

ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

ПЛАН ЛЕКЦИИ

- ❖ Особенности инфекционных агентов как иммуногенов
- ❖ Иммунный ответ при бактериальных инфекциях
- ❖ Иммунный ответ при вирусных инфекциях
- ❖ Протективный иммунный ответ к инфекциям

- **Функционирование человеческого организма в определенной мере обеспечивается взаимоотношением с факторами окружающей среды**

МИКРОФЛОРА ЧЕЛОВЕКА

- **Собственная** - способная к самоподдержанию , включает ограниченное число видов.
- **Истинная** – микрофлора, ограниченно способная к самоподдержанию, включает большое число видов, непостоянна по составу.
- **Случайная** – проходящая, гибнет в организме, а если размножается, то очень ограниченно и быстро элиминируется.

Упрощение микрофлоры создает благоприятные условия колонизации, формирования иммунной недостаточности.

Инфекционный процесс

патологический процесс в организме, возникающий вследствие взаимодействия между патогенными микроорганизмами и системой иммунитета макроорганизма, сопровождающийся размножением микроорганизма, изменением реактивности макроорганизма, повреждением тканей.

Условия возникновения инфекционного процесса:

- Патогенный возбудитель
- Проникновение патогена во внутреннюю среду организма
- Восприимчивость макроорганизма

Активность инфекционного процесса зависит:

- От дозы и вирулентности возбудителя**
- Состояния естественных барьеров и места проникновения возбудителя**
- Внутренних и внешних факторов**
- Состояния системы иммунитета**

Патогенность (болезнетворность) видовой признак, определяющий специфику инфекционного процесса – закреплена генетически.

Вирулентность – степень патогенности (фенотипический признак – измеряется минимальными смертельными дозами).

**Инфекционный агент –
адгезия-колонизация –
пенитрация (проникновение в клетки)/
или инвазия (в ткани) –
агрессия –
токсигенность –
антигенная мимикрия –
иммунодепрессивное действие.**

**В большинстве случаев
инфекционные агенты попадают в
организм через слизистые оболочки**

- ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**
- ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**
- МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ**

- **Если у инфекционного агента есть тропность к определенным типам клеток, то инфекционный процесс ограничивается органом, в который поступил инфекционный агент (характерно для внутриклеточных патогенов)**

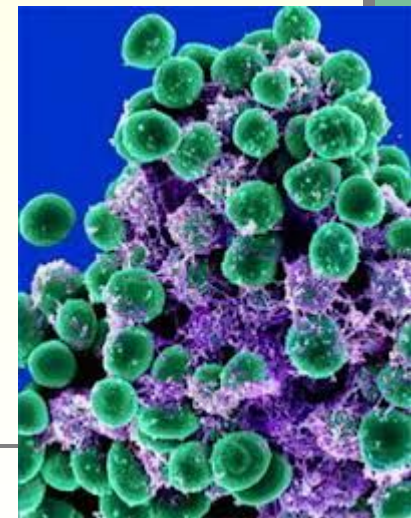
- **Если для инфекционного агента характерно внеклеточное существование, то происходит его лимфогенное распространение**
- **Регионарный лимфоузел – место формирования первичного иммунного ответа**
- **Преодоление данного барьера приводит к септицемии и генерализации распространения инфекционного агента**

ИНФЕКЦИОННЫЙ АГЕНТ – ИНДУКТОР ИММУННОГО ОТВЕТА

**ТИП ИММУННОГО ОТВЕТА ЗАВИСИТ
ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗМНОЖЕНИЯ
ИНФЕКЦИОННОГО АГЕНТА
(ВНЕ КЛЕТОК ИЛИ ВНУТРИ КЛЕТОК)**

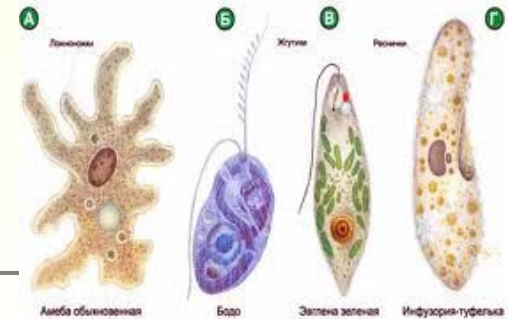
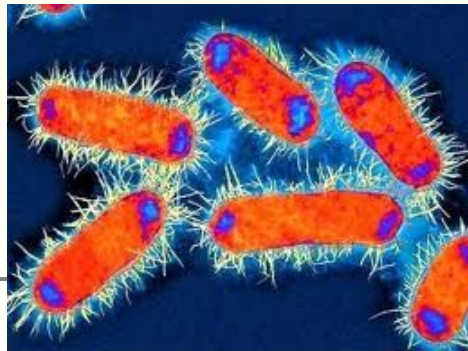
Деление в межклеточном пространстве:

- Большинство бактерий
- Грибы
- Крупные паразиты



Деление внутри клетки:

- Вирусы
- Микобактерии
- Спирохеты
- Листерии
- Риккетсии
- Большинство простейших



**ЛОКАЛИЗАЦИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ
АГЕНТОВ ВНЕ ИЛИ ВНУТРИ КЛЕТКИ
ЯВЛЯЕТСЯ КЛЮЧЕВЫМ ФАКТОРОМ
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИПА
ИММУННОГО ОТВЕТА**

ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ИНФЕКЦИОННОГО АГЕНТА

- иммунная система реагирует на антигены микроорганизма
- но микроорганизм может изменить эту реакцию (модифицировать), воздействуя ЭКЗО- или ЭНДОТОКСИНАМИ
- развивается Th2-зависимый иммунный ответ (по гуморальному типу)

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ИНФЕКЦИОННОГО АГЕНТА

- развивается Th1-зависимый иммунный ответ (по клеточному типу)
- Развитие иммунного ответа сопровождается гибелью клетки и деструкцией всего ее содержимого вместе с инфекционным агентом

КОМПОНЕНТЫ ПАТОГЕНОВ, МОДИФИЦИРУЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- 1. ЭНДОТОКСИНЫ**
- 2. ПЕПТИДОГЛИКАНЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ**
- 3. ЭКЗОТОКСИНЫ**
- 4. ВИРУСНАЯ РНК**
- 5. БЕЛКИ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ**
- 6. КОМПОНЕНТЫ МИКРООРГАНИЗМОВ,
ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАГОЦИТОЗ**
- 7. ФАКТОРЫ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ С
ЦИТОКИНАМИ**

ЭНДОТОКСИНЫ

Липополисахарид (бактериальный эндотоксин) взаимодействует с мембранными молекулами (рецепторами) фагоцитов, эндотелиальных и др. клеток, участвует в запуске воспалительной реакции.

Выступает в качестве неспецифического иммуномодулятора, инициирующего иммунный ответ

ЭНДОТОКСИНЫ

- 1. фагоциты усиливают продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8)**
- 2. Усиливается экспрессия молекул адгезии на эндотелиальных клетках и лейкоцитах**
- 3. Повышается экспрессия корецепторов лимфоцитов и молекул В7 (CD80 и CD86), что увеличивает эффективность презентации антигена Т-лимфоцитам и кооперативных взаимодействий Т- и В-лф**

ЭНДОТОКСИНЫ

Липополисахарид является

поликлональным стимулятором В-лф:

В малых дозах стимулирует выработку
антител

- *В больших дозах* ингибирует выработку а/г-специфических антител

Липополисахарид активирует систему

копмлемента по классическому и

альтернативному пути

ПЕПТИДОГЛИКАНЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ

**являются компонентами клеточной стенки
всех бактерий**

*Оказывают сильное воздействие на запуск и
начальные этапы развития иммунного
процесса*

**Основная мишень – фагоциты, которые
имеют высокоаффинные рецепторы для
мурамилдипептидов, локализующихся
внутриклеточно**

ЭКЗОТОКСИНЫ

- 1. имеют белковую природу, обладают свойствами суперантигенов**
- 2. Активируют 20-30% Т-лф, т.к. имеют сродство к семействам β -цепей TCR**
- 3. Индуцируют выработку Т-лф цитокинов**
- 4. Активированные таким образом Т-лф подвергаются апоптозу, что обуславливает развитие ИДС по Т-клеточному типу**

ЭКЗОТОКСИНЫ

***ВЫЗЫВАЮТ ГИПЕРАКТИВАЦИЮ Т-
ЛИМФОЦИТОВ, А ЗАТЕМ ИХ
МАССОВУЮ ГИБЕЛЬ***

**ОКАЗЫВАЮТ ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ
ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ИММУННУЮ
СИСТЕМУ**

ВИРУСНАЯ РНК

- 1. Вирусная 2-спиральная РНК является мощным индуктором синтеза ИФН**
- 2. Повышает активность фагоцитирующих клеток и NK-клеток**

БЕЛКИ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

- 1. Некоторые микроорганизмы способны синтезировать белки, похожие на Fc-фрагменты IgG (способны связываться с ним)**
- 2. Таким образом они конкурируют с Fc-рецепторами антител за связывание IgG**

ФАКТОРЫ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ С ЦИТОКИНАМИ

Могут синтезироваться вирусами:

1. Вирус саркомы Шоупа продуцирует растворимый фактор, связывающий ФНО α и препятствующий его взаимодействию с рецепторами
2. Вирус оспы вырабатывает ингибитор сериновой протеазы, которая необходима для синтеза ИЛ-1 и реализации апоптоза
3. Вирус Эпштейна-Барр секретирует белок, похожий на ИЛ-10 (основной противовоспалительный цитокин), поэтому снижается активность Th1-лф и иммунный ответ развивается по гуморальному пути

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ИНФЕКЦИЯХ

ВКЛАД ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

1. **ФАГОЦИТОЗ** недостаточно может быть эффективен
 - исходное число фагоцитирующих клеток в месте внедрения недостаточно для развития эффективной реакции
 - фагоциты на момент внедрения находятся в неактивированном состоянии
 - фагоциты на момент внедрения находятся в неактивированном состоянии
2. Если в организме есть естественные антитела к микроорганизмам, они могут быстро опсонизировать м/о, что значительно повышает активность фагоцитоза

ВКЛАД ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

КОМПЛЕМЕНТ

Активизируется по альтернативному пути и реализуется на поверхности микробных клеток – это способствует узнаванию микроорганизмов фагоцитирующими клетками и активизации фагоцитоза

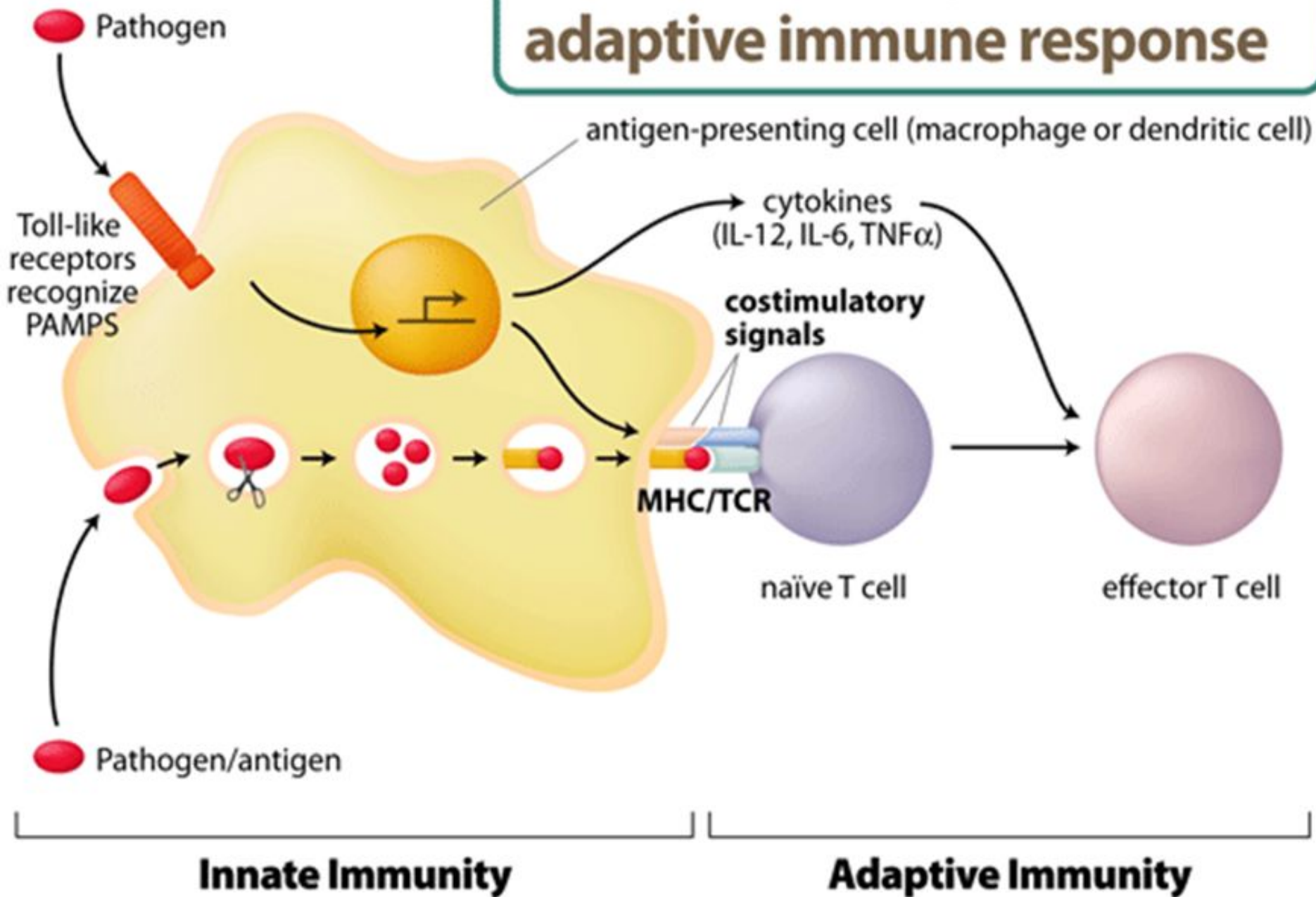
РАННИЕ ЭТАПЫ ЗАЩИТЫ ОТ ВНЕДРИВШИХСЯ ПАТОГЕНОВ НАПРАВЛЕНЫ В ОСНОВНОМ ПРОТИВ СВОБОДНО РАЗМНОЖАЮЩИХСЯ МИКРООРГАНИЗМОВ С ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ

АДАПТИВНЫЙ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

**НАЧИНАЕТ РЕАЛИЗОВЫВАТЬСЯ ЛОКАЛЬНО, ЧАЩЕ
ВСЕГО В СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧКАХ**

- 1. В-ЛФ, АКТИВИРОВАННЫЕ БЕЗ УЧАСТИЯ Т-ЛФ
(ТИМУСНЕЗАВИСИМЫЙ ОТВЕТ В-ЛФ), В
РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФОУЗЛАХ И ПЕЙЕРОВЫХ
БЛЯШКАХ ПРЕВРАЩАЮТСЯ В ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ
КЛЕТКИ И ВЫРАБАТЫВАЮТ АНТИТЕЛА (IgM, IgG2)**
- 2. IgM, IgG2 ОБЛАДАЮТ НЕЙТРАЛИЗУЮЩЕЙ И
КОМПЛЕМЕНТСВЯЗЫВАЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ**

Innate immunity is critical to adaptive immune response



ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Основным механизмом является фагоцитоз

Если бактерии избегают фагоцитоза, для уничтожения их действует 2 механизм – контактный лизис, осуществляемый свободными радикалами, протеолитическими ферментами, которые секретируют нейтрофилы и макрофаги

ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Активное участие принимают другие факторы врожденной резистентности:

- 1. ЛИЗОЦИМ**
- 2. КОМПЛЕМЕНТ**
- 3. СРБ**
- 4. ЕСТЕСТВЕННЫЕ АНТИТЕЛА**

порядок вовлечения тех или иных факторов определяется свойствами поверхностных структур бактериальных клеток

ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ

*имеют мощную клеточную стенку,
образованную трехмерной решеткой*

МУРЕИНА

**Поэтому чувствительны к действию
ЛИЗОЦИМА, который наделен
активностью мурамидазы –
фермента, разрушающего муреин**

ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ

Имеют тонкую клеточную стенку, с двухмерной решеткой муреина, экранированной липидсодержащей мембраноподобной структурой

поэтому лизоцим лишен доступа к клеточной стенке грамотрицательных бактерий.

Клеточная стенка атакуется комплементом (через присоединение маннозосвязывающего протеина) через образованные дефекты лизоцим поступает к клеточной стенке и наносит последующий цитолитический удар

На тип иммунного ответа влияют свойства патогена, особенно его эффективность противостоять фагоцитозу

В случае незавершенности фагоцитоза бактерии ведут себя как внутриклеточные паразиты, поэтому удельный вес клеточных иммунных реакций, регулированных Th1, возрастает (особенно при лепре, туберкулезе, сифилисе)

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ БАКТЕРИЙ

1. **АДГЕЗИНЫ** – *поверхностные молекулы белковой природы, которые обеспечивают прикрепление бактерий к клеточной стенке*
2. **КАПСУЛА** – *является тонким поверхностным слоем полисахаридной или полипептидной природы. Это затрудняет начальные этапы распознавания бактерий*

КАПСУЛА БАКТЕРИЙ

- 1. экранирует бактериальные структуры, активирующие комплемент и распознавание ИКК*
- 2. Гидрофильность капсулы затрудняет их поглощение фагоцитами, а само капсульное вещество защищает бактерию от действия лизосомальных ферментов и токсических пероксидов*
- 3. Капсула легко отделяется от бактерии, поэтому фагоциты оказываются ложно связанными*

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ БАКТЕРИЙ

3. ПОДВИЖНОСТЬ - наличие жгутиков обеспечивает активную подвижность бактериям и быстрое преодоление защитных барьеров (напр., зоны низкого рН желудочного содержимого) и эффективное проникновение в межклеточные щели

Антитела, направленные против антигенов жгутиков, иммобилизируют м/о

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ БАКТЕРИЙ

4. **СПОРЫ** – механизм длительного сохранения в окружающей среде для бацилл. РЕЗИСТЕНТНЫ К ДЕЙСТВИЮ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ

ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНИТЕТ

ВИРУС – облигатный внутриклеточный паразит, использующий для синтеза своих белков биохимический аппарат клетки-хозяина.

В состав вируса входит нуклеиновая кислота, запакованная в белковую оболочку – КАПСИД (у простых вирусов). У сложных вирусов есть дополнительная мембраноподобная оболочка

ВРОЖДЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНИТЕТ

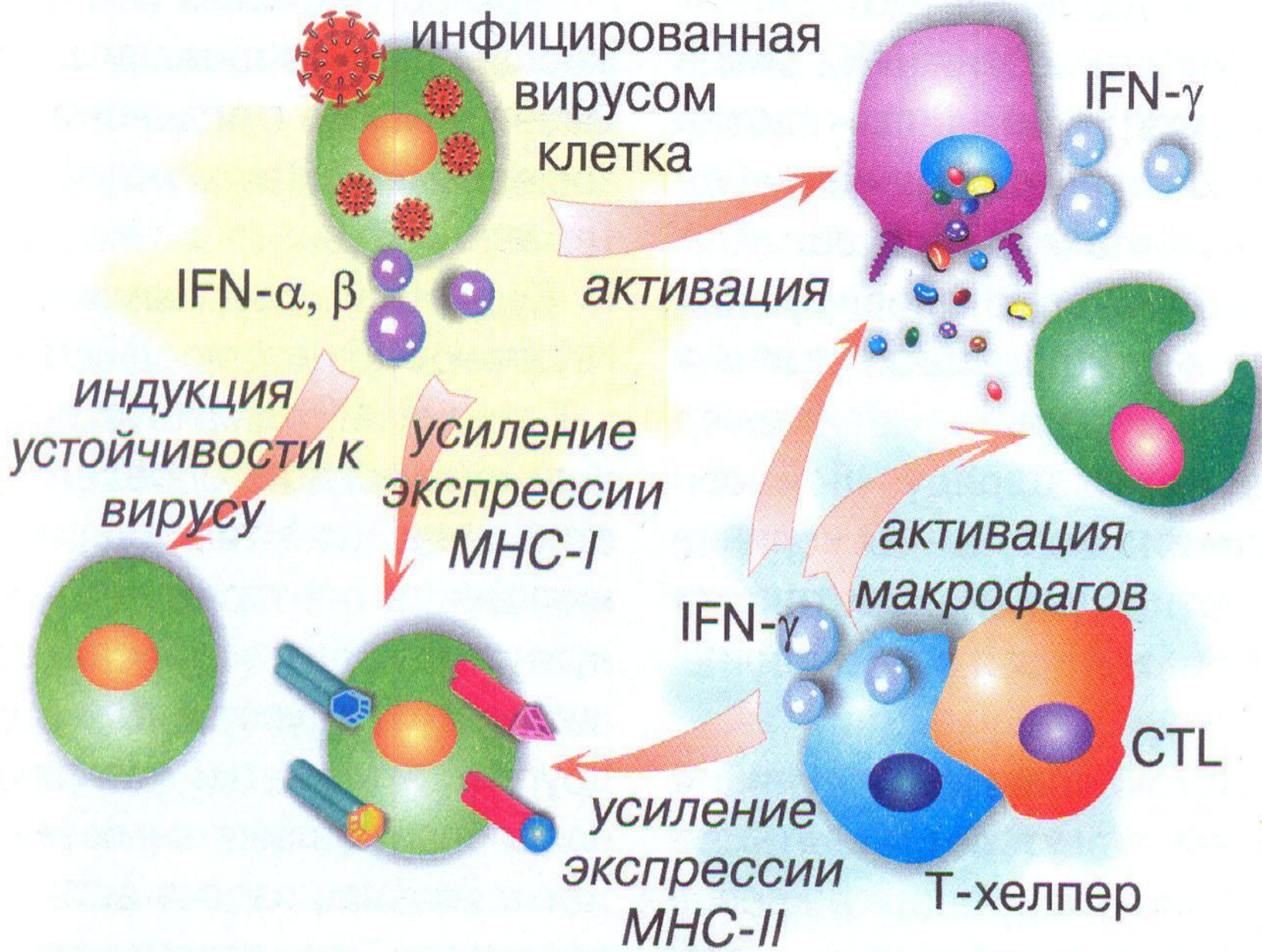
ГУМОРАЛЬНЫЙ (интерфероны,
комплемент)

КЛЕТОЧНЫЙ (естественные киллеры,
фагоцитирующие клетки)

ГУМОРАЛЬНЫЙ ВРОЖДЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНИТЕТ

ИНТЕРФЕРОНЫ

Синтезируются в инфицированной клетке
Осуществляют протективную защиту
незараженных клеток путем активации
генов с антивирусной активностью и
последующим разрушение вирусной РНК



ГУМОРАЛЬНЫЙ ВРОЖДЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНИТЕТ

КОМПЛЕМЕНТ

- Активируется классическим и альтернативным путем
- Осуществляет лизис вируса при условии высокой плотности экспрессии поверхностных антигенов вируса
- Опсонизирует вирус перед фагоцитозом
- Принимает участие в реакциях антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности

КЛЕТОЧНЫЙ ВРОЖДЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНИТЕТ

НАТУРАЛЬНЫЕ КИЛЛЕРЫ

Осуществляют спонтанную клеточно-опосредованную цитотоксичность в отношении вирусинфицированных клеток

ФАГОЦИТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ

Оказывают прямой цитотоксический эффект

Являются местом латентной персистенции вируса

Являются местом продукции дочерних вирусов при ВИЧ-инфекции