



ВОСПАЛЕНИЕ: друг и враг

- ❖ 1. Воспаление. Определение. Внешние и внутренние признаки.
- ❖ 2. Стадии развития воспалительной реакции.
- ❖ 3. Виды воспаления.
- ❖ 4. Воспаление и иммунитет.
- ❖ 5. Воспаление и опухолевый процесс.
- ❖ 6. Нейроэндокринная регуляция воспаления.
- ❖ 7. Локальное и системное воспаление.

***Валерий Александрович Черешнев
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАМН И РАН***

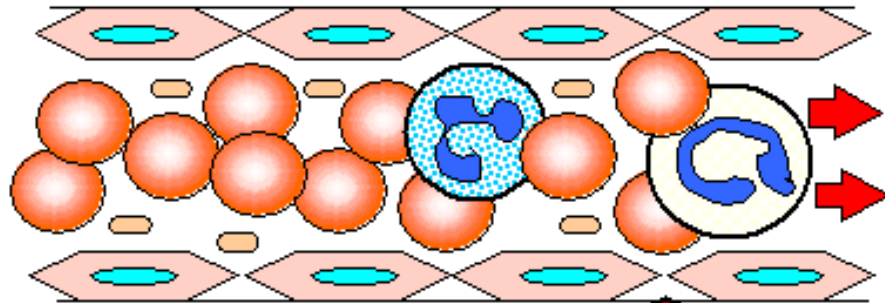
ВОСПАЛЕНИЕ -

Основной, главный типовой патологический процесс, включающий 2 важнейшие составляющие:

- **повреждение** (альтерацию) и
- **воспалительную реакцию**, которая является универсальной, генетически запрограммированной на любое флогогенное воздействие различной природы.



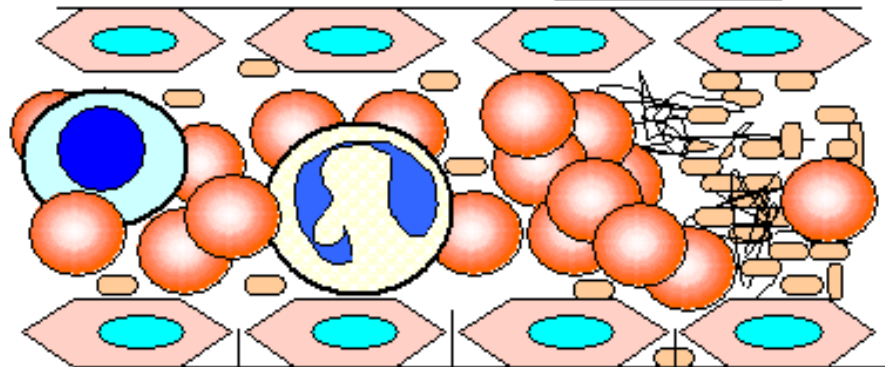
Этапы развития острого воспаления



А – посткапиллярные венулы в норме

Б

Альтерация



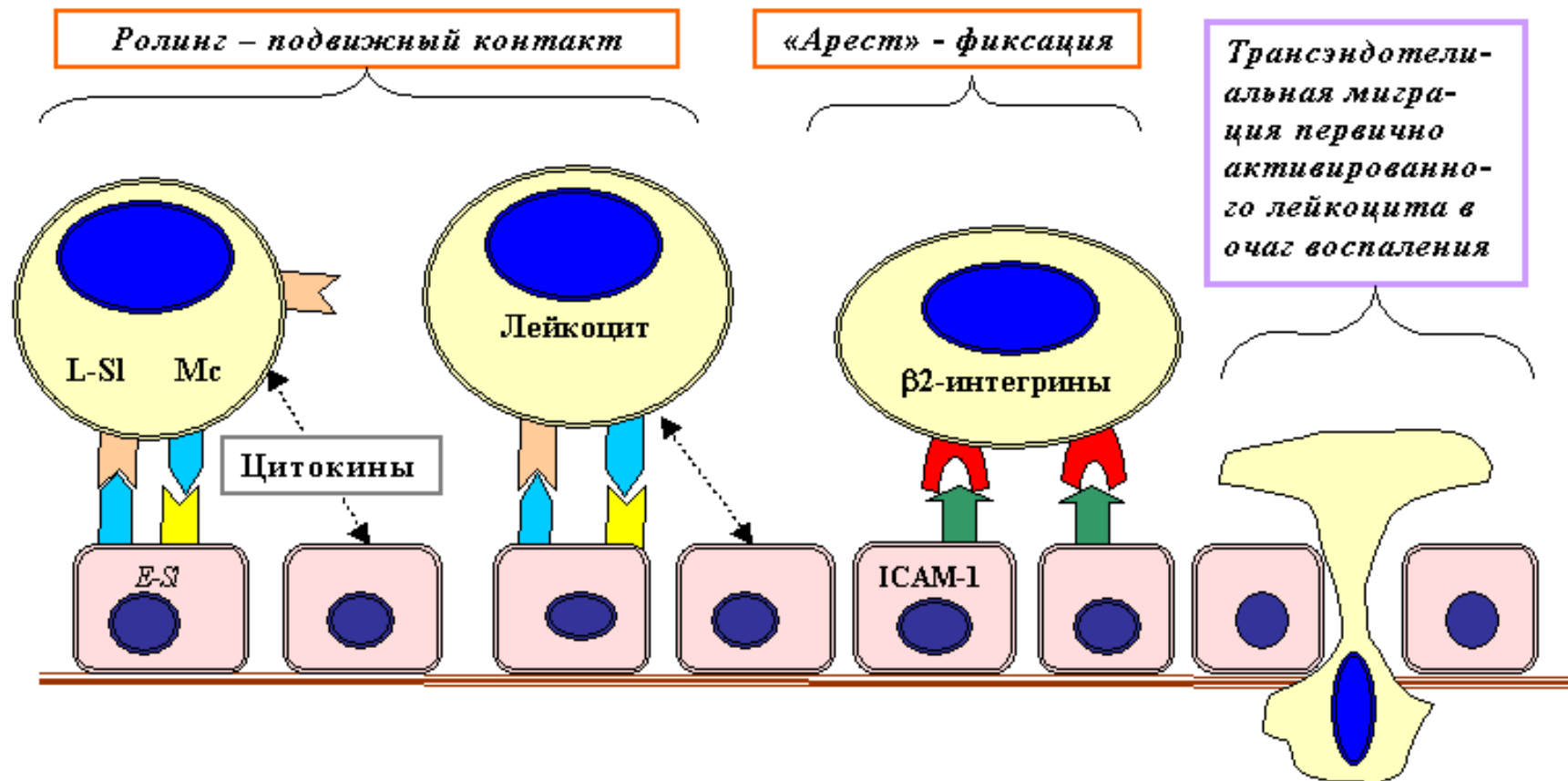
В

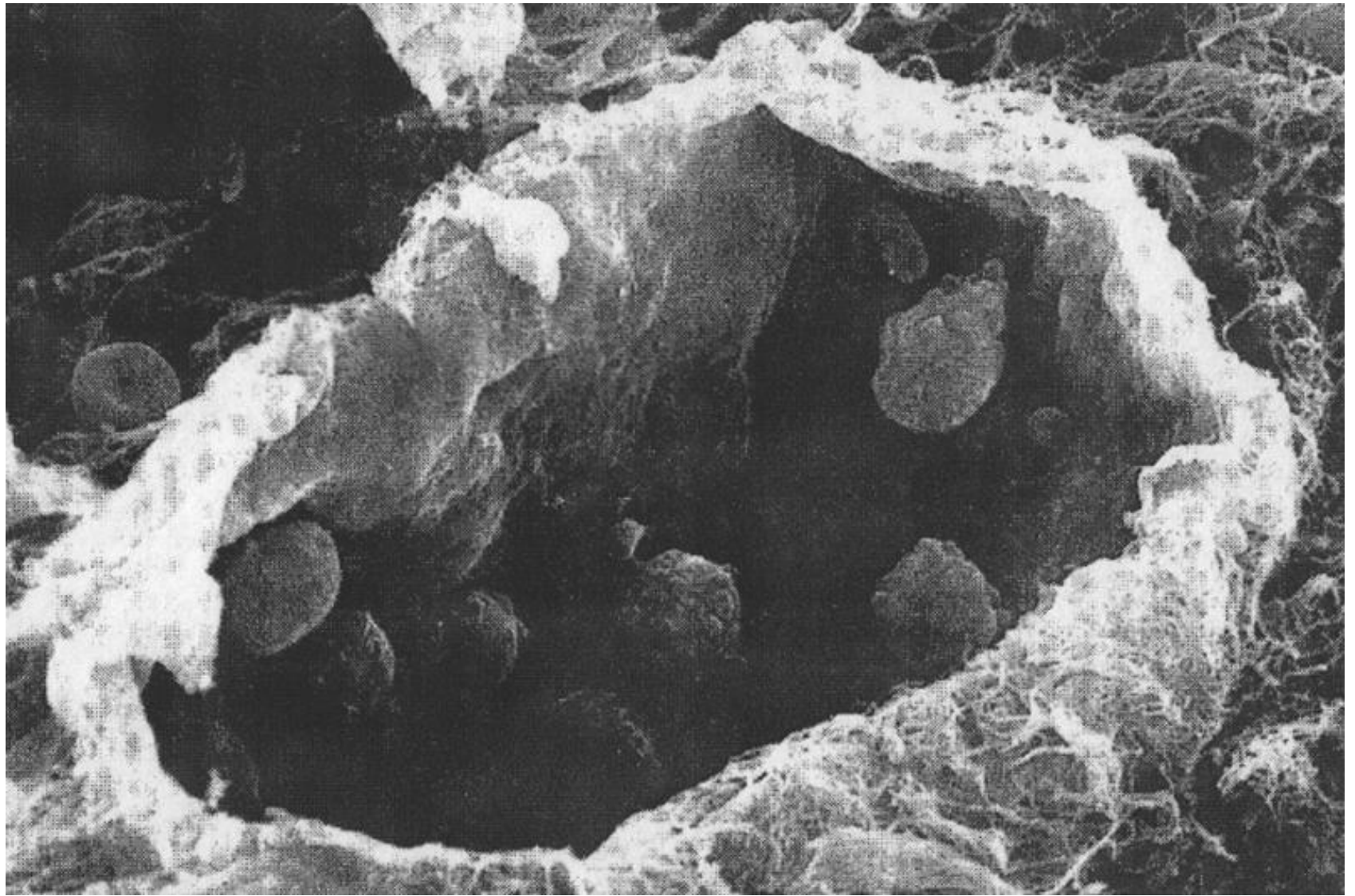
Экссудация, «выход» электролитов и белков плазмы

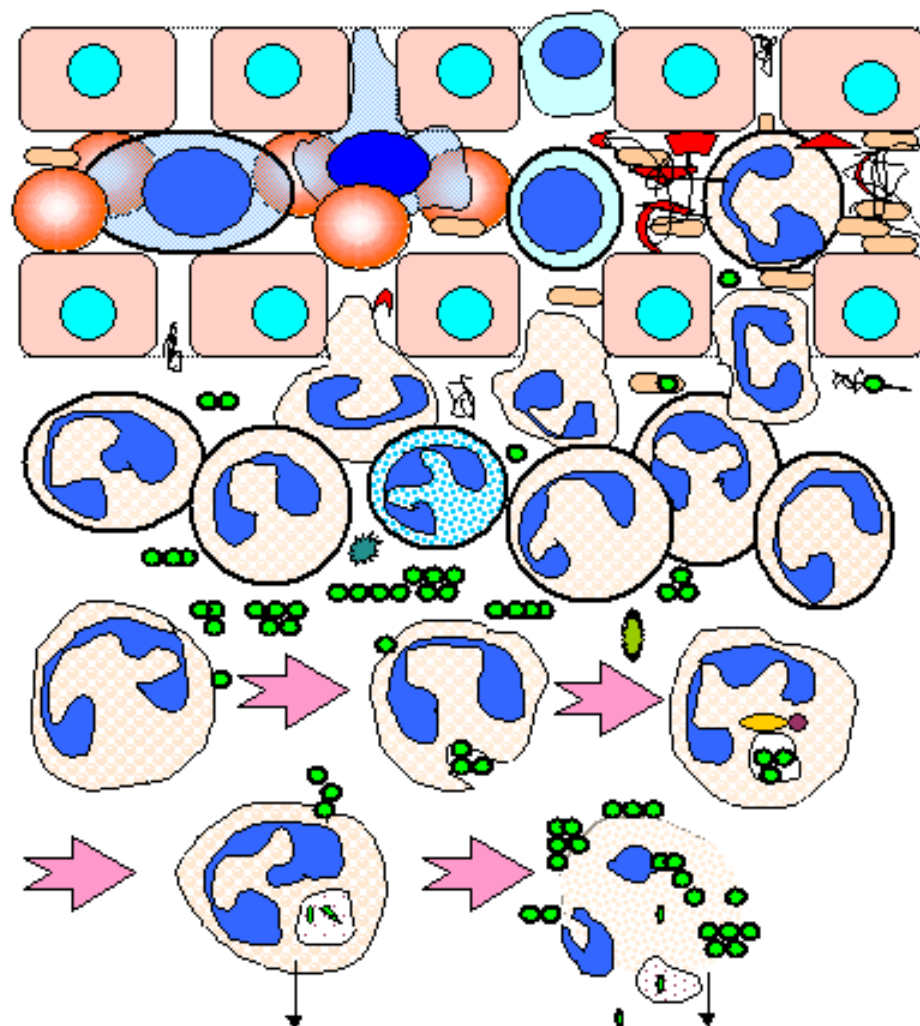


Г

Рецепторы адгезии и ЭЦ ПКВ и мигрирующих в очаг воспаления лейкоцитов



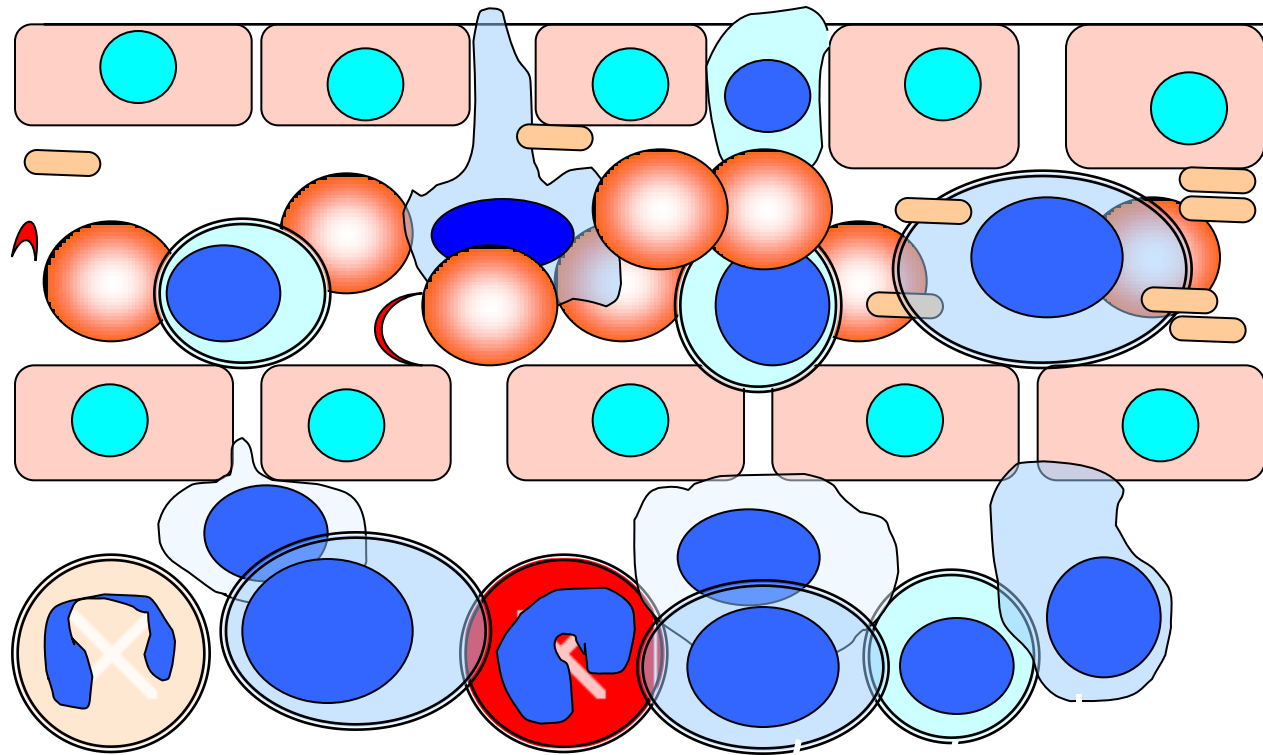




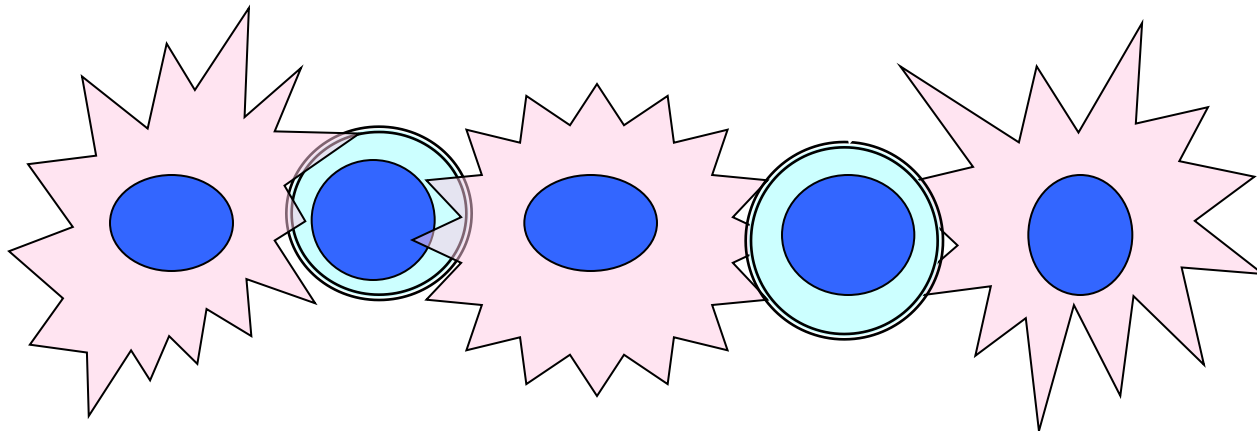
Секреция флогенных факторов по механизму дегрануляции

Выход флогенных факторов из гиперактивированных нейтрофилов

Повреждение собственных клеток и структур межклеточного матрикса; гнойное расплавление тканей с помощью свободных радикалов, гидролаз и других флогенных факторов



Пролиферативно-клеточная фаза
воспалительной реакции: дифференцировка
моноцитов в «воспалительные» макрофаги и их
кооперация с Т-клетками



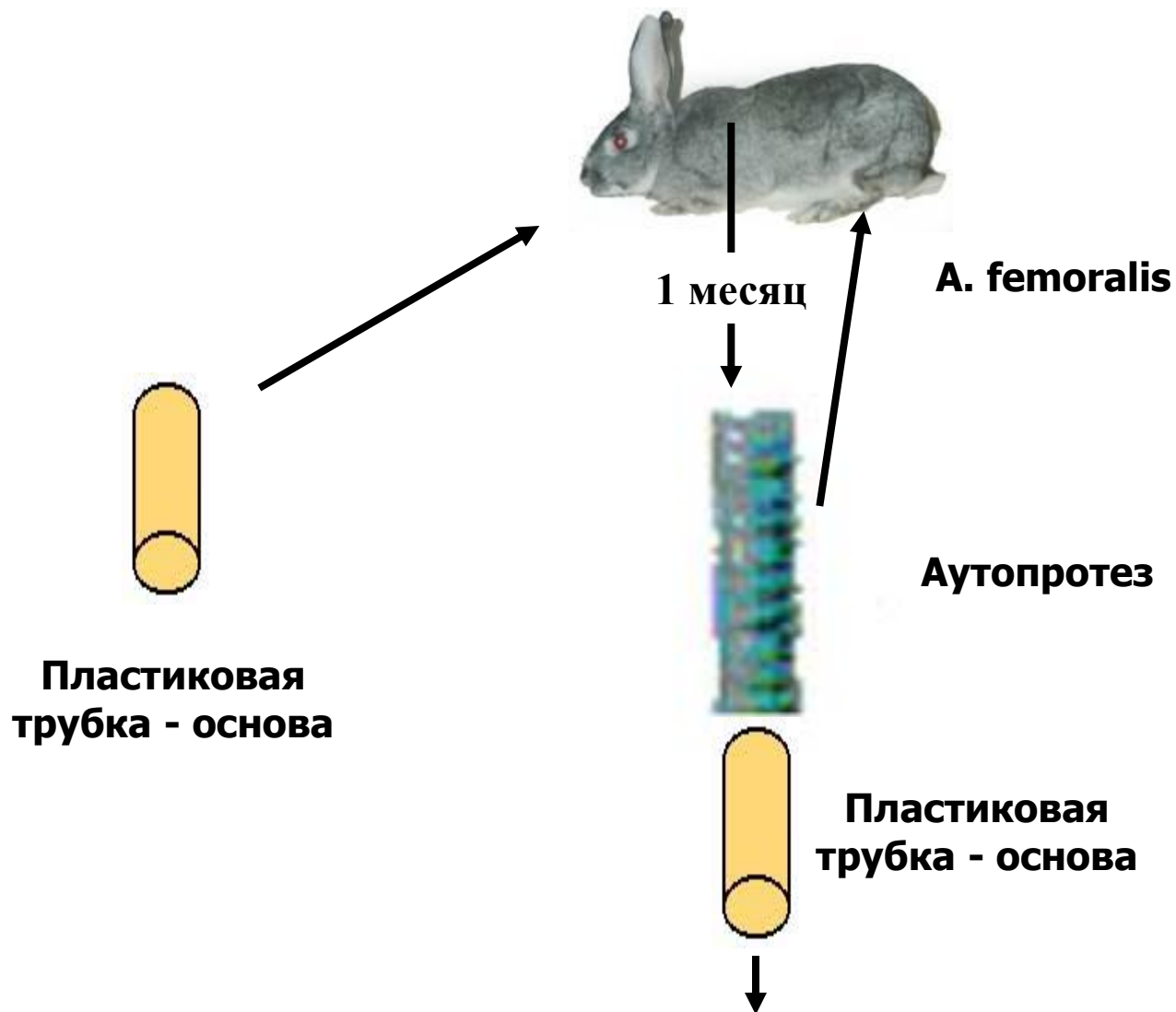


И.И.Мечников, 1870 г.

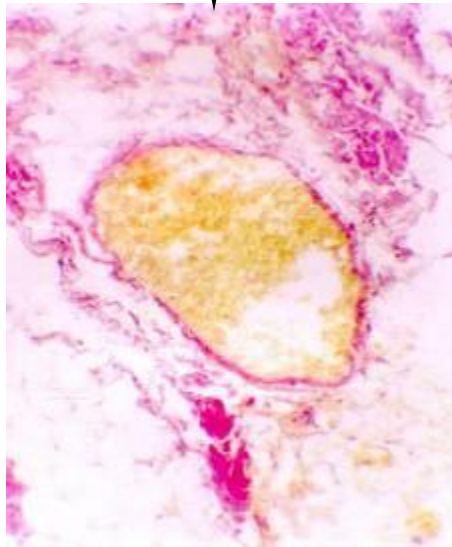
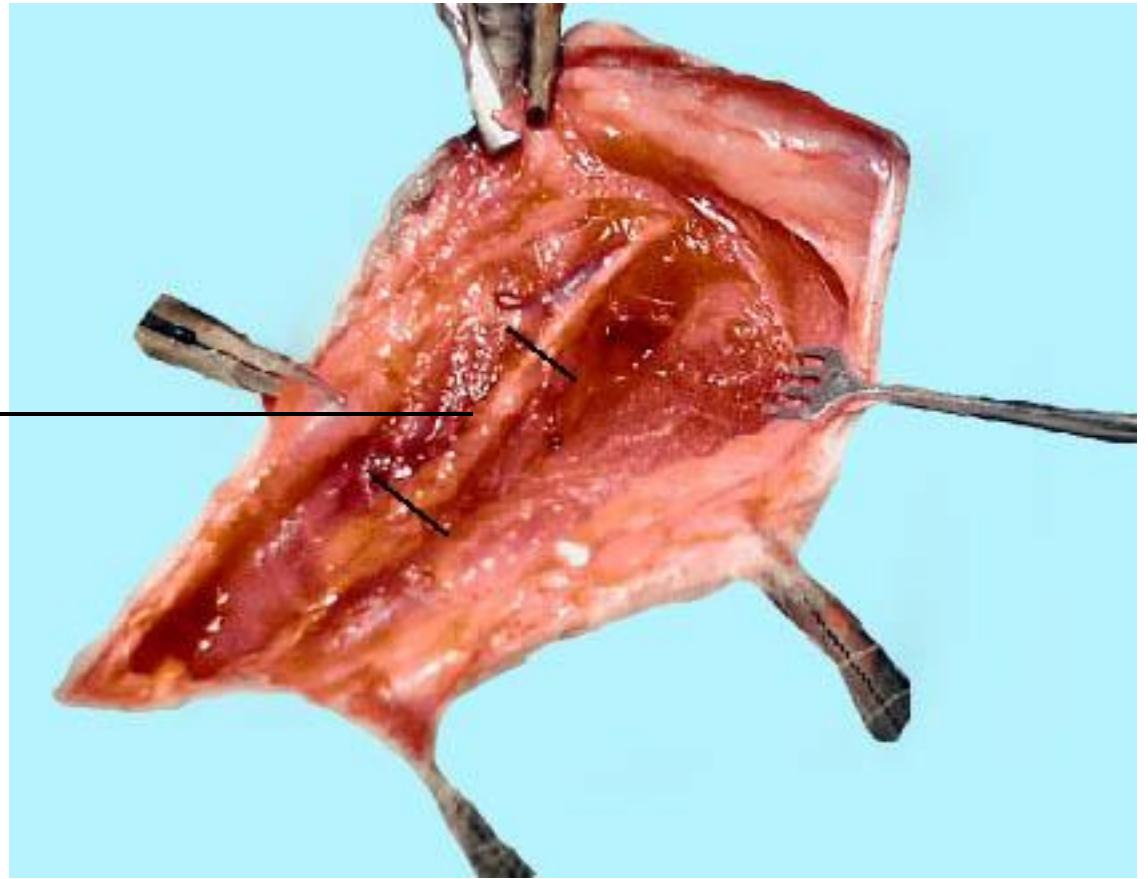


1905 г.

Органная инженерия на основе воспаления (схема эксперимента)



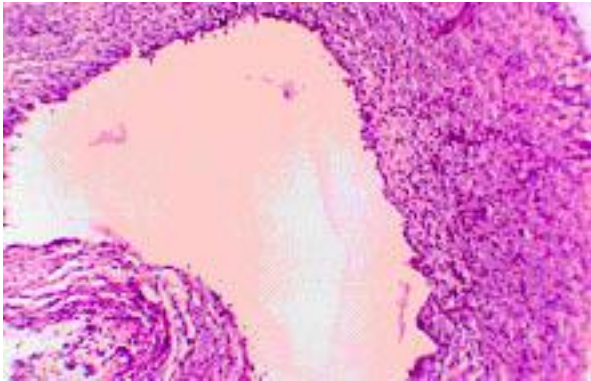
Аутопротезирование бедренной артерии кролика (3 месяца)



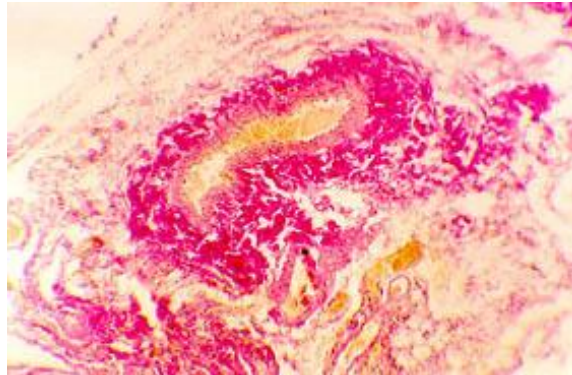
**Поперечный срез
формирующегося сосуда.
Гематоксилин и эозин, х 100**

Аутопротезирование *a. carotis communis*

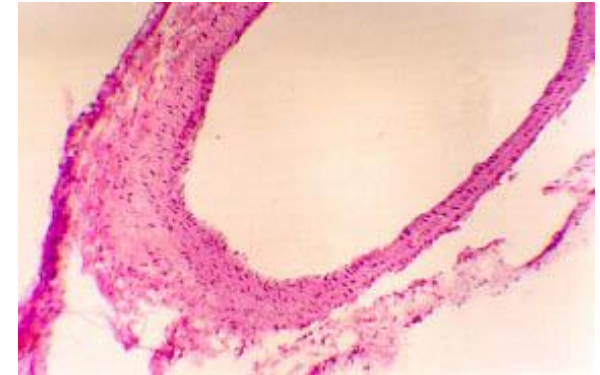
у крысы. Гематоксилин и эозин, х 100



Протез (4 недели)

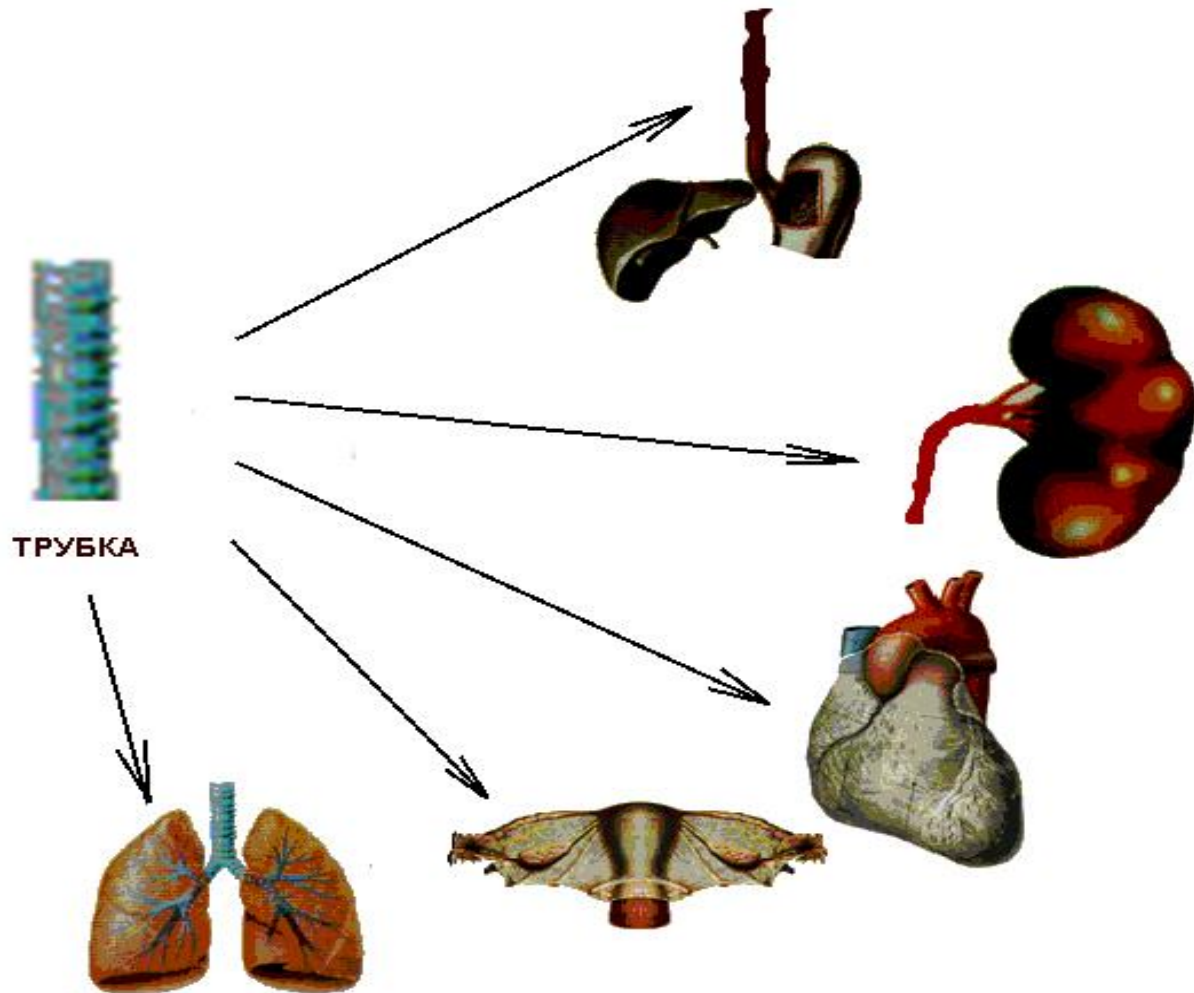


**Неоперированная
артерия**



**Формирующийся сосуд
(4 недели)**

Перспективы применения



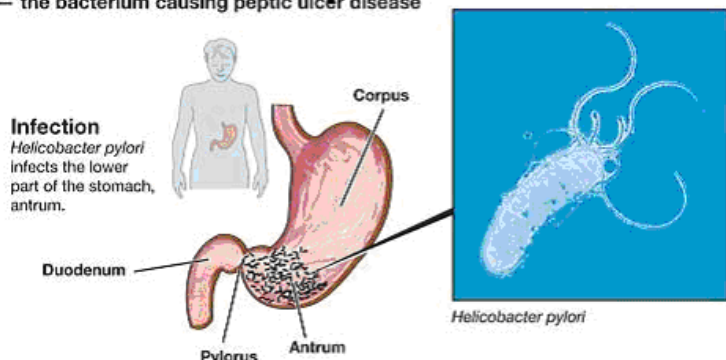
Острое и хроническое воспаление

- **Острое воспаление** типично длится только несколько дней.
- Терапия включает назначение нестероидных противовоспалительных средств.
- **Хроническое воспаление** длится недели, месяцы и вызывает повреждения тканей
- Хроническое воспаление становится проблемой, а не решением инфекции или повреждения
- Воспаленные ткани генерируют сигналы, которые привлекают лейкоциты из крови в ткани, где они усиливают воспалительный ответ.
- **Наиболее частые заболевания:** атеросклероз, ревматоидный артрит, астма и реакция отторжения трансплантата
- **ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К РАКУ**

Хроническое воспаление повышает восприимчивость к раку

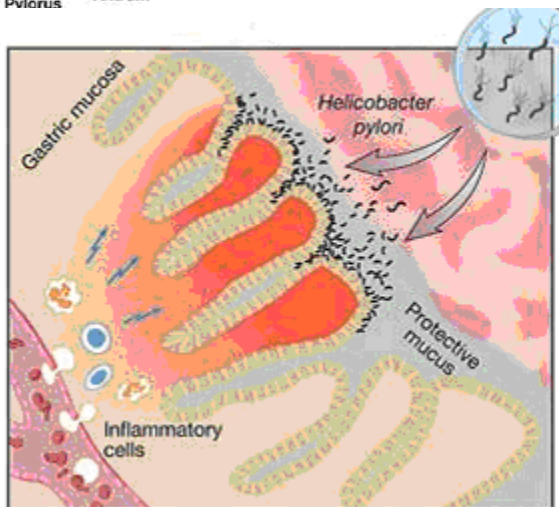
Helicobacter pylori

— the bacterium causing peptic ulcer disease



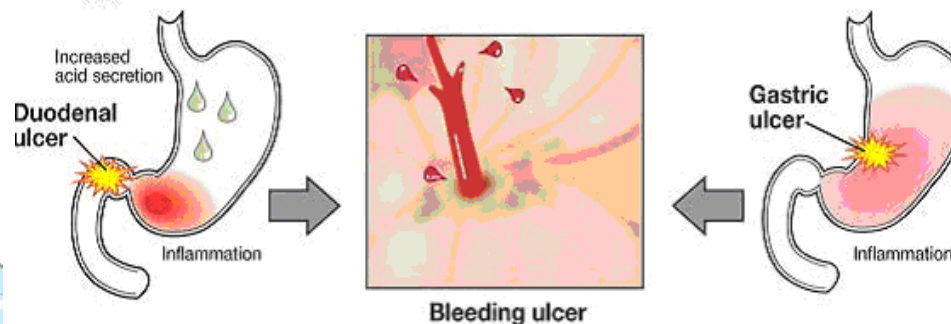
Inflammation

Helicobacter pylori causes inflammation of the gastric mucosa (gastritis). This is often asymptomatic.



Ulcer

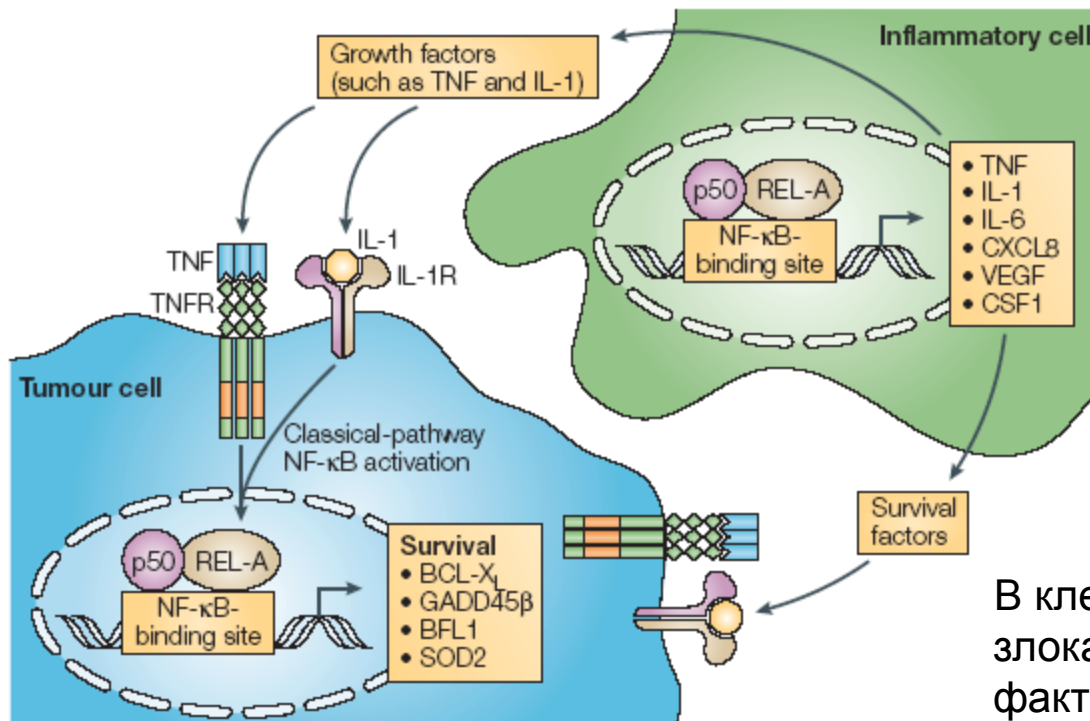
Gastric inflammation may lead to duodenal or gastric ulcer. Severe complications include bleeding ulcer and perforated ulcer.



Одним из первых респондеров воспаления являются макрофаги

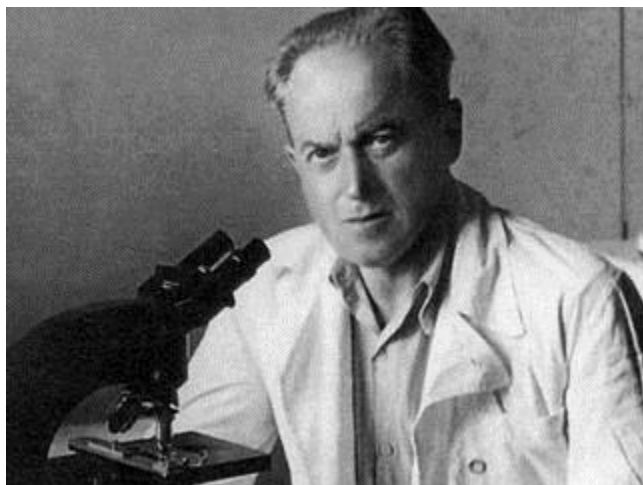
Показана прямая зависимость развития опухолей с помощью NFκB – опосредованных механизмов

Эффекты NF-κB, активирующие опухолевый рост



В воспалительных клетках секреция цитокинов, факторов роста и выживания влияют на злокачественные клетки и клетки стромы.

В клетках, предрасположенных к злокачественной трансформации, факторы ФНО и ИЛ-1 приводят к дисрегуляции антиапоптотических генов, ведущих к выживанию и распространению онкогенных клеток.



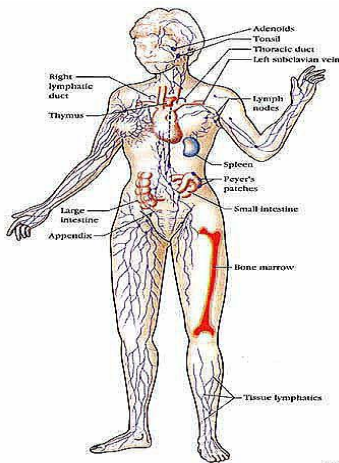
Академик
Лев Александрович **Зильбер**
(1894-1966)



Доктор Вильям **Б. Коли**
(Dr. William **B. Coley**)
(1862-1936)

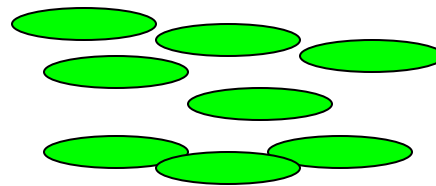
Цито-эндо-экологические взаимодействия

Человек



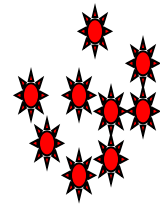
■
более 1000
различных видов
микроорганизмов

Бактерии



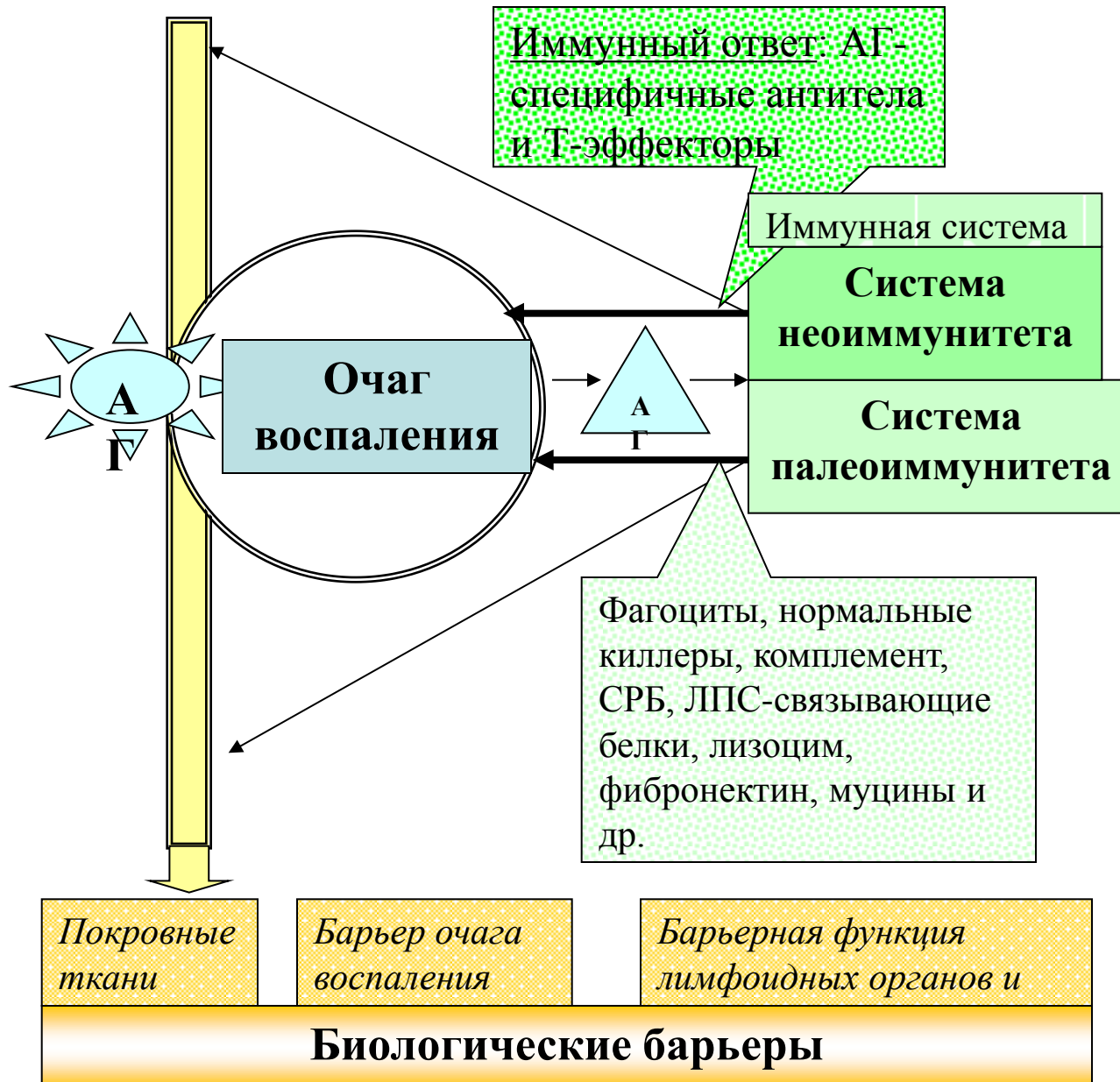
Протеазы,
ДНК-азы,
стрептокиназа,
липазы и др.

Вирусы

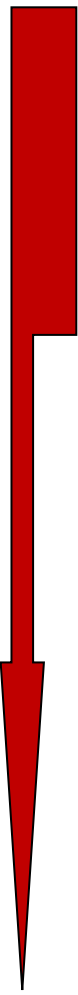


Нарушения патогенетической цепи - болезни
В основе 90% болезней - воспаление
В основе воспаления - иммунные реакции

Взаимосвязь иммунной системы и воспаления



Общая схема воспалительного и иммунного ответов: при действии флогогенных, патогенных факторов

- 
- I. **Начало воспаления.** Первичное узнавание «чужого»
 - II. **Представление (презентация)** антигенпрезентирующими клетками (АПК) комплекса «МНС+пептид», соответствующему клону Т-лимфоцитов (вторичное распознавание «чужого»)
 - III. **Развитие адаптивного** иммунного ответа
 - IV. **Миграция** иммунных лимфоцитов-эффекторов, концентрация антител в очаге воспаления
 - V. **Деструкция** антигенов и тканей, поврежденных патогеном
 - VI. **Выведение** продуктов распада общеорганизованными системами выделения
 - VII. **РЕГЕНЕРАЦИЯ. ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ**

Первичное узнавание «чужого» - начало воспаления

1. **Образы патогенности PAMP** (Pathogen-associated molecular patterns - патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) - группы молекул, характерные для патогенов (вирусы, бактерии, грибы, простейшие, паразиты), но отсутствующие в организме-хозяине
2. **Рецепторы** для распознавания PAMP имеют все многоклеточные организмы

**Узнавание PAMP (образов патогенности) –
основа распознавания
во врожденном иммунитете**

Рецепторы, распознающие патоген (PRR)

- Это мембранные и внутриклеточные Toll-подобные рецепторы (TLR)
- PRR могут быть представлены:
 - Гуморальными молекулами (маннозо-связывающий лектин, ЛПС-связывающий белок, компоненты системы комплемента, пентраксины- СРБ, сывороточный амилоид Р-САП)
 - Клеточно-связанными молекулами (TLR, скавенджер-рецепторы, NOD-рецепторы, рецепторы комплемента)
- *Патогенраспознающие рецепторы обладают сродством к образам патогенности (PAMP). Через них в клетку поступают сигналы, включающие «ГЕНЫ ВОСПАЛЕНИЯ», что обуславливает последующее развитие воспаления и проявления врожденного иммунитета*

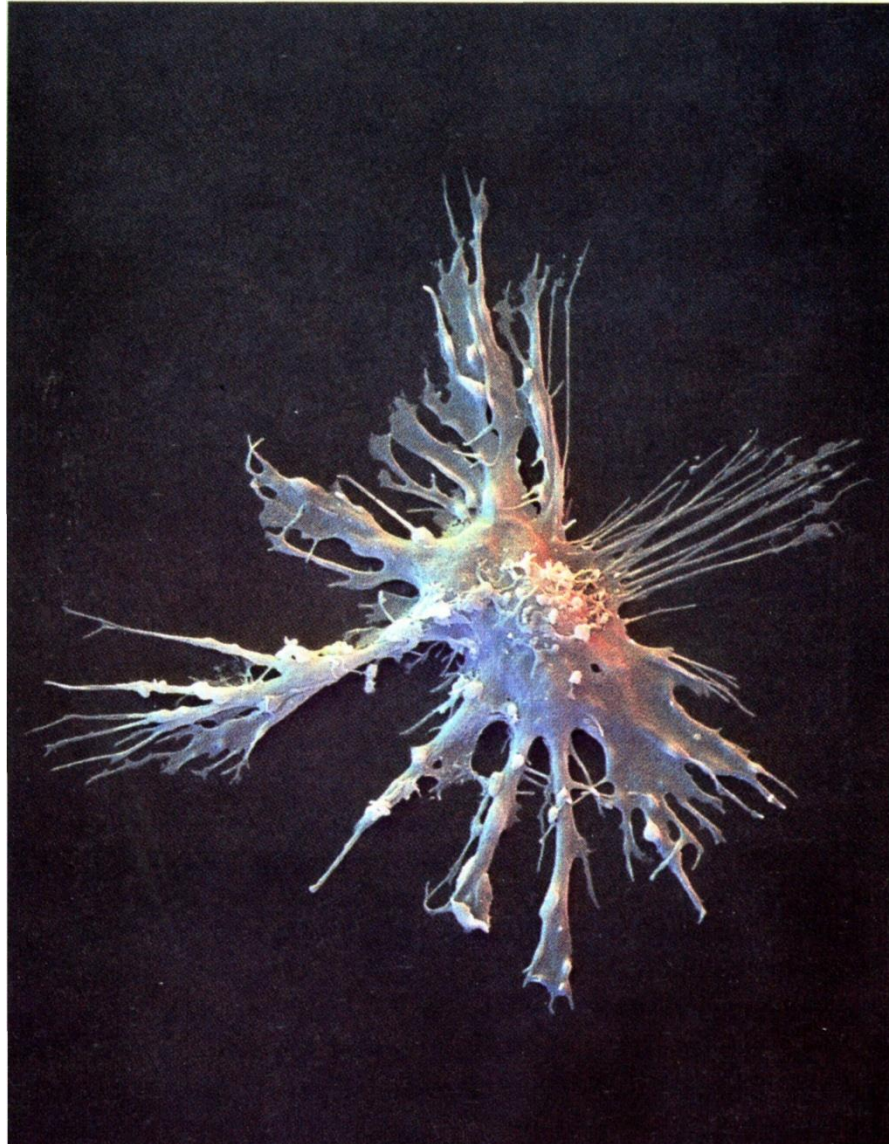
СТРЕССОРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

- Активируют иммунитет не будучи чужеродными для организма
- Это эндогенные молекулы, которые экспрессируются на мембране при клеточном стрессе, и сигнализируют преимущественно об опасности эндогенного происхождения
- Родственную группу образуют молекулы «образы опасности» DAMP (Danger associated molecular patterns), которые сигнализируют изнутри организма о любом повреждающем воздействии (температурном, лучевом, а также инфекционном)
- Некоторые из них - белки теплового шока - опознаются PAMP-рецепторами и могут рассматриваться как эндогенные эквиваленты PAMP
- Эти молекулы индуцируют иммунные процессы и являются их мишенями, распознаются рецепторами, расположенными на поверхности клеток иммунной системы

РЕЦЕПТОРЫ

1. PRR – паттерн-распознающие рецепторы – для распознавания PAMP
2. Антигенраспознающие рецепторы. Представлены только на Т- и В-лимфоцитах
3. Рецепторы, распознающие стрессорные молекулы. Представлены на НК-клетках несколькими группами рецепторов – NKG2D, NCR и др. Они генерируют ингибирующий (не активирующий!) сигнал

Антигенпрезентирующая дендритная клетка



Захват дендритной клеткой бактерий в коже и перенос антигенного материала в лимфоузел для презентации Т-клеткам

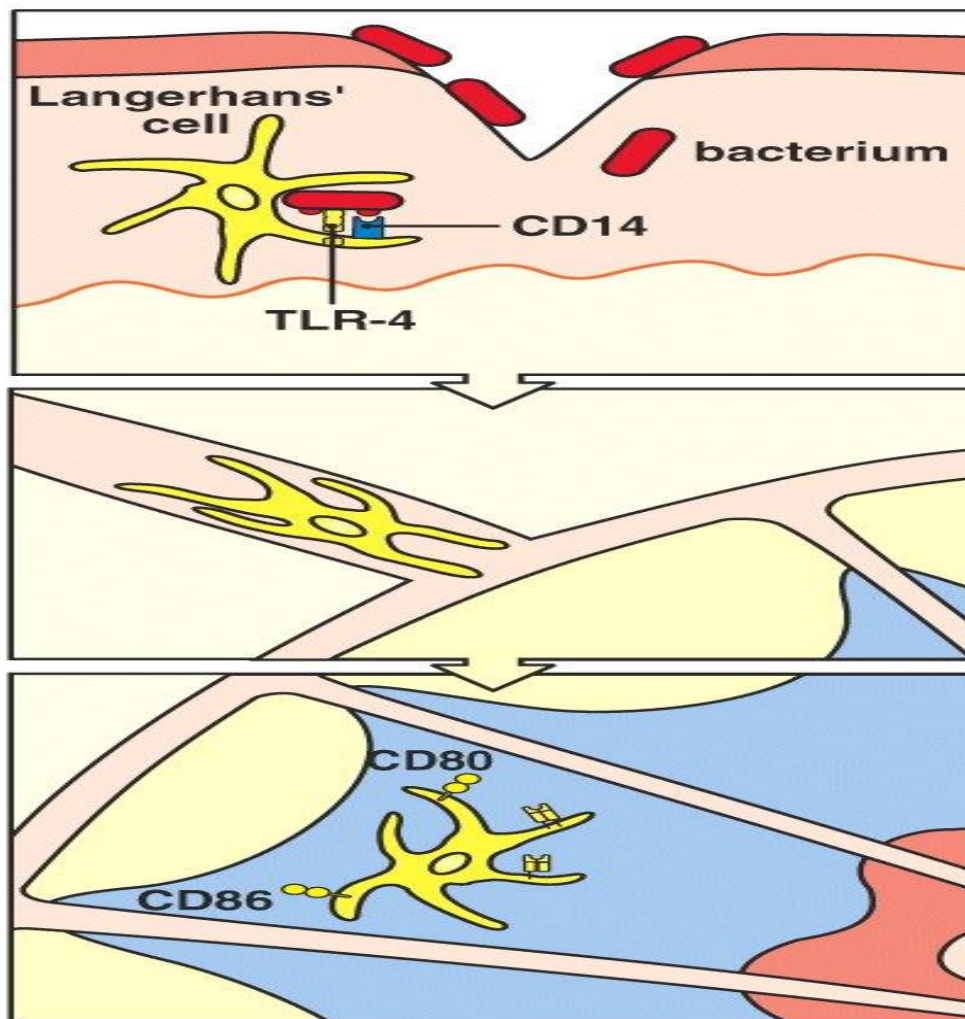
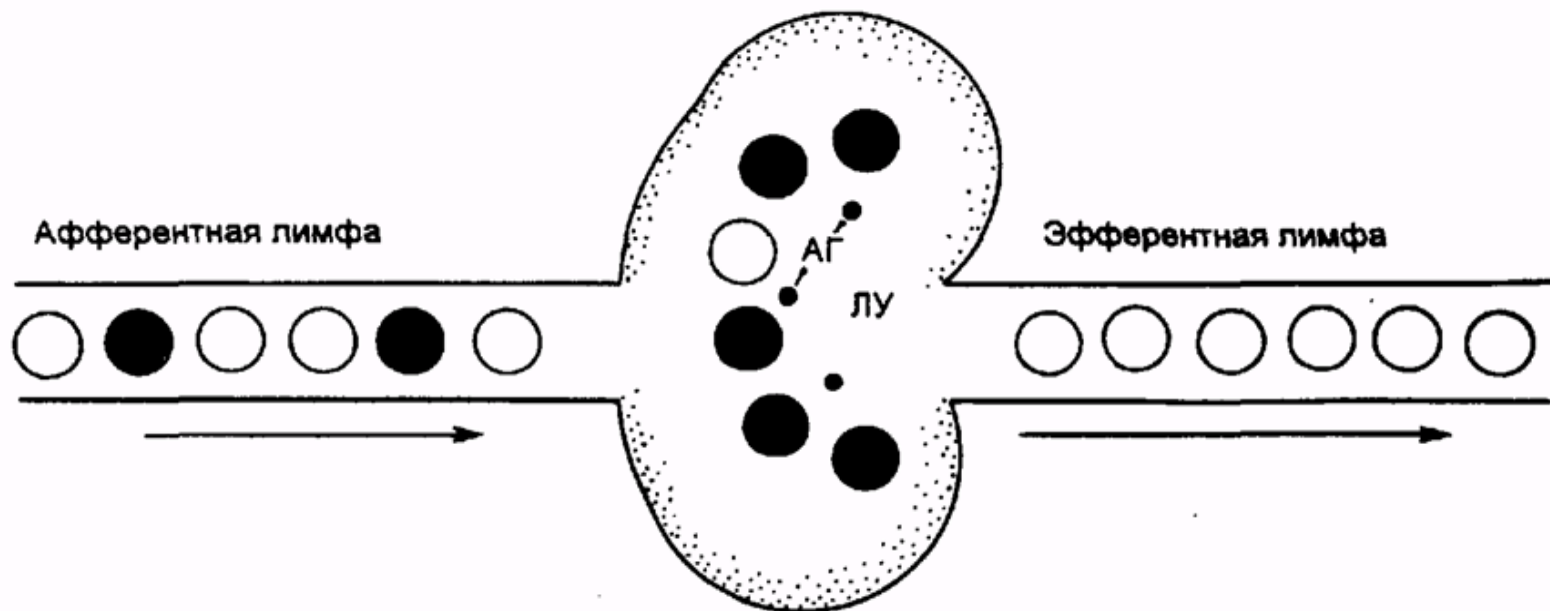


Figure 2-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

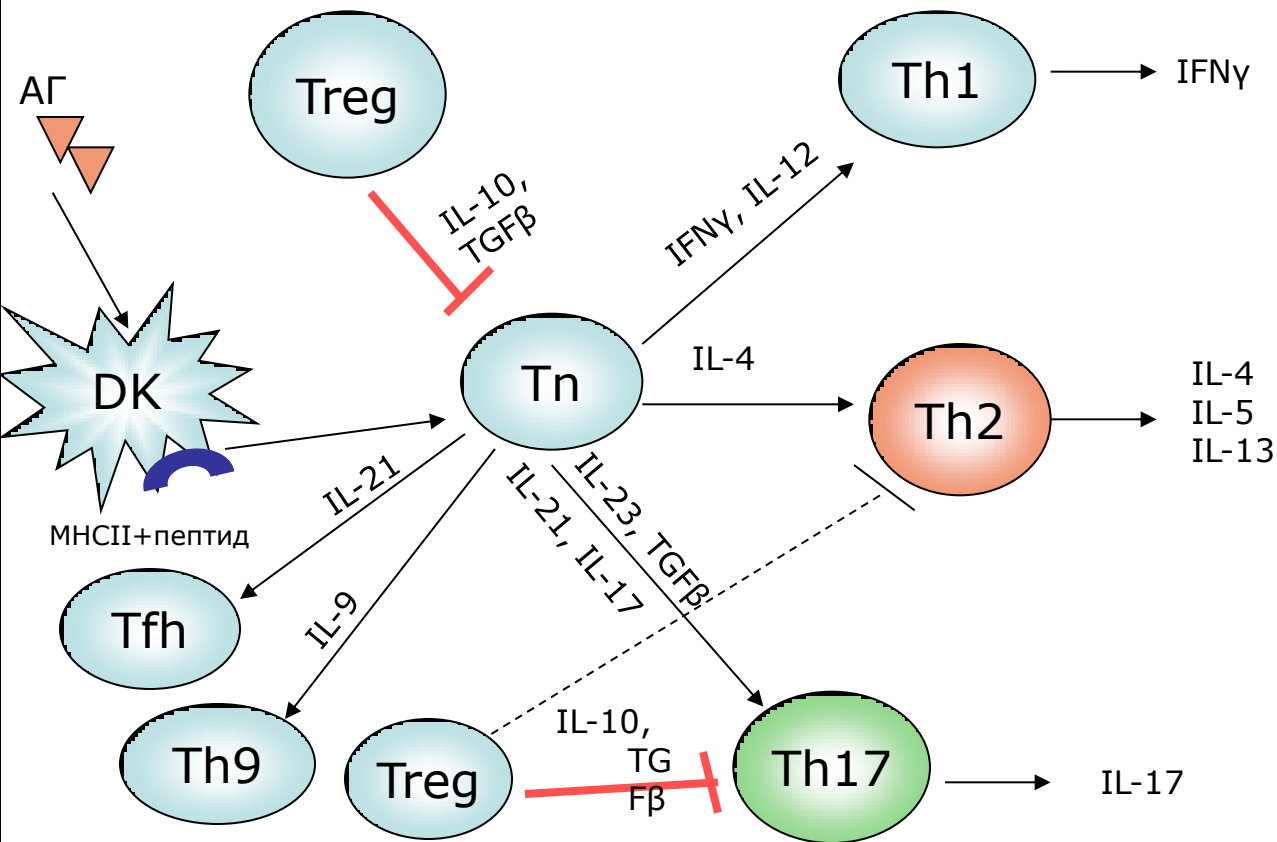


БЁРНЕТ, ФРЭНК МАКФАРЛЕЙН (Sir Burnet, Frank Macfarlane)
(1899-1985)

Улавливание специфических клонов в региональном лимфатическом узле



Иммунопатофизиология воспаления



Протекция от **внутриклеточных патогенов** (вирусы, бактерии)

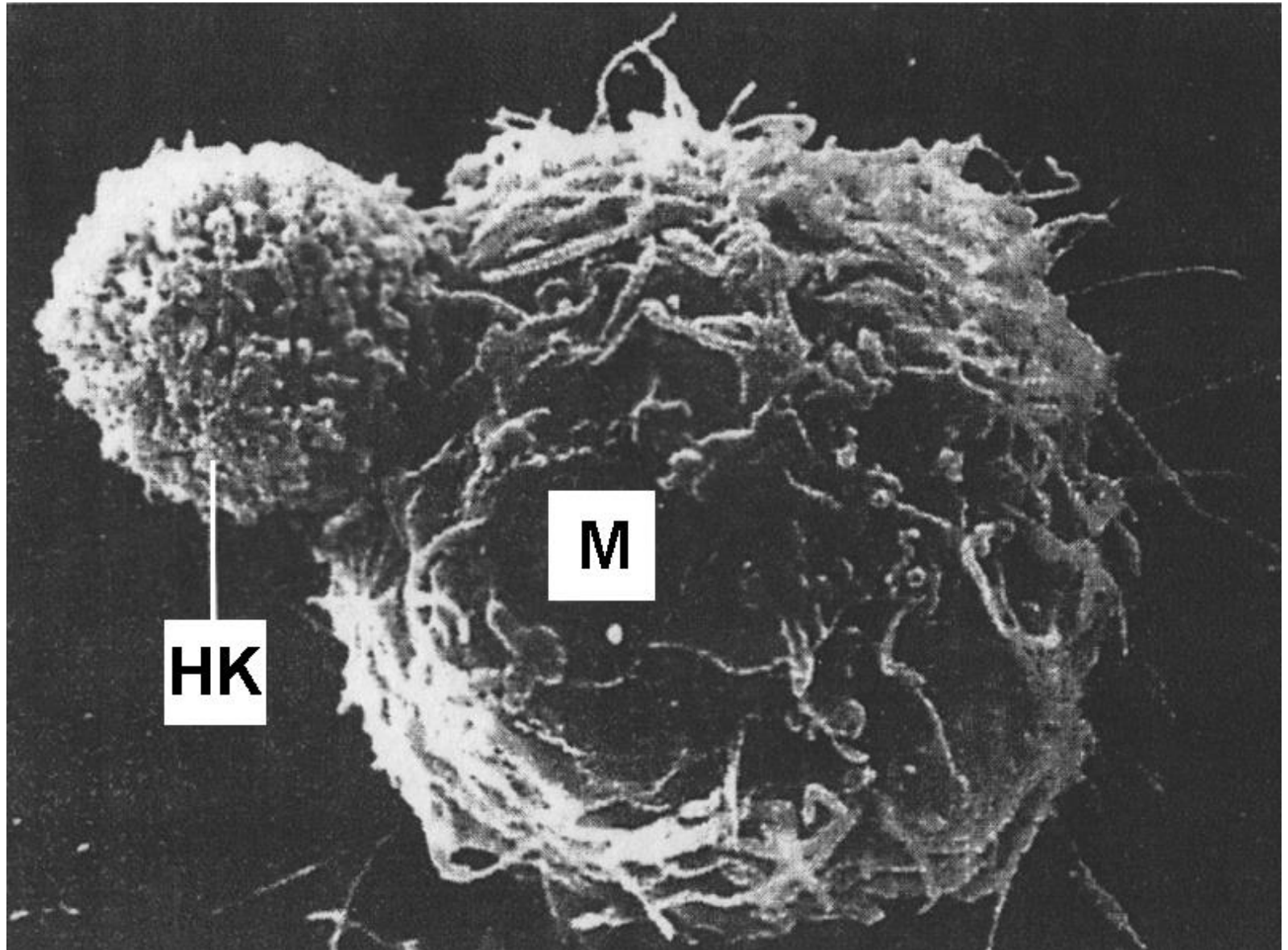
Аутоиммунные процессы, ГЗТ, аллергии

Протекция от **внеклеточных патогенов** (паразиты, бактерии)

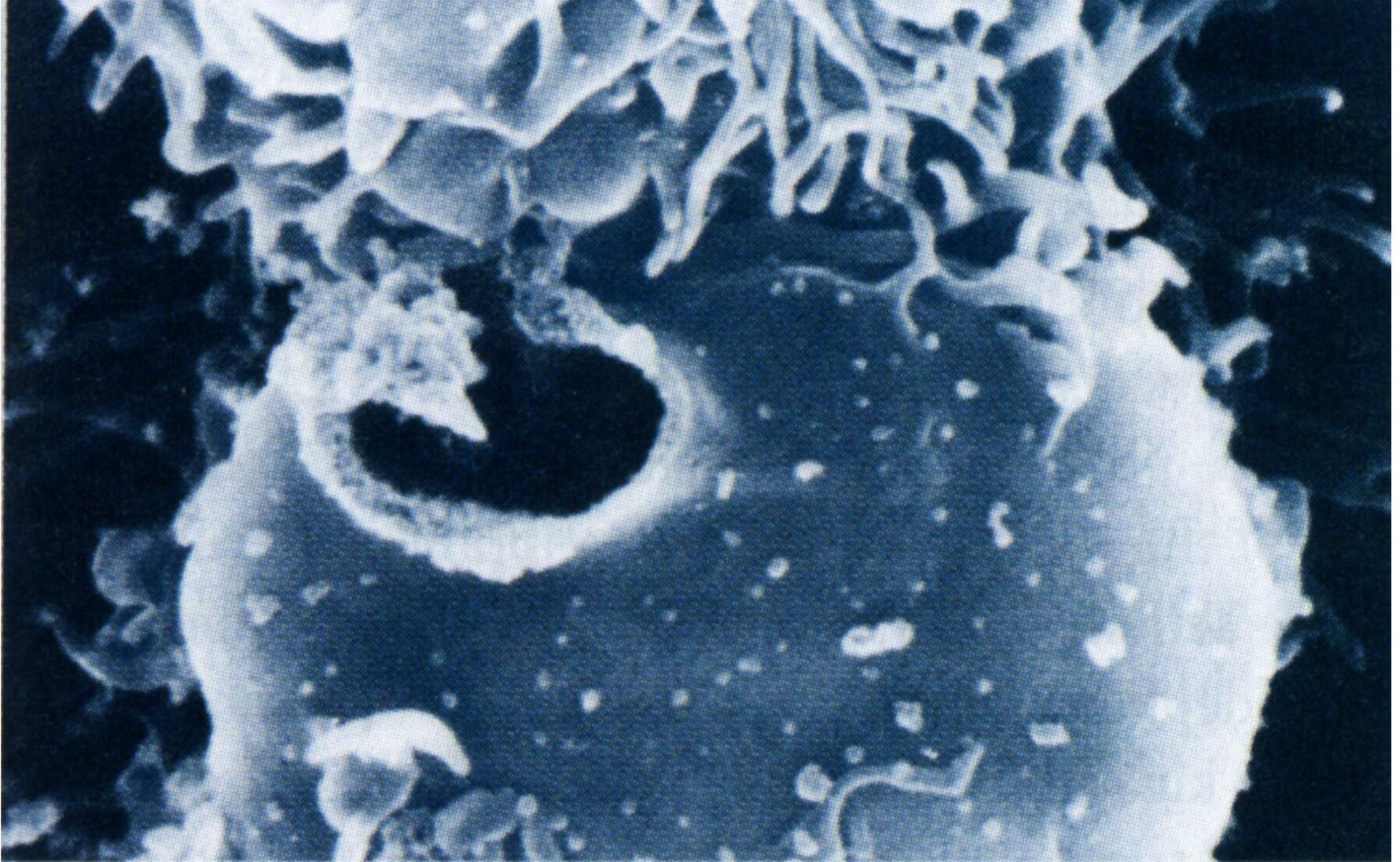
Аллергии, ГНТ

Протекция от **внеклеточных патогенов** (грибы, бактерии)

Аутоиммунные процессы



Т-киллер (вверху) разрушил мембрану
опухолевой клетки



И.И. Мечников

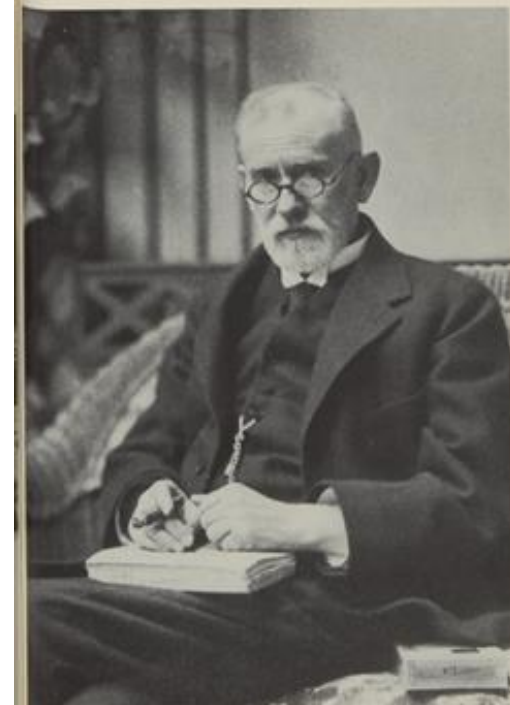
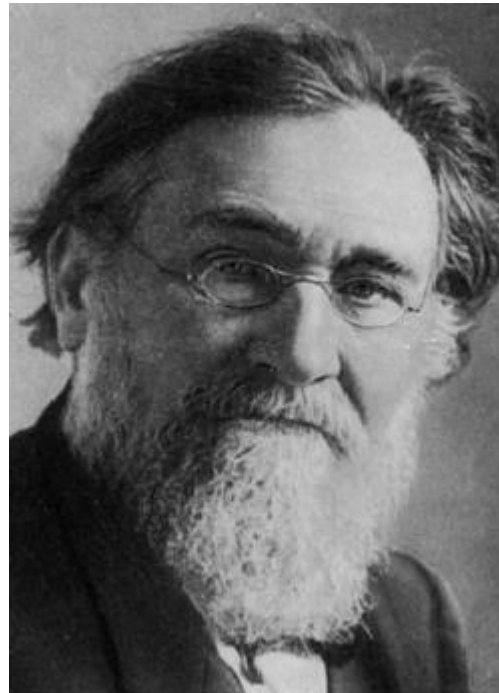


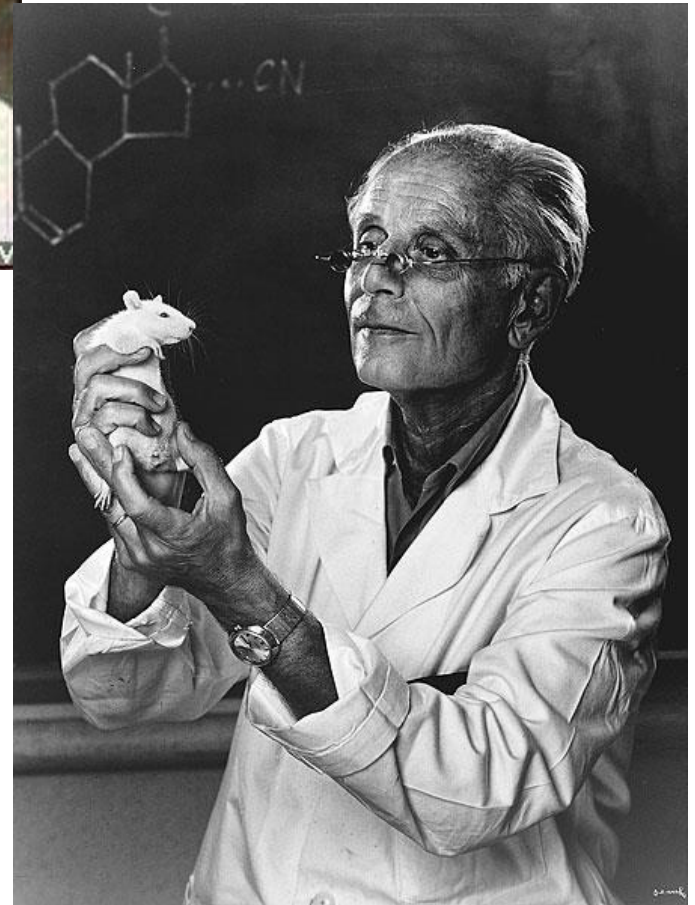
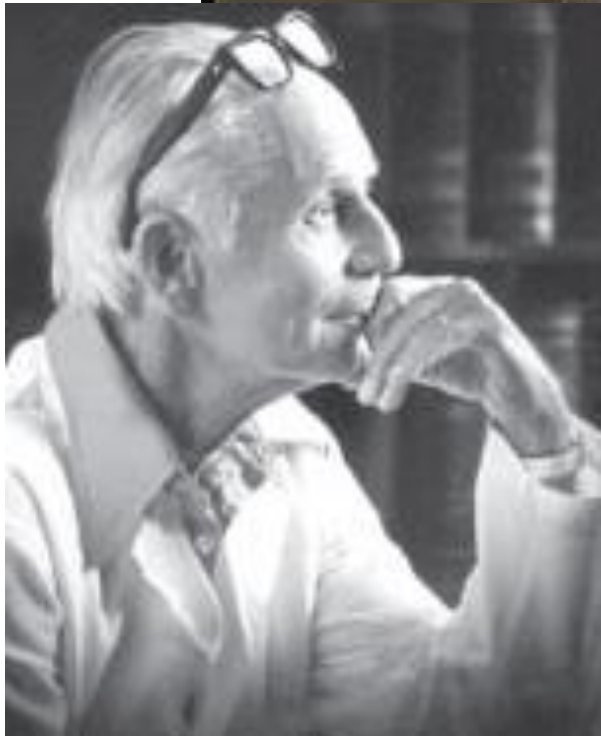
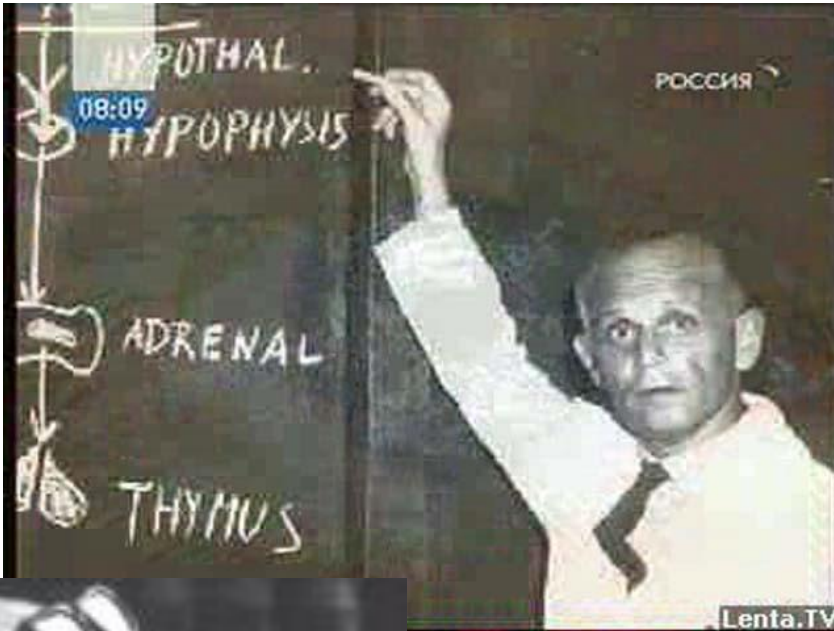
1884 г.

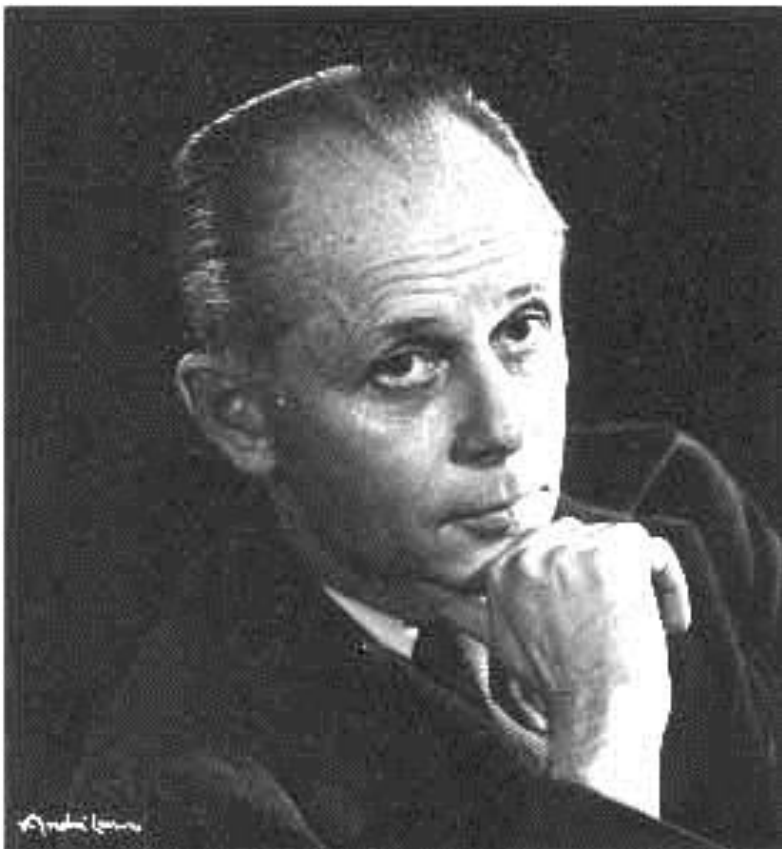
П. Эрлих



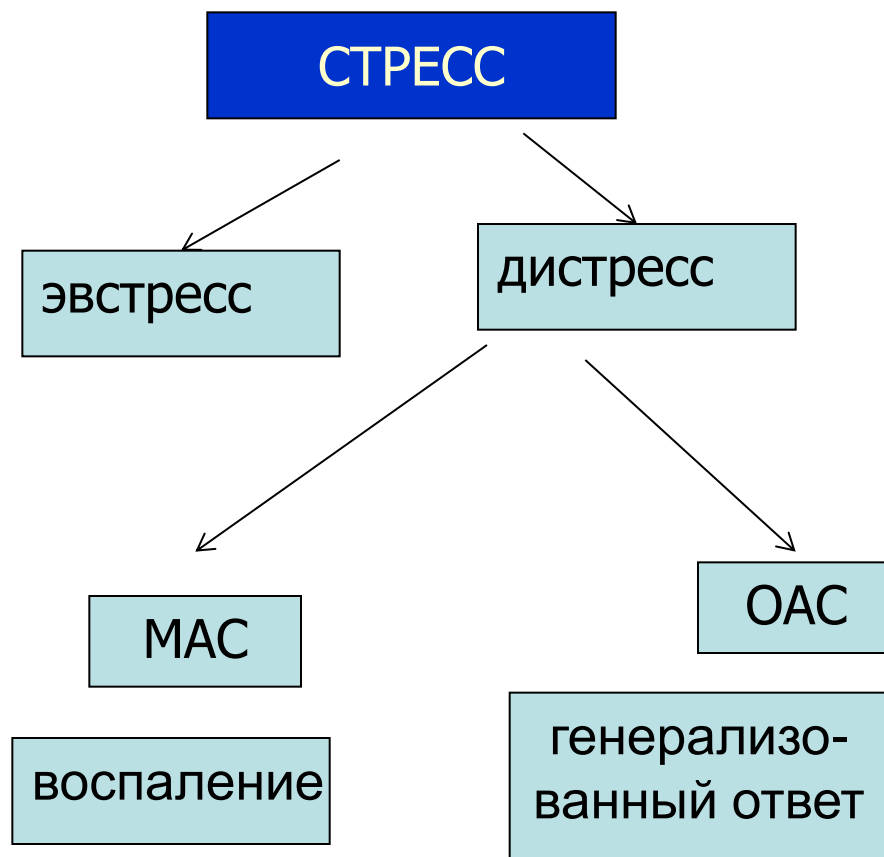
1908 г.



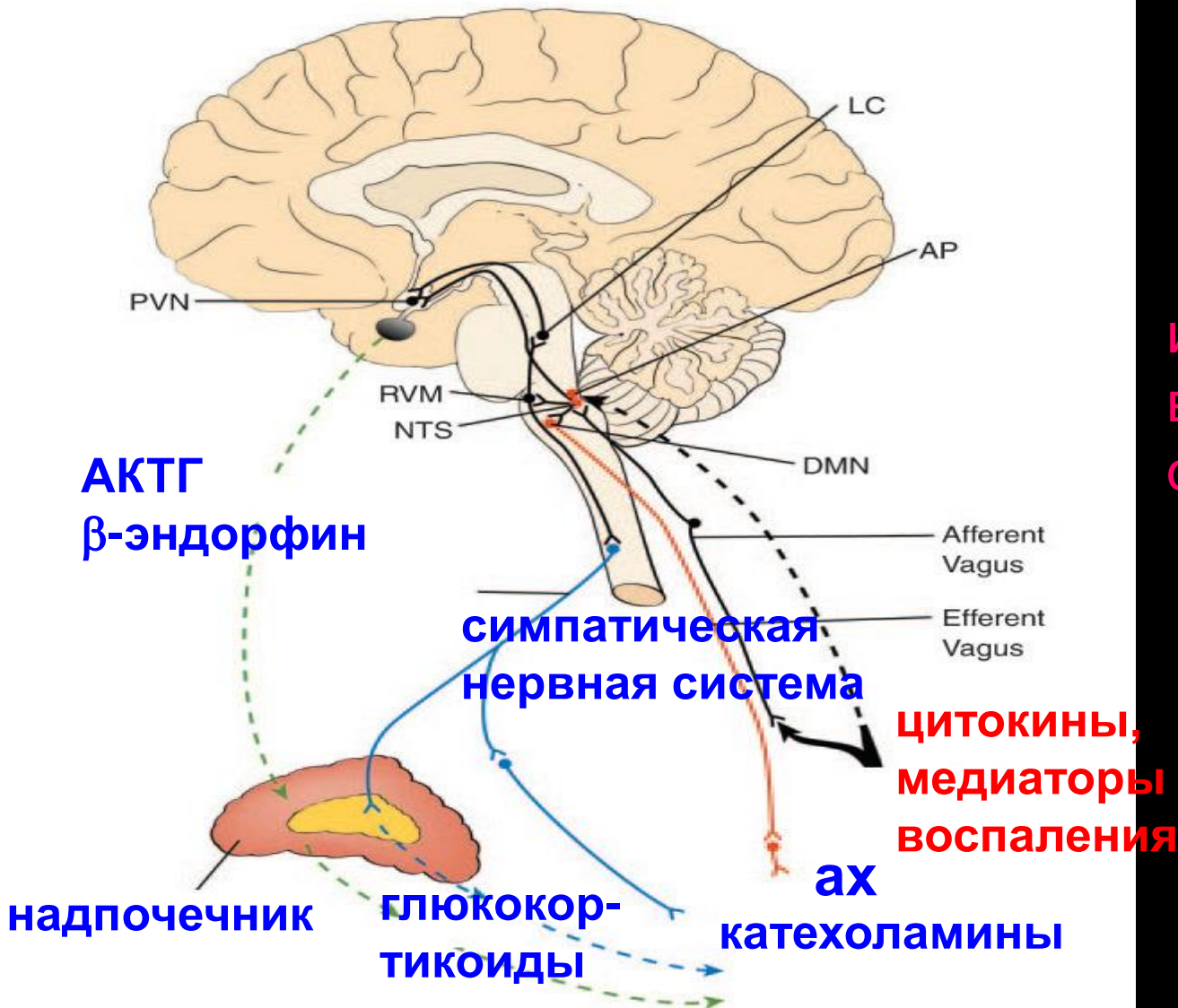




Ганс Гуго Бруно Селье
1908-1983



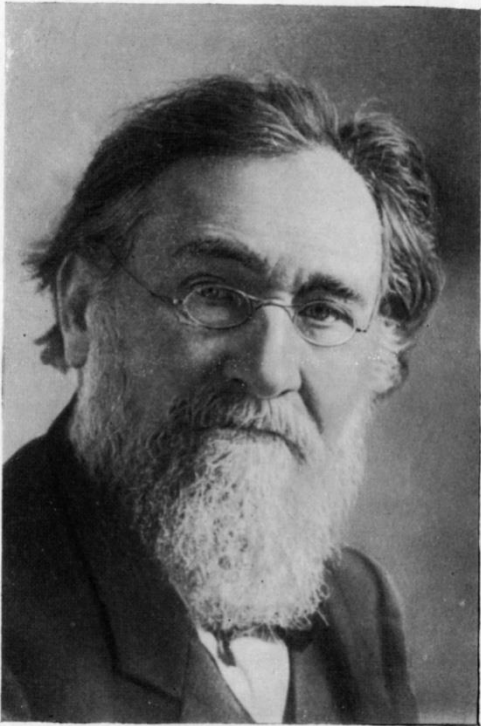
Нейроиммунные взаимодействия при стрессе



ИММУННЫЙ И
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ
ОТВЕТ

Иммунная
система

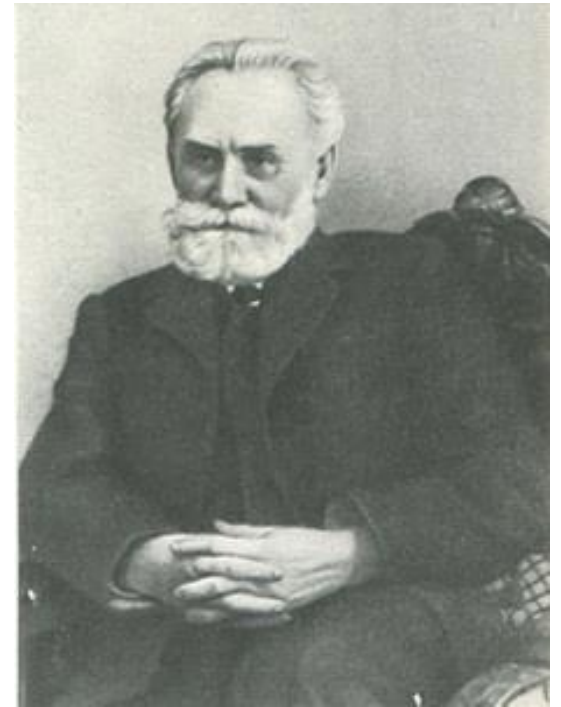
Создание концепции НЭИМ-регуляции



И.И. Мечников
(1845-1916)



С.И. Метальников
(1870-1946)



И.П. Павлов
(1849-1936)

Создание концепции НЭИМ-регуляции

Свойства заднего
гипоталамического ядра
влиять на процесс
образования антител.

Е.А. Корнева, Л.М. Хай.
№ 69 с приоритетом от 21
октября 1961 г.

Государственный реестр открытий
СССР



Л.М. Хай, 1962 г.



Е.А. Корнева, 1962 г.

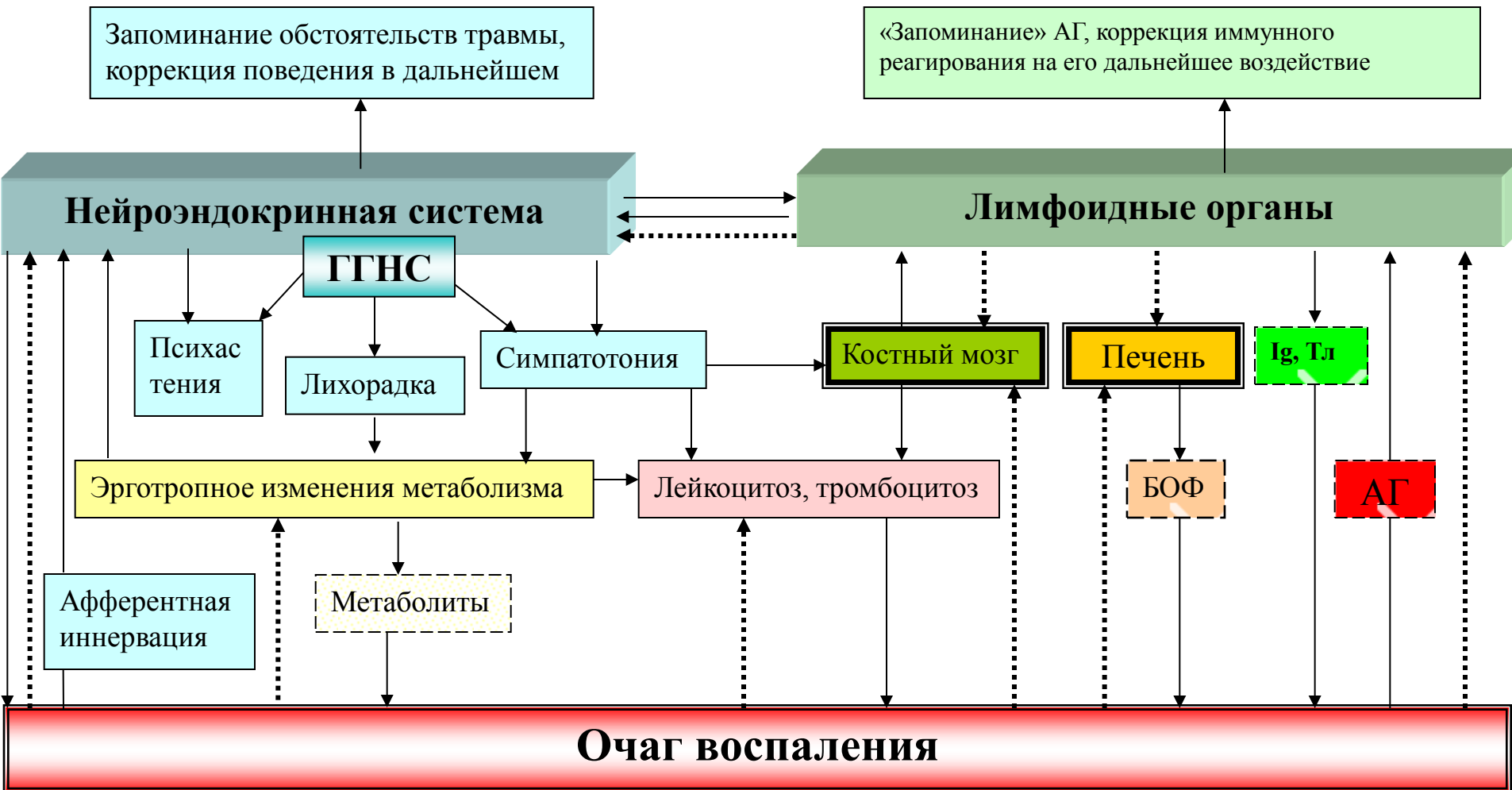
Создание концепции НЭИМ-регуляции

- ✚ **Академик РАМН,**
- ✚ **Основатель новой научной дисциплины –**
ИММУНОФИЗИОЛОГИИ
(психонейроиммунологии, нейроиммунобиологии),
- ✚ **Вице-президент**
Международного общества по нейромодуляции,
- ✚ **Президент Российского**
научного общества по нейроиммунологии и
нейроиммуномодуляции

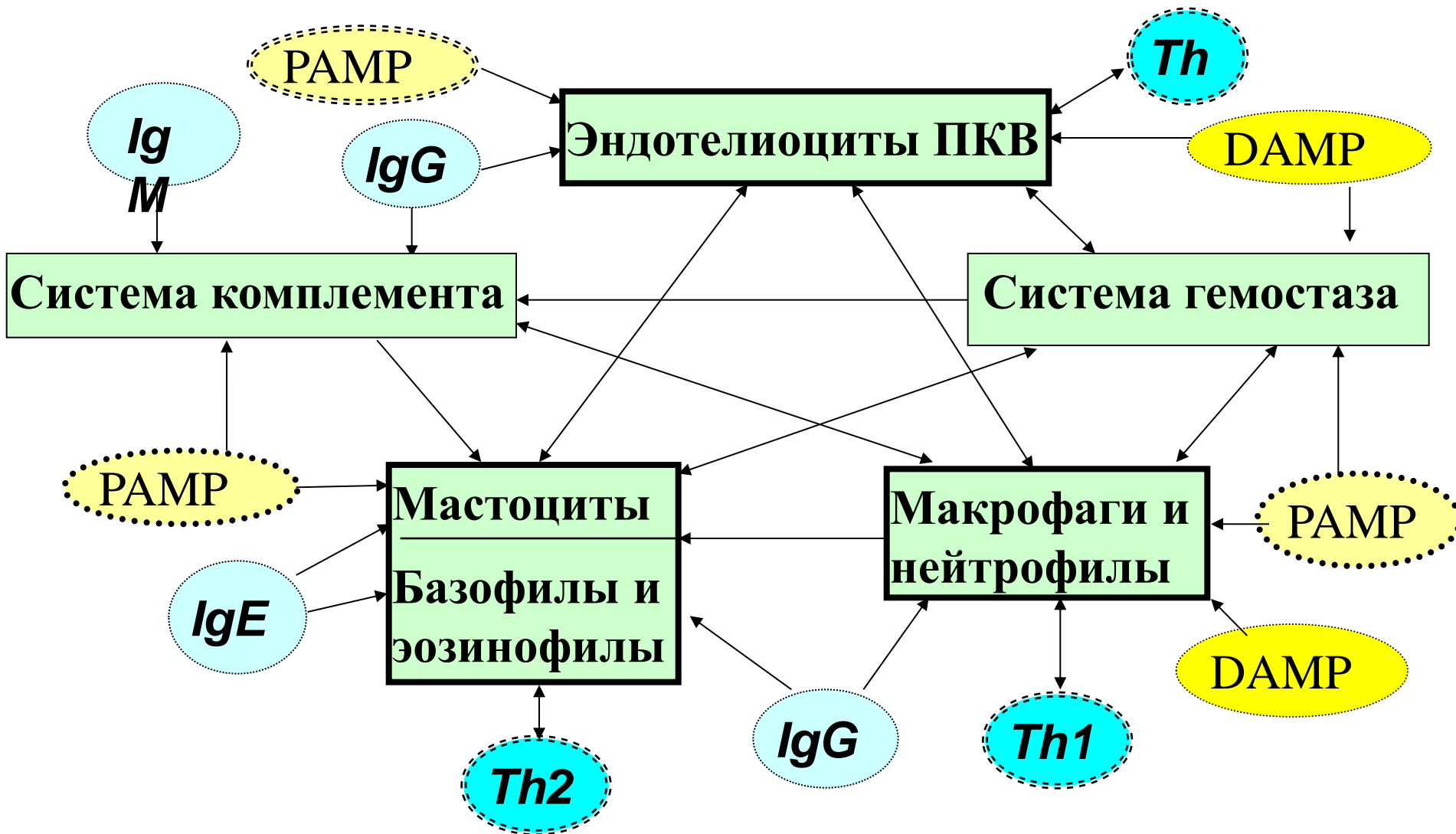


Е.А Корнева

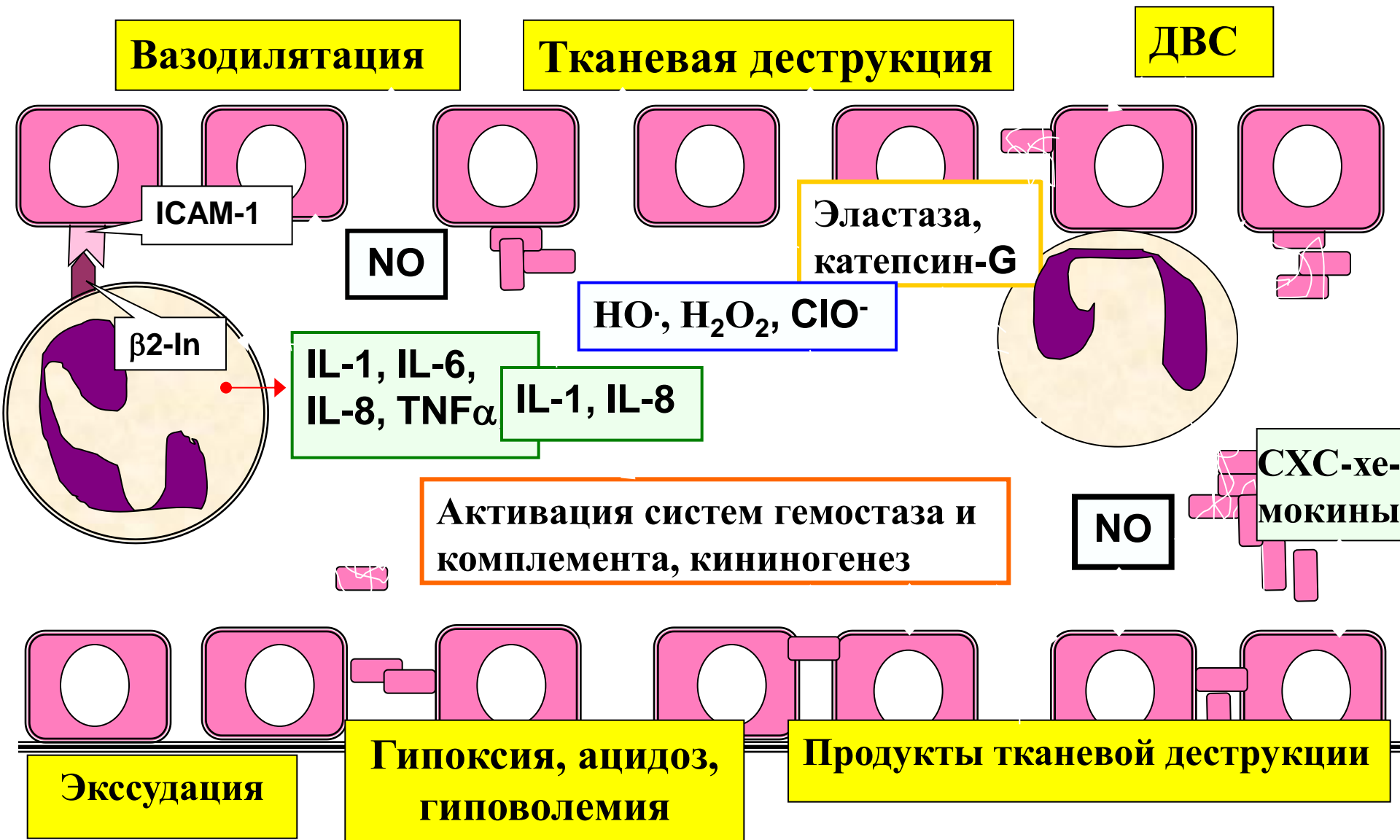
Взаимосвязь иммунонейроэндокринной системы и очага воспаления



Ключевые механизмы воспалительной реактивности



Посткапиллярные венулы при системном воспалении



ЦИТОКИНЫ И СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Основные продуценты ЦИТОКИНОВ

Системное воспаление	«Классическое» воспаление
Макрофаги сосудов и эндотелиоциты 2-го типа (масса ~ 1,5 кг)	Лимфоциты и миелоидные клетки воспалительного инфильтрата (масса ~ 1-150 г)

Особенности цитокинемии и регуляторных эффектов цитокинов

Системное воспаление	«Классическое» воспаление
<ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="54 349 873 535">1. Повсеместное действие в системе микроциркуляции.<li data-bbox="54 549 873 792">2. Грани между эндокринными и паракринными эффектами цитокинов стёрты.<li data-bbox="54 806 873 1120">3. Определяющую роль играют многофункциональные цитокины: TNFα, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TGF-β.<li data-bbox="54 1163 873 1292">4. Высокий общий уровень цитокинемии.	<ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="911 349 1877 478">1. Преобладают аутокринные и паракринные уровни эффектов.<li data-bbox="911 549 1877 792">2. Возможны и эндокринные эффекты отдельных видов цитокинов: TNF-α, IL-1β, IL-6 (при SIRS).<li data-bbox="911 806 1877 935">3. Гиперцитокинемия отсутствует или умеренно выражена.

Продукция и локализация ЦИТОКИНОВ

Системное воспаление	«Классическое» воспаление
Секреция цитокинов активированными клетками микрососудов непосредственно в кровоток.	Первичная локализация цитокинов в очаге воспаления. Выход в кровоток небольшого количества их отдельных представителей.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

**Классическое
воспаление**

**Системное
воспаление**

**«Серая»
зона**

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

**типовой, мультисиндромный,
фазоспецифичный патологический процесс,
характеризующийся тотальной
воспалительной реактивностью
микрососудов, плазменных и клеточных
факторов крови, соединительной ткани в
жизненно важных органах в ответ на
системный характер альтерации**

Клинико-лабораторные показатели системной воспалительной реакции

Цитокины:

IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , sIL-2R, IL-10

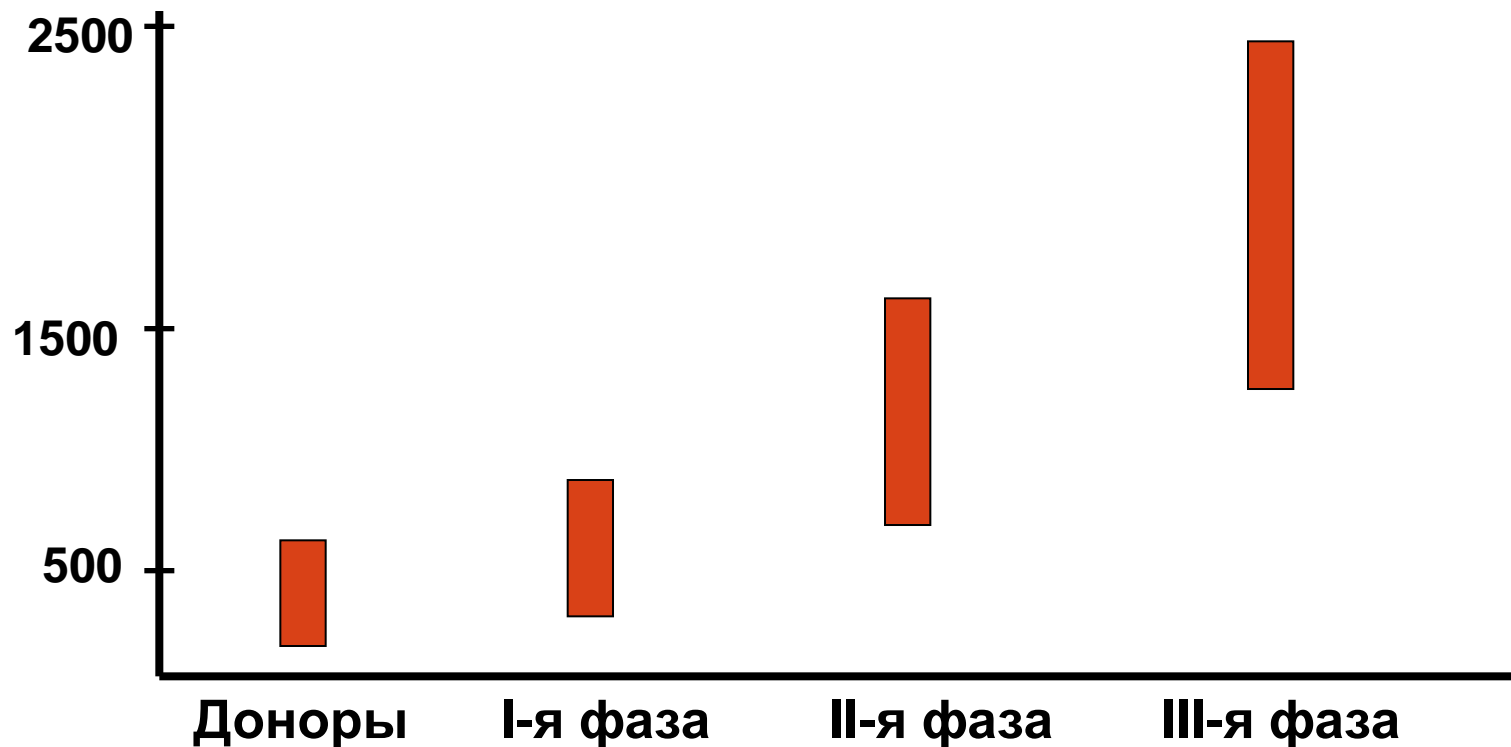
Белки острой фазы:

CRP, LBP

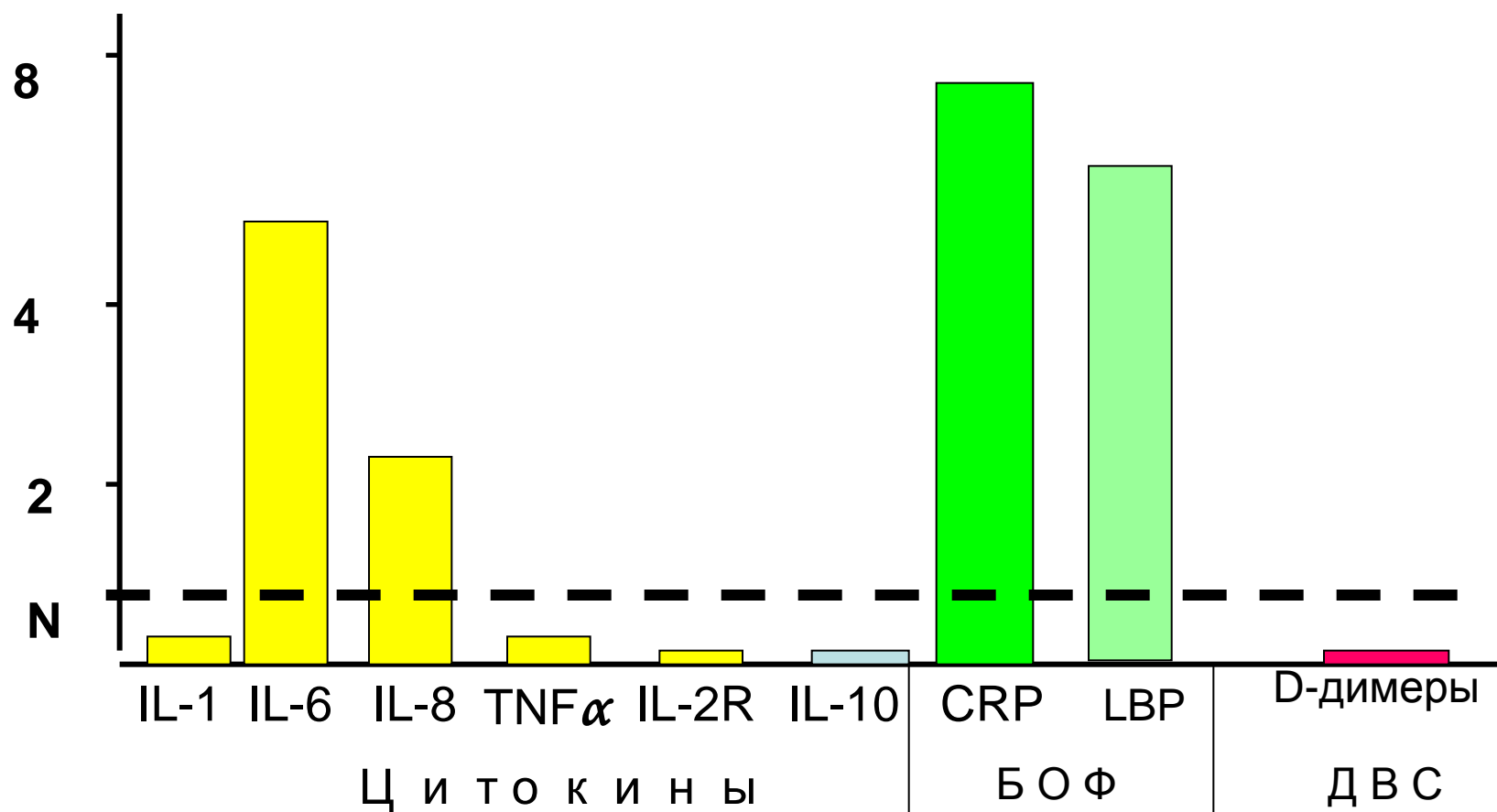
Референтные интервалы концентрации

кортизола в крови при системной
воспалительной реакции (n = 192)

Пкмоль/л

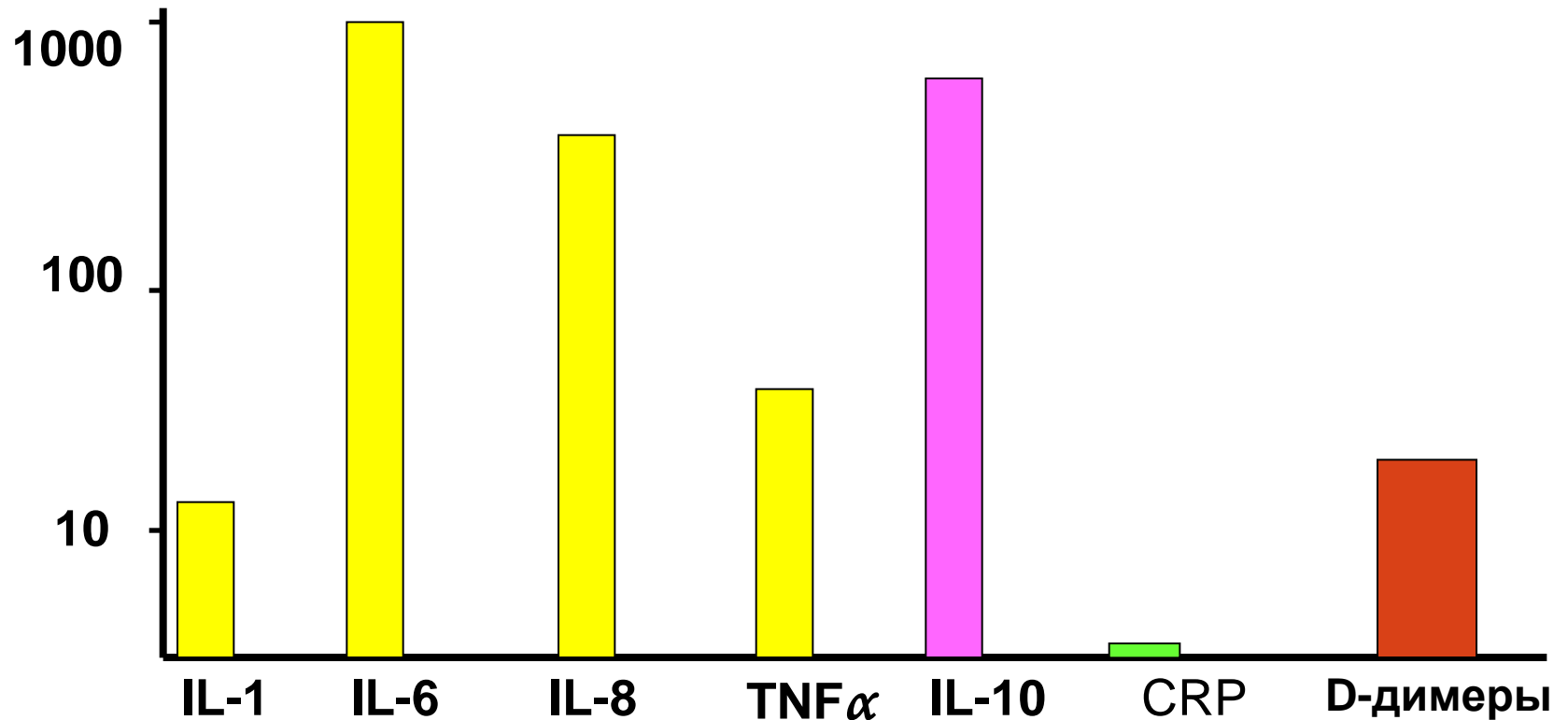


Больной Л., острый аппендицит, I-я фаза ССВР
(положительные критерии R.Vone, 1991)



- превышение (в разы) предельных значений нормы (N)

*Больная Ш, прерывание беременности
(20 нед.), тяжёлый шок, III-я фаза ССВР
(через 5 час от начала операции)*



- **превышение (в разы) предельных значений нормы**

ИММУНИТЕТ

Это способ защиты организма от различных веществ, проявляющийся изменением функциональной активности иммуноцитов, обладающий выраженным регуляторным влиянием и реализующий свои эффекты преимущественно

В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ



**Благодарю
за внимание!**