инфекция характеризуется быстрым образованием антигенспецифичных клонов CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов. CD8+ Т-киллеры убивают зараженные клетки до выхода вируса из клетки, прерывая тем самым репликацию вируса, приводя к замедленному прогрессированию заболевания (длительный бессимптомный период). Таким образом, первоначально наблюдается быстрое падение содержания вируса в крови, однако, несмотря на реализацию механизмов адаптивного иммунитета, исчезновения его не происходит, вирусная репликация продолжается в различной степени во время разных фаз ВИЧ-инфекции. В последующем вследствие истощения СD4+ лимфоцитов наблюдается ухудшение течения как клеточного (Th1-зависимого), так и гуморального (Th2-зависимого) иммунного ответа. Снижение количества и функциональной активности Th2 адаптивной субпопуляции Т-лимфоцитов приводит к недостаточной активации В-клеток, в результате чего не происходит переключения синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgG, снижается способность CD4+ Т-лимфоцитов синтезировать ИЛ-2. Кроме того, наблюдается и ослабление цитотоксической активности CD8+ Т-клеток; снижается их пролиферативная активность. Таким образом, в дальнейшем, несмотря на наличие антигенспецифических CD4+ и CD8+Т-клеток, происходит интенсивная репликация вируса и возникает состояние относительного гуморального иммунодефицита с восприимчивостью к стафилококковой или стрептококковой флоре, особенно в хронической стадии инфекции. В свою очередь клеточный иммунный ответ, оказывается также не способным элиминировать вирус из организма, в связи с высокой приспособляемостью вируса, основанной на его изменчивости. Неэффективны оказываются и NK-клетки, хотя они не являются объектом прямого инфицирования вирусом.