

Лекция 4

Противоинфекционная защита организма

Особенности иммунитета при бактериальных инфекциях.

Различают антибактериальный (против структурно-функциональных компонентов бактерий) и антитоксический (против белковых токсинов) иммунитет.

Первая линия защиты – факторы врожденного иммунитета (лизоцим, маннозосвязывающий белок, комплемент, белки острой фазы **и др.**) Основная роль принадлежит фагоцитам (*см. лекцию 2: фагоцитоз*). Когда факторы врожденного иммунитета не могут своевременно обезвредить АГ, запускается активация специфического звена иммунитета.

В случае внеклеточных паразитов и бактериальных токсинов происходит активация гуморального звена иммунитета (*см. лекцию 3: активация гуморального иммунитета*) .

Происходит выработка АТ, которые способствуют:

- опсонизации
- нейтрализации токсинов
- активации комплемента по классическому пути
- иммунному фагоцитозу при участии FcR
- антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦТ)
- SIgA препятствуют прикреплению и

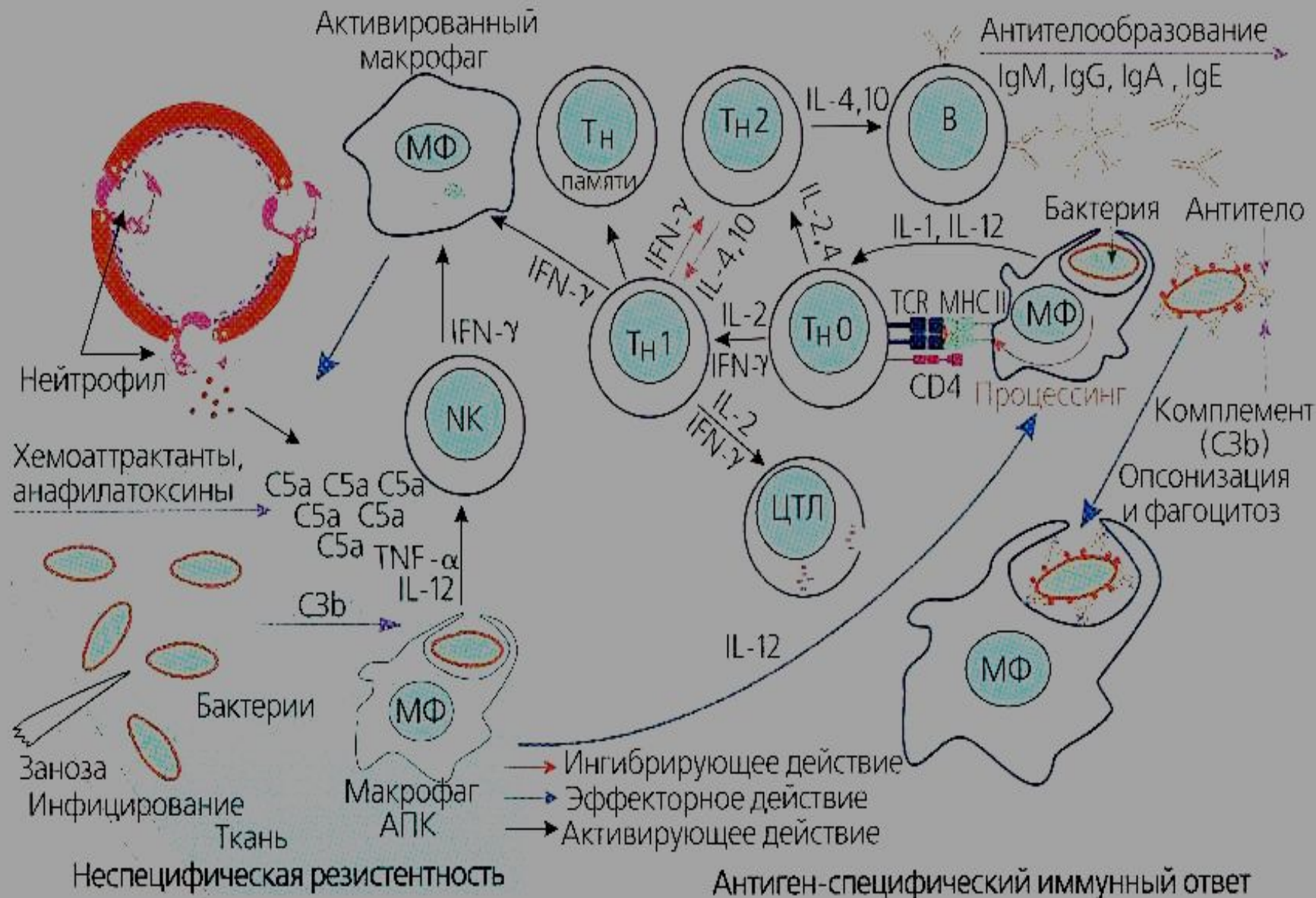
В случае внутриклеточных паразитов (часто устойчивы к фагоцитозу) происходит активация клеточного звена иммунитета (*см. лекцию 3: активация клеточного иммунитета*).

В этом случае играют роль:

- ЦТЛ, которые находят и уничтожают инфицированные клетки
- активированные макрофаги с усиленной микробоцидной способностью (более «агрессивные») → завершённый фагоцитоз
- НК-клетки, участвующие в АЗКЦТ

При этом развивается аллергизация организма - ГЗТ.

Противобактериальный ИММУНИТЕТ



Особенности иммунитета при вирусных инфекциях

Вирусы могут находиться в организме в 2 формах: внеклеточной и внутриклеточной, что определяет особенности действия факторов иммунитета.

Неспецифические факторы:

- Интерфероны (α и β). При вирусных инфекциях их выработка значительно возрастает. Они не действуют непосредственно на вирион, а связываются с рецепторами на поверхности зараженной клетки, что активирует ферментные системы, подавляющие образование нуклеиновых кислот и белков вируса.
- Сывороточные ингибиторы. Связываются с вирионом и нейтрализуют его, препятствуя адсорбции и проникновению в клетку.

Важное значение имеет специфический иммунитет (*см. активацию клеточного и гуморального иммунитета*).

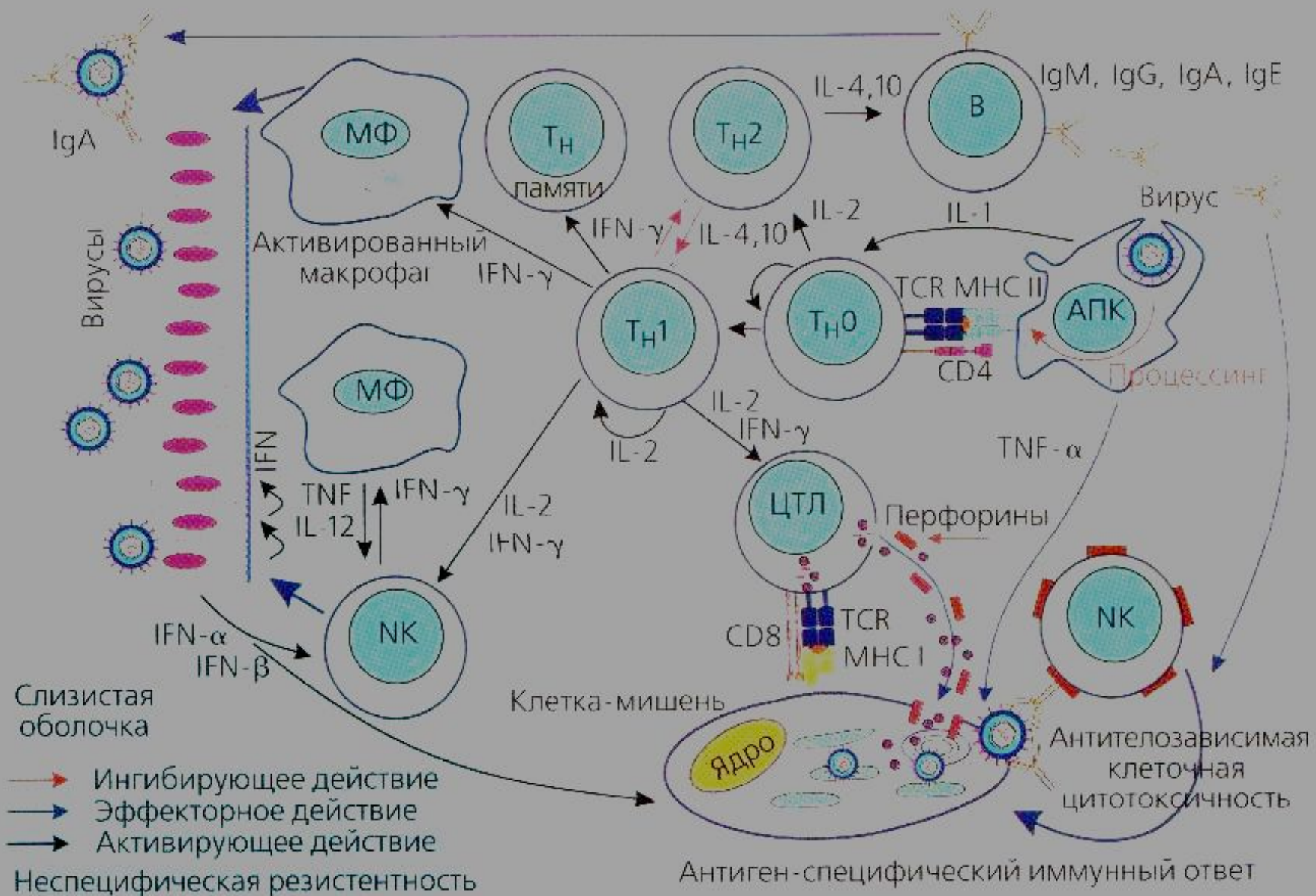
Иммунные ЦТЛ находят АГ вируса, появляющиеся в МНС I класса на зараженных клетках, и уничтожают клетки вместе с вирусом.

Образовавшиеся антитела способны нейтрализовать находящиеся вне клетки вирионы, препятствуя их адсорбции и проникновению в клетки организма. Затем образовавшиеся иммунные комплексы удаляются путем иммунного фагоцитоза. Секреторные IgA осуществляют защиту на слизистых, препятствуя проникновению вируса.

Антитела, связавшиеся с вирусными антигенами находящимися на поверхности зараженных клеток, индуцируют антителозависимую клеточную цитотоксичность, осуществляемую НК-клетками.

Кроме этого, стимулированные цитокинами натуральные киллеры распознают и убивают клетки, содержащие на своей поверхности измененные из-за вирусных белков МНС I класса.

Противовирусный иммунитет



Особенности иммунитета при грибковых инфекциях.

Факторы неспецифической резистентности кожи и полости рта:

- Кожные покровы – механическая и физиологическая защита;
- Секреты сальных желез, липиды, жирные кислоты, сфингозины – задерживают рост грибов;
- Секреты потовых желез – поддержание pH, наличие антимикробных веществ;
- Постоянная микрофлора кожи – конкурентные и антагонистические отношения с грибами;

- Кератинизация – физиологическое обновление рогового слоя кожи, удаление старых и поврежденных слоев;
- α -макроглобулин – подавление активности кератиназ;
- Слизистая рта и слюна – механическая и физиологическая защита;
- Биологическая пленка – колонизационная резистентность микрофлоры;
- Муцины – блокирование адгезинов и ингибция грибов;

- Лизоцим – разрушение гликозидных связей клеточных стенок;
- Лактоферрин – связывание железа;
- Гистатины слюны – прямое противогрибковое действие;
- Пероксидаза – участвует в подавлении метаболизма микробов.

Микозы часто развиваются при иммунодефицитах и после длительной антибиотикотерапии. В тканях происходит фагоцитоз и развитие эпителиоидной гранулематозной реакции, иногда тромбоз кровеносных сосудов.

Антигены грибов обладают низкой иммуногенностью и почти не вызывают образование антител. Они стимулируют активацию клеточного звена иммунитета. Между тем, важное значение имеют активированные макрофаги, осуществляющие антителозависимую клеточную цитотоксичность. При этом может развиваться аллергизация организма – ГЗТ (IV тип).

На фоне респираторной сенсibilизации спорами и фрагментами мицелия грибов *Aspergillus*, *Mucor*, *Penicillium* и др., а также грибковых заболеваний мочеполовых путей может развиваться аллергизация по I типу гиперчувствительности (ГНТ).

Иммунитет при протозойных инвазиях

Особенности иммунного ответа зависят от свойств паразита и его жизненного цикла.

Внутриклеточные паразиты, часто устойчивые к фагоцитозу (пр., лейшмании), вызывают активацию клеточного иммунитета. Иммунные ЦТЛ уничтожают зараженные клетки вместе с паразитом; активированные макрофаги способны осуществлять завершённый фагоцитоз. При этом развивается аллергизация – ГЗТ.

При активации гуморального иммунитета вырабатываются антитела и осуществляется антителозависимая клеточная цитотоксичность с участием макрофагов и НК-клеток.

Многие паразиты обладают высокой антигенной изменчивостью, что позволяет им избегать действия факторов иммунитета.

Например, малярийный плазмодий имеет специфические антигены на каждой стадии развития. Антитела, выработанные к антигенам определенной стадии, при ее смене становятся неэффективными.

Противоопухолевый иммунитет

Между состоянием иммунной защиты и развитием новообразований есть тесная связь. Так как отмечается повышенная заболеваемость у людей с иммунодефицитами и престарелых.

Опухолевые клетки практически не отличаются от нормальных, интактных морфологических элементов собственного организма.

Опухолевые антигены:

- продукты онкогенов;
- раково-эмбриональные антигены;
- антигены некоторых вирусов;
- гиперэкспрессируемые нормальные белки.

Особенности:

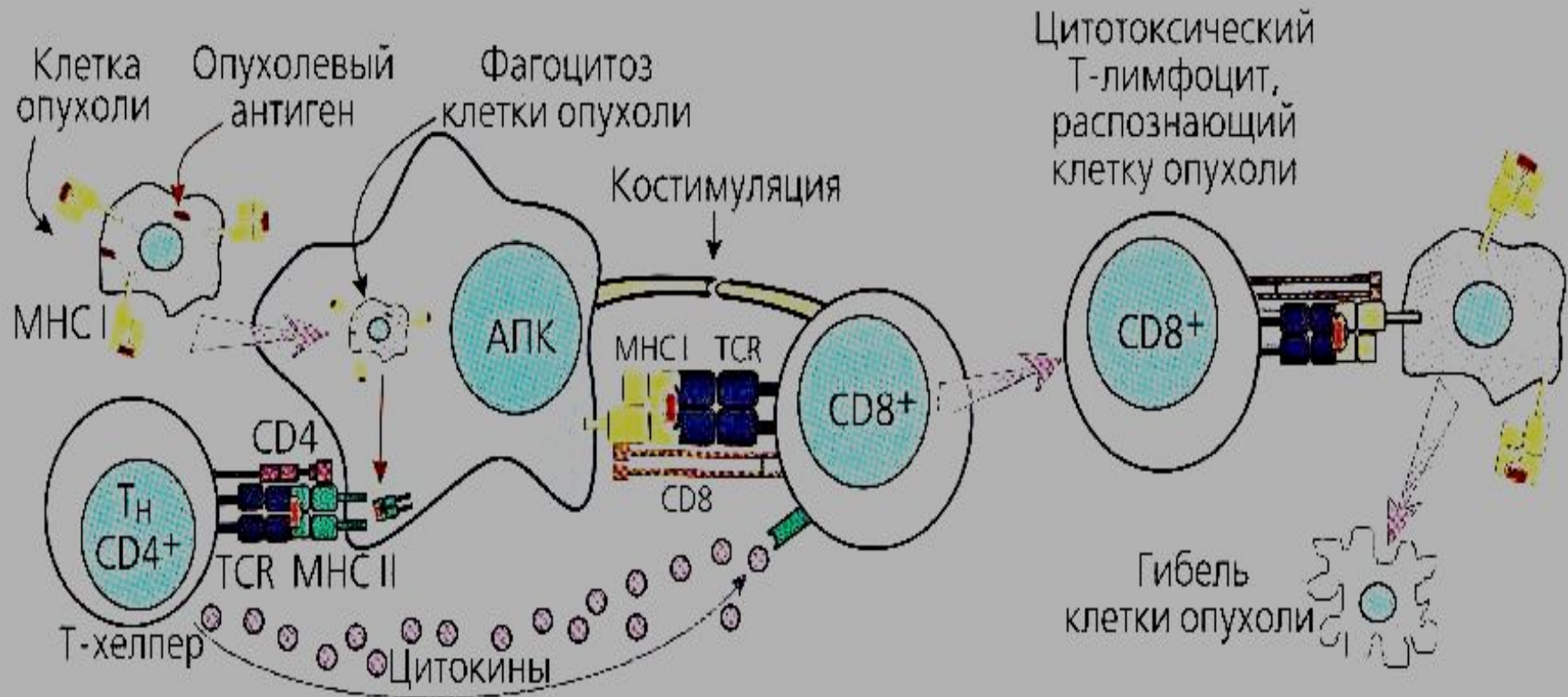
- низкая иммуногенность
- отсутствие воспалительной реакции – слабая распознаваемость раковых клеток
- биосинтез негативных цитокинов (β -ТФР и др., которые блокируют активацию Т-лимфоцитов и макрофагов)
- низкая экспрессия на опухолевых клетках МНС I класса, представляющих раковые антигены
- экранирование раковых клеток противоопухолевыми антителами

Неспецифические факторы иммунитета: НК-клетки, система мононуклеарных клеток, цитокины (ИФН- α и β , ФНО- α).

Клеточный иммунитет. Иммунные Т-хелперы активируют ЦТЛ, макрофаги, дендритные и НК-клетки. Иммунные ЦТЛ распознают опухолевые антигены и уничтожают опухолевые клетки.

Значение гуморального иммунитета спорное. Антитела могут связываться с опухолевыми АГ и тем самым экранировать («прятать») опухолевые клетки от действия ЦТЛ, не вызывая их цитолиза.

Роль ЦТЛ в противоопухолевом иммунитете



Трансплантационный иммунитет

Иммунная реакция обусловлена наличием на пересаживаемой ткани чужеродных антигенов, называемых антигенами гистосовместимости.

Реакцию отторжения можно избежать или уменьшить подбором трансплантата по HLA.

При пересадке неиммунокомпетентных органов или тканей развивается иммунный ответ организма «хозяин против трансплантата»; при пересадке иммунокомпетентных (ККМ, стволовые клетки периферической крови) развивается реакция как «хозяин против трансплантата» так и «трансплантант против хозяина».

Виды отторжения:

- Острое. Развивается в течение первых недель и месяцев. Это нормальная реакция иммунной системы по механизму первичного иммунного ответа.
- Отсроченное (через 6 мес. и более). Возникает у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию.
- Сверхострое (на 1-5 сутки). Идет по механизму вторичного иммунного ответа при предшествующей сенсибилизации к антигенам донора.

Выделяют 2 фазы отторжения:

- Скопление иммунокомпетентных клеток (инфильтрация) вокруг трансплантата и сосудов.
- Деструкция клеток трансплантата, иммунное воспаление, тромбоз, нарушение питания трансплантата и его гибель.

При пересадке происходит активация специфического иммунитета. При этом распознавание чужеродных антигенов может быть:

- Прямое. Когда в представлении антигена участвуют антигенпрезентирующие клетки донора, оставшиеся в органе;

- Непрямое. В представлении антигена участвует антигенпредставляющая клетка собственного организма (реципиента).

Иммунные ЦТЛ, узнавая несвойственные МНС, атакуют клетки трансплантата. Также участвуют и НК-клетки. Иммунные В-лимфоциты продуцируют антитела (см. антителозависимые механизмы защиты).

Иммунологическая память

При повторной встрече с антигеном в организме происходит более быстрая и сильная иммунная реакция. Этот феномен – иммунологическая память.

Рассматривают два наиболее вероятных механизма:

- Наличие долгоживущих Т- и В-клеток памяти, образующихся при первичном иммунном ответе. Они циркулируют по организму, возвращаясь в места своего образования.
- Длительное сохранение антигена в организме, что поддерживает в напряжении иммунную систему. Например, возбудителя туберкулеза, кори, ветряной оспы и др. Наличие долгоживущих дендритных АПК, способных длительно сохранять и презентовать

В антителиообразовании выделяют несколько периодов:

- Латентный . Продукции антител нет.
- Период логарифметрического возрастания количества антител.
- Период максимального антителиообразования.
- Период снижения продукции антител.

Первичный иммунный ответ. Латентный период: происходит презентация антигена, активация гуморального звена, пролиферация и накопление клона В-лимфоцитов. Антител пока нет. Через 5-7 дней появляются IgM.

Их продукция достигает максимума к 10 суткам, а затем начинает снижаться (происходит переключение на IgG). Примерно с 10 суток появляются IgG, количество которых достигает максимума примерно к 3 неделе, а затем постепенно начинает снижаться.

При вторичном иммунном ответе
латентный период практически отсутствует.
Клетки памяти быстро размножаются.
Концентрация IgG быстро увеличивается,
достигая высоких значений (значительно выше,
чем при первичном иммунном ответе).
Достигнув максимума, продукция антител
начинает медленно снижаться, достаточно
долго оставаясь на высоком уровне.
IgM, как и при первичном ответе, появляются на
5-7 сутки, достигнув максимума их
концентрация начинает падать.

Динамика антителопродукции



Иммунологическая толерантность

Это отсутствие иммунного ответа при наличии в организме антигенов, доступных лимфоцитам.

Наибольшей толерогенностью обладают антигены наименее чужеродные для организма, имеющие малую молекулярную массу, высокую гомогенность, растворимые. Различают высокодозовую и низкодозовую толерантность.

Различают:

1) Естественная ИТ – толерантность к антигенам собственных клеток (аутоантигенам).

Обусловлена отрицательной селекцией (уничтожение аутореактивных клонов лимфоцитов) Т-лимфоцитов в тимусе, большинства В-лимфоцитов в красном костном мозге при созревании.

Антигены забарьерных органов в норме не контактируют с клетками иммунной системы.

Экспрессия Fas-лиганда на клетках забарьерных органов, может вызвать апоптоз активированных против них Т-лимфоцитов, имеющих Fas-рецептор. При травме или длительной инфекции данные антигены попадают в кровь и вызывают иммунный ответ.

2) Искусственная ИТ – формируется при введении антигена плоду или сразу после рождения; при разрушении или подавлении иммунной системы в результате облучения или введения цитотоксических агентов и др.

Механизмы:

- Делеция клонов лимфоцитов, связавшихся с антигенами, которым вместо активации передается сигнал на апоптоз. Центральная толерантность – в тимусе и красном костном мозге. Она не является абсолютной, но ограничивает аутореактивность Т- и В-лимфоцитов до низкого уровня, при котором не индуцируются патологические реакции.

- Анергия клона лимфоцитов из-за отсутствия активации лимфоцитов. Причины:
 - отсутствие презентации антигенов,
 - отсутствие костимулирующих сигналов,
 - отсутствие цитокинов,
 - ингибирующее действие супрессирующих клеток и факторов.

Супрессия иммунного ответа

Развивается в норме по мере элиминации антигена из организма.

Некоторые механизмы:

- При удалении антигена новые неиммунные лимфоциты становятся нечем активировать
- Терминально дифференцированные лимфоциты имеют ограниченное время жизни и погибают по механизму апоптоза, «отработав» свою программу. После определенного времени от начала иммунного ответа у них появляется много рецепторов к глюкокортикоидным гормонам, TNF- α , Fas-L – факторам физиологической иммуносупрессии.

- Ig G в высоких концентрациях через специальный рецептор подавляют синтез антител в данном лимфоците и его прогрессию в плазмоцит.
- CD4-лимфоциты-регуляторы через определенное время от начала иммунного ответа продуцируют значительные количества иммуносупрессорных цитокинов: ИЛ-10, ТФР- β 1.
- Особые субпопуляции NK и NK-подобных Т-лимфоцитов «аутокиллеров» экспрессируют много Fas-лиганда и, связываясь и Fas-рецептором на активированных Т-лимфоцитах, вызывают в них апоптоз.

Их много в печени, слизистой оболочке матки и децидуальной оболочке, где они ликвидируют лимфоциты, активированные пищевыми антигенами и антигенами плода.

- Нейтрофилы погибают физиологическим апоптозом через 4-12 часов после выхода из костного мозга, а в очагах воспаления еще быстрее;
- Тканевые макрофаги живут дольше, но погибают после активной деструктивной работы;
- Эозинофилы и базофилы погибают после дегрануляции.