

Взаимодействия в системе паразит - хозяин

Филиппова Алла Викторовна

Кандидат медицинских наук

Кафедра биологии и общей

генетики

Сеченовский Университет

Москва, Россия

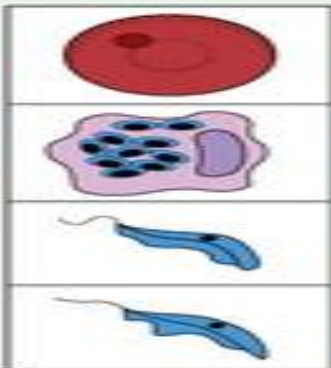
План лекции

- 1. Разнообразие паразитов
- 2. Влияния паразитов на организм хозяина
- 3. Общие принципы защиты хозяев от паразитов
- 4. Подавление паразитами иммунитета хозяев
- 5. Механизмы иммунной защиты от паразитов
- 6. Иммунопатологические следствия паразитарной инвазии
- 7. Гельминтотерапия

Важнейшие паразиты человека

PROTOZOA

- Plasmodium vivax*
- Plasmodium falciparum*
- Plasmodium ovale*
- Plasmodium malariae*
- Leishmania tropica*
- Leishmania donovani*
- Leishmania braziliensis*
- Trypanosoma rhodesiense*
- Trypanosoma gambiense*
- Trypanosoma cruzi*



HELMINTHS

trematodes (flukes)

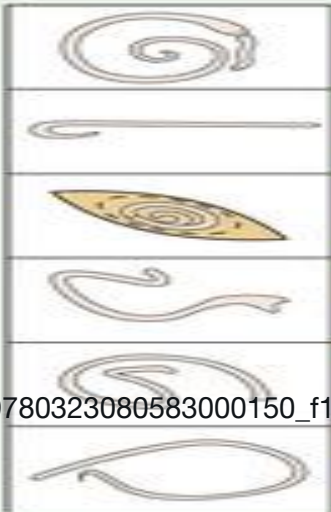
- Schistosoma mansoni*
- Schistosoma haematobium*
- Schistosoma japonicum*



cestodes (tapeworms)

nematodes (roundworms)

- Trichuris trichura* (whipworm)
- Ascaris lumbricoides*
- Trichinella spiralis*
- Ancylostoma duodenale*
- Necator americanus*
- Wuchereria bancrofti*
- Brugia malayi*
- Onchocerca volvulus*



0 1 10 100 1000
millions of people infected (log scale)

https://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/02/B9780323080583000150_f15-01-9780323080583.jpg

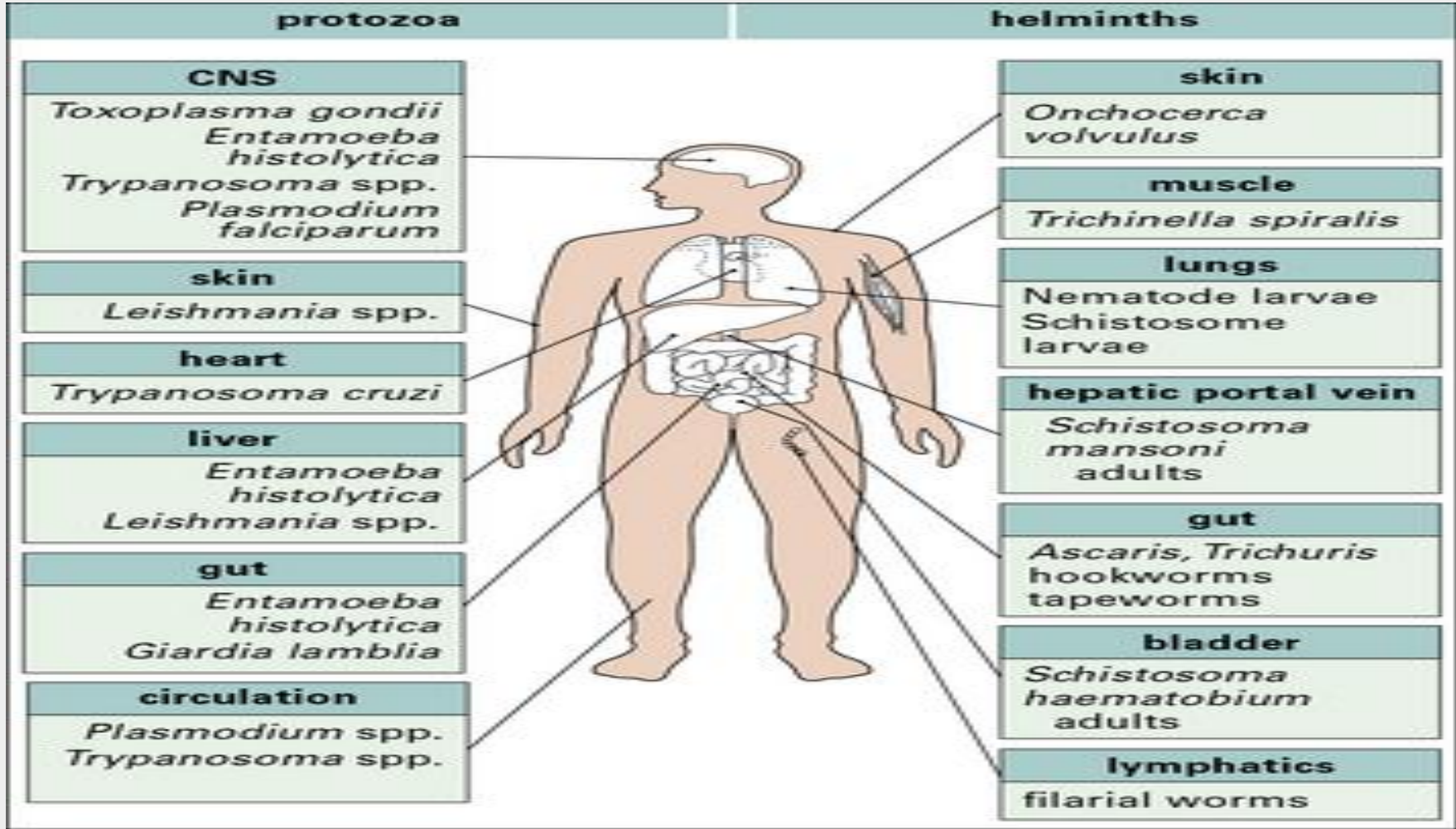
Эффекты действия паразитов на их хозяев(1).

В связи с огромным разнообразием видов паразитов, их разным строением, местами обитания и жизненными циклами, эффекты воздействий на хозяев также многообразны

В наиболее общем виде можно выделить следующие:

- 1) Прямое поражение клеток и тканей, в т.ч крови
- 2) Перерождение тканей при длительной травматизации
- 3) Нарушения функций органов
- 4) Закупорка каналов, протоков, сосудов (желчных ходов, кишечника)
- 5) Снижение потребления хозяином пищевых веществ, витаминов
- 6) Выделение веществ с токсикоаллергическими свойствами
- 7) Подавление иммунитета и др.

Локализации важнейших паразитов в организме человека



https://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/02/B9780323080583000150_f15-02-9780323080583.jpg

Общие принципы защиты хозяев от паразитов (1)

Для внедрения и успешного существования в хозяине паразиты выработали механизмы преодоления его защиты.

Ответы хозяев многообразны, зависят от многих причин:

- Видовой принадлежности паразитов и хозяев
- Типа локализации паразитов (внутриклеточно, внеклеточно, в полостях и т.д.)
- Вида поражаемых клеток и тканей

Так, внутри эритроцитов и гепатоцитов паразитирует *Plasmodium spp*, в макрофагах - *Leishmania ssp.* и *Toxoplasma gondii*, в мышцах - *Trypanosoma cruzi*

- Характера и способа питания паразита
- Жизненного цикла и других факторов

Уровни защитных реакций хозяев

- Клеточный – изменение формы, величины клеток
- Тканевой – изоляция паразитов соединительнотканными или известковыми капсулами (при токсоплазмозе, эхинококкозе, трихинеллезе)
- Организменный - реакции иммунитета

Общие принципы защиты от паразитов (2).

Против каждого вида паразитов имеются специальные механизмы защиты, кроме того, они различны против разных стадий их жизненного цикла.

Так, при малярии проникновение мерозоитов в новые клетки блокирует гуморальный иммунитет (антитела), а развитие трофозоитов в гепатоцитах – клеточный иммунитет.

В наиболее общем виде, можно сказать, что гуморальный иммунитет –антитела, наиболее важны против паразитов обитающих в крови - малярийного плазмодия, африканских трипаносом.

Антитела непосредственно поражают паразитов, стимулируют фагоциты, активируют комплемент, блокируют внедрение в новые клетки, ограничивают распространение

Общие принципы защиты от паразитов (3).

Клеточный иммунитет эффективен против паразитов тканей – трофозоитов *Plasmodium*, *Leishmania*, *Tr. cruzi*.

Проникнув в клетки паразит получает защиту от антител. Но и хозяин меняет стратегию защиты – подключает клеточный иммунитет.

Уничтожать внутриклеточных простейших и гельминтов способны эффекторные клетки – макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, тромбоциты. Макрофаги секретируют токсичные вещества (метаболиты кислорода, образующиеся при резкой активации клеточного дыхания) и оксид азота.

К ним чувствительны внутриклеточные стадии *Leishmania*, *Tr. cruzi* и др.

Данный эффект усиливает обработка макрофагов цитокинами - Иф γ , ГМ-КС, ИЛ-3, ИЛ-4 (секретируются Т-клетками)

Общие принципы защиты от паразитов (4).

Антитела, как сами, и в сочетании с комплементом, усиливают фагоцитарный и цитотоксический ответы эффекторных клеток.

Этот и другие примеры показывают, что разграничить роли клеточного и гуморального иммунитета при паразитозах невозможно, они действуют совместно.

Это доказывает пример с малярией.

При инвазиях гельминтами важна роль нейтрофилов, эозинофилов, IgE, Th2 и Th1.

Полагают что эозинофилы появились в ходе эволюции специально для защиты от тканевых паразитов. С эозинофилами взаимодействуют продукты тучных клеток.

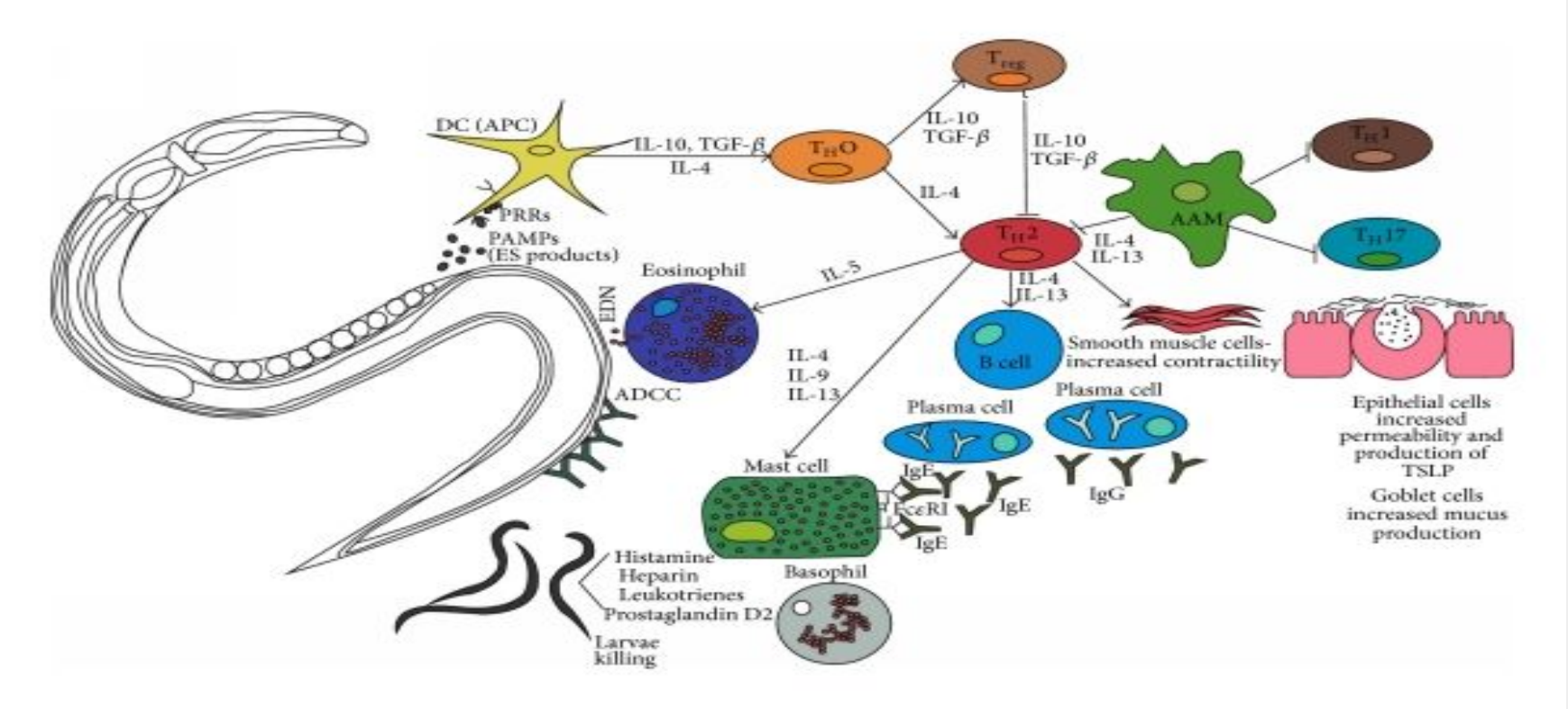
В связи со сложными циклами гельминтов, часто со сменой хозяев, совокупность защитных реакций к ним различна

,

Общие принципы защиты от паразитов (5).

Клеточные взаимодействия при иммунном ответе против гельминтов.

При инвазиях гельминтами важна роль нейтрофилов, эозинофилов, IgE, T_H2 и T_H1.



https://www.researchgate.net/profile/Norbert_Brattig/publication/264831890/figure/fig1/AS:328310119780352@1455286640192/Cellular-interactions-in-the-immune-response-against-helminths-Helminth-secreted.png

Хроническое течение паразитарных инвазий.

Как уже отмечалось, в стратегическом плане паразитам не выгодно гибель хозяев, по крайней мере, до времени смены стадий жизненного цикла.

С течением времени жизни в хозяине, типы и острота защитных реакций меняются и инвазия переходит в хроническую форму.

Течение инвазии зависит от персистентной антигенной стимуляции, циркулирующих антител, образования иммунных комплексов.

Для хронических инфекций типично развитие иммуносупрессии и иммунопатологических реакций

Паразиты подавляют иммунитет хозяев

Для успешного проникновения и существования паразиты производят иммуносупрессию - как гуморального, так и клеточного иммунитета.

Некоторые паразиты непосредственно разрушают лимфоидные клетки и ткани.

Пример: личинки трихинеллы выделяют специальный цитотоксический фактор.

Многие паразиты действуют на макрофаги.

При малярии в макрофагах скапливается пигмент гемозоин, подавляющий их функции.

Абсолютно все паразиты выделяют вещества с антигенными свойствами, воздействующие на многие механизмы иммунитета: блокирующие антитела и эффекторные клетки, индуцирующие толерантность Т- и В- клеток, индуцирующие поликлональную толерантность, подавляющие реакции воспаления.

Механизмы иммуносупрессии (1)

Блокирование антител хозяина - «иммунное отвлечение»

1) Паразиты выделяют огромные количества свободных антигенов, взаимодействующих с антителами хозяина. Таким образом они отвлекают их на себя, играют роль «дымовой завесы», предотвращают действие антител на самих паразитов

Этот эффект наблюдается:

- у изменяющегося поверхностного антигена (гликопротеина) *Tr. brucei*
- у растворимых (S-, или термостабильных) антигенов *Plasmodium falciparum*
- у липофосфогликана *Leishmania* и др.

Механизмы иммуносупрессии (2)

Блокировка эффекторных клеток и индукция толерантности Т- и В-клеток

2) Блокировка паразитами эффекторных клеток производится как прямо, так и посредством иммунных комплексов.

Циркулирующие комплексы подавляют активность клеток против *Schistosoma mansoni* и др.

3) Индукция толерантности Т- и В-клеток, идет путем блокады антителообразующих клеток (АОК) и истощением популяции зрелых антигенспецифичных лимфоцитов (подавление их клональной экспансии)

Механизмы иммуносупрессии (3)

4) Антигены паразитов могут оказывать на Т- и В- клетки митогенный эффект, отчего в сыворотке крови повышаются концентрации IgM и IgG

Длительная стимуляция В- клеток ведет к истощению данной системы и постепенно число антигенреактивных клеток снижается и наступает иммуносупрессия

5) Многие продукты метаболизма паразитов вызывают выделение макрофагами простагландинов и других веществ, подавляющих воспалительные реакции

Цестоды и нематоды способны сами секретировать простагландины

Имунопатологические следствия паразитарных инвазий (1)

Кроме прямого повреждающего действия паразитов и их продуктов на органы и ткани, развиваются разнообразные иммунопатологические процессы.

- 1) Усиленная продукция макрофагов в селезенке и печени приводит к сильному увеличению их размеров – спленомегалии, гепатомегалии (висцеральный лейшманиоз, малярия, африканский трипаносомоз)



https://lh4.googleusercontent.com/BmlITSOCYjaiUBiWF5vt7PBK3Wnf0zwmvKe8zrFQpafZn_Q--FI0wZj88OPBz5VQvCHXxUS1Ycm49cZv12bPzHTsnHp-axW-usahxnCBI56dObPGhTy07Nro0fQAQNPhLnH5go2_

Иммунопатологические следствия паразитарных инвазий (2)

- 2) В печени вокруг яиц шистосом образуются Т-зависимые гранулемы, нарушающие ее функцию.
- 3) Иммунные комплексы в почках при малярии и африканском трипаносомозе развивают нефротический синдром.
- 4) При элифантиазе иммунопатологические процессы идут в лимфатических сосудах



<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcQ0K0G44yXL16yHkcoadlwfoH6G5hc-ZExP2ZXuuJx2xJtyeq6A>

Иммунopatологические следствия паразитарных инвазий (3)

- 5) При гельминтозах повышенный уровень IgE высвобождает медиаторы тучных клеток, что приводит к тяжелым последствиям.
- При разрыве эхинококкового пузыря может развиться анафилактический шок.
- 6) При миграции через легкие личинок *Toxocara canis* возможны астматические реакции.



Иммунопатологические следствия паразитарных инвазий (4)

- 7) При поликлональной активации клеточного иммунитета могут развиваться аутоиммунные процессы - аутоантитела против собственных клеток и белков хозяина - эритроцитов, лейкоцитов и др.

Это встречается при малярии и трипаносомозе.

- 8) Антитела к паразитам могут перекрестно реагировать с тканями хозяина.

При американском трипаносомозе *T.cruzi* антитела и цитотоксические клетки повреждают интрамуральные ганглии сердца и кишечника (болезнь Шагаса)

- 9) При онхоцеркозе антиген против *O.volvulus* перекрестно реагирует с белком сетчатки, вызывая потерю зрения - «речную слепоту»

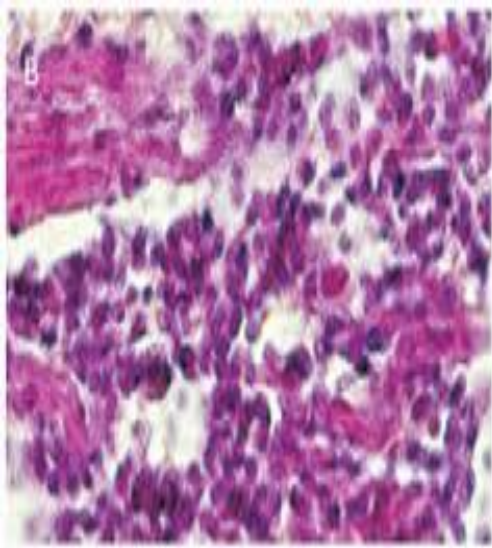
Мегаколон при болезни Шагаса



https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcSV0DajKoENOdQ6xG0rTnUmHByvykoMS_rjzNnWuqzXCy_Dlok

https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcRL-gvPVVCU4UyBjkeBHfwfE1txv4tZaiB8K7mFOifyQdcKt_s

Болезнь Шагаса



https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcTghi7MY-ukgF_HtrFCc0WauuEwT8L8Efi6qTQaYvQFFxYrU9c4



<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcSgON2A8SmOb9YK2DshyBtaRkey-DGQjhvHBzkSBDb3VMLkByHg>

Fig. 12: common denominator of heart pathology in human and kDNA mutated chicken. A: confluent, minimal rejection units provoking diffuse myocarditis in a chronic Chagas patient. H-E 400X; B: striking myocarditis formed by multiple confluent minimal rejection units in the heart of a 6-month old kDNA-positive chicken. H-E 100X. In humans and in birds the parasite-free heart lesions are hallmark of Chagas disease.



<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcRfe3LgpaWJZfy0Qyda-AHY0TY83Oaf3uyGAjYC5A55oXlrkVu7>

https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcT9NXfmm8B0k2LWevyVFzv0IEHDXHZzX_RU7DzIHziDBF1gPxfv

Иммунопатологические следствия паразитарных инвазий (5)

10) Неспецифическая иммуносупрессия при паразитозах часто повышает чувствительность к бактериальным и вирусным агентам, в частности, к кори.

11) Иммуносупрессией объясняют связь малярии с лимфомой Беркитта.

Лимфому Беркитта вызывает вирус Эпштейна- Барра (EBV), она часто встречается в у детей в районах под Сахарой, эндемичных по малярии.

Впервые это заболевание описал в Африке британский врач Д. Беркитт и сначала ее называли африканской лимфомой.

Однако сейчас она встречается у ВИЧ/СПИД инфицированных людей по всему миру, а также у пациентов принимающих иммуносупрессоры при трансплантациях.



Иммунопатологические следствия паразитарных инвазий (6)

- 10) В очень многих, а точнее в большинстве случаев, возникающие патологии вызываются совокупным действием многих иммунных механизмов.
- Например, при малярии разрушение большого числа эритроцитов идет не только в связи с выходом мерозоитов, но и в результате иммунопатологических реакций.

3.3. Гельминтотерапия



https://images.squarespace-cdn.com/content/v1/55844676e4b0d98cfd9181c1/1455123987368-V2E5CGG53VMC6QC9JPZ9/ke17ZwdGBToddI8pDm48kApCsSrFQMaxuGxO8pafV817gQa3H78H3Y0txjaiv_0fDoOvxcdMmMKkDsyUqMSsMWxHk725yiiHCCLfrh8O1z5QPOohDlaleljMHgDF5CVIOqpeNLcJ80NK65_fV7S1USqK1jr79BdelsqVbS-iVNQfz3Dr9I-5GsjG0TaARYfAm4bjm9DAHf2kOslZRJKXnA/image-asset.png

Гельминтотерапия (1)

В предыдущем разделе мы рассмотрели механизмы паразитов по подавлению иммунного ответа хозяев – иммуносупрессии.

В настоящее время эти эффекты приобрели неожиданную важность в плане лечения аутоиммунных заболеваний.

Понятие гельминтотерапия включает контролируемое культивирование в кишечнике больных некоторых «избранных» гельминтов влияющих на иммунитет.

Принцип метода –»тушить огонь огнем».

В настоящее время число пациентов использующих эту терапию исчисляется тысячами, написано множество научных статей

▪

Гельминтотерапия (2)

Некоторые исследователи называют гельминтов пребиотиками, способными восстановить нарушение биологического разнообразия в организмах людей, вызванное цивилизацией.

Гельминтотерапия испытывается и практикуется для лечения многих патологий:

- Аутоиммунные заболевания (их известно более 80)
- Аллергии, хронические воспаления
- Болезнь раздраженного кишечника
- Мигрени, депрессии, биполярные расстройства,
- Аутизм
- Болезнь Паркинсона и др.

Гельминтотерапия (3)

Одна из первых статей появилась в 1976 году в журнале Lancet

Автор самозаразил себя гельминтом *Ancylostoma* для лечения сезонной аллергии и получил положительный эффект – ремиссию.

Число пациентов практикующих гельминтотерапию постоянно растет.

Для координации работ и ценки результатов создан специальный сайт The Helminthic Therapy Wiki website



<https://ucvmhelminthology.files.wordpress.com/2013/12/picture1-needle1.png>

menshealth.com

Гельминтотерапия (4)

- В основе гельминтотерапии как метода лежит «гигиеническая гипотеза», гипотеза «старых друзей» (hygiene hypothesis” and the “old friends’ hypothesis), сформулированная в 1989 г
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* (1989) 299:1259–60. doi:10.1136/bmj.299.6710.1259
- Rook GAW, Brunet LR. Old friends for breakfast. *Clin Exp Allergy* (2005) 35:841–2. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02112.x
- Гипотеза говорит, что улучшение гигиенических условий, способов приготовления пищи, жизнь вне контакта с природой не дают иммунитету людей объектов действия.
- В связи с этим лавинообразно растет число и распространенность аутоиммунных болезней – иммунитет действует на собственные ткани.
- В настоящее время их насчитывается около 80,
- Наиболее известные – ревматоидный артрит, рассеянный склероз,

Гельминтотерапия (7)

Наиболее часто используемыми гельминтами (яйцами) являются нематоды:

- 1. Свиной власоглав *Trichuris suis ova* (TSO), яйца получают из фекалий свиней. Положительные эффекты доказаны для синдрома раздраженного кишечника, аутизма, ревматоидного артрита, рассеянного склероза
- 2. Человеческий власоглав *Trichuris trichiura ova* (ТТО), рекомендуемая доза яиц 1000-2000, ежегодное добавление для поддержания популяции.
- 3 *Necator americanus* (NA) из фекалий человека
- 4. *Hymenolepis diminuta* (cysticercoids or HDC) и др.



Власоглавы в кишечнике человека



<https://breakingmuscle.com/view-image?src=images/bydate/20140122/512px-hookworms.jpg>

Будущее гельминтотерапии

В настоящее время ведутся исследования по вычлениению действующих веществ гельминтов, имеющих терапевтический эффект

Действенность этих заменителей живых паразитов стоит под вопросом.

Чтобы сделать лечение более традиционным, планируется применение обычных лекарственных форм – капсул и др.

А также не надо упускать из виду, что при контакте с живыми патогенами всегда имеется риск неблагоприятных эффектов.



<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcSxfqvNweiLGJAR7Lq5BhemX6UTetkdvMVJifSYC6ctLjpdz>

Благодарим

за

внимание