

# Клеточный, гуморальный иммунитет и их роль в защите от инфекций

Лекция 11



## Иммунитет и инфекции

- ВОЗ ставит инфекционные заболевания на одно из ведущих мест среди главных причин смертности (после ИБС, инсульта и др.)
- По данным ВОЗ ежегодно умирает в мире около 51 млн человек, а треть среди них - от инфекционных заболеваний
- Инфекционные заболевания остаются актуальной проблемой не только для развивающихся, но и для благополучных стран
- В РФ ежегодно регистрируют около 35 млн случаев инфекционных болезней.

# При попадании в организм антигена возможны три следствия:

- 1. Выработка иммунитета.
- 2. Возникновение иммунологической толерантности.
- 3. Развитие гиперчувствительности.

**Выработка иммунитета –  
формирование невосприимчивости  
организма не только к микробам, но и другим  
патогенным агентам: гельминтам, веществам  
животного и растительного происхождения,  
обладающим антигенными свойствами.**

# Основные факторы иммунитета, обеспечивающие защиту от латентных вирусных и бактериальных инфекций

## Врожденный иммунитет



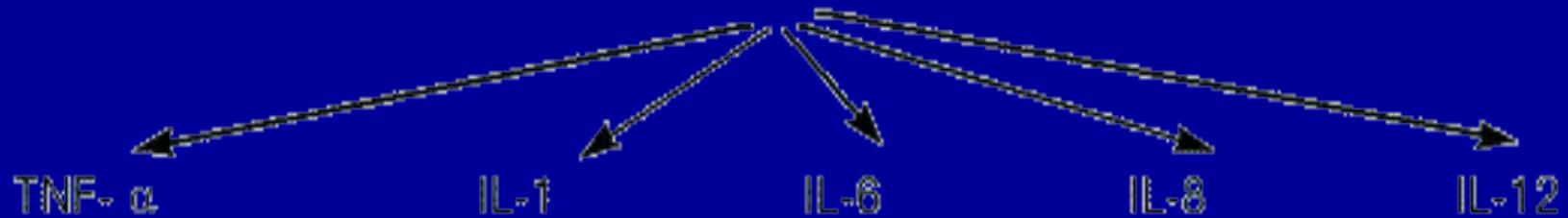
1. Система интерферонов
2. Система комплемента
3. Натуральные киллеры
4. Система фагоцитоза

## Специфический иммунитет



1. Антиген-презентирующий Фагоцитоз
2. Т-лимфоциты
3. Нейтрализующие IgG

## МАКРОФАГ (активированный)



### Локальные эффекты цитокинов

- Активация сосудистого эндотелия
- Увеличение сосудистой проницаем.
- Увеличение дренажа л/у
- Активация лимфоцитов
- Активация синтеза антител
- Локальное разрушение тканей
- Фактор хемотаксиса лейкоцитов
- усиление активности эффекторов
- активация NK
- CD4 ⇒ Th1

### Системные эффекты цитокинов

- Лихорадка
- Метаболический шок
- Лихорадка
- Продукция IL-6
- Лихорадка
- индукция синтеза протеинов ОФ

## Локализация возбудителя

### Интрацеллюлярные

### Экстрацеллюлярные

#### Цитоплазматические

#### Везикулярные

#### Интерстициональное пространство, кровь, лимфа

#### Эпителиальная поверхность

Вирусы  
Хламидии  
Риккетсии  
Листерии  
Протозойные

Микобактерии  
Сальмонеллы  
Лейшмании  
Листерии  
Трипаносомы

Легионелла  
Криптококки  
Гистоплазмы

Иерсиния пестис

Вирусы  
Бактерии  
Протозойные  
Грибы  
Гельминты

Гонококки  
Гельминты  
Микоплазмы  
Пневмококки  
Холерный вибрион

*E.coli*  
*Candida alb.*  
*Helicobacter pylori*

### Протективный ответ на первичную инфекцию

СД 8 Т-клетки

Т-клеточный иммунитет

Антитела

Антитела (особенно IgA)

НК-клетки

Активированные макрофаги

Комплемент  
Фагоцитоз

АЗКЦ (антитело-зависимая клеточная цитотоксичность)

Основные характеристики	Фазы иммунного ответа		
	Немедленная (0-4 часа)	Ранняя (4-96 часов)	Поздняя (позже 96 часов)
	<b>Неспецифическая врожденная</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Нет иммунологической памяти</li> <li>- Нет специфических Т-клеток</li> </ul>	<b>Неспецифическая и специфическая (индуцированная)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Нет иммунологической памяти</li> <li>- Нет специфических Т-клеток</li> </ul>	<b>Специфическая (индуцированная)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Индуцированная</li> <li>- Есть иммунологическая память</li> <li>- Специфические Т-клетки</li> </ul>
<b>Барьерные функции</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Кожа</li> <li>- Эпителий</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Локальное воспаление</li> <li>- TNF-<math>\alpha</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IgA-антитела</li> <li>- IgE-антитела на тучных клетках</li> </ul>
<b>Ответ на экстрацеллюлярные патогены</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Фагоцитоз</li> <li>- Альтернативный путь активации комплемента</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Активация комплемента</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IgG-антитела</li> <li>- IgM-антитела</li> <li>- Классический путь активации комплемента</li> </ul>
<b>Ответ на интрацеллюлярные патогены</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Макрофаги</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Активация макрофагов</li> <li>- IL-1, IL-6, TNF-<math>\alpha</math>, IL-12</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Т-клеточная активация макрофагов с помощью IFN-<math>\gamma</math></li> </ul>
<b>Ответ на вирус-инфицированные клетки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NK-лимфоциты</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IFN-<math>\gamma</math>, INF-<math>\beta</math></li> <li>- NK-активированные клетки</li> <li>- IL-12</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CD8T-клетки</li> <li>- IFN-<math>\gamma</math></li> </ul>

# Фазы иммунного ответа

- в первые 0-4 часа после попадания возбудителя активируются механизмы врожденного иммунитета. Инфекционные агенты распознаются неспецифическими эффекторами (предсуществующими) и происходит удаление части инфекционного агента;
- спустя 4-96 часов развивается ранний индуцированный ответ адаптивного иммунитета, который сопровождается рекрутированием эффекторных клеток, наступлением стадии распознавания антигена и активации эффекторных клеток, что также приводит к удалению возбудителя;
- позже 96 часов имеет место поздний адаптивный ответ на инфекцию, который проявляется в транспортировке антигена к лимфоидным органам, распознавании антигена Т- и В-клетками и дифференцировке их в эффекторные клетки, способные к удалению возбудителя.

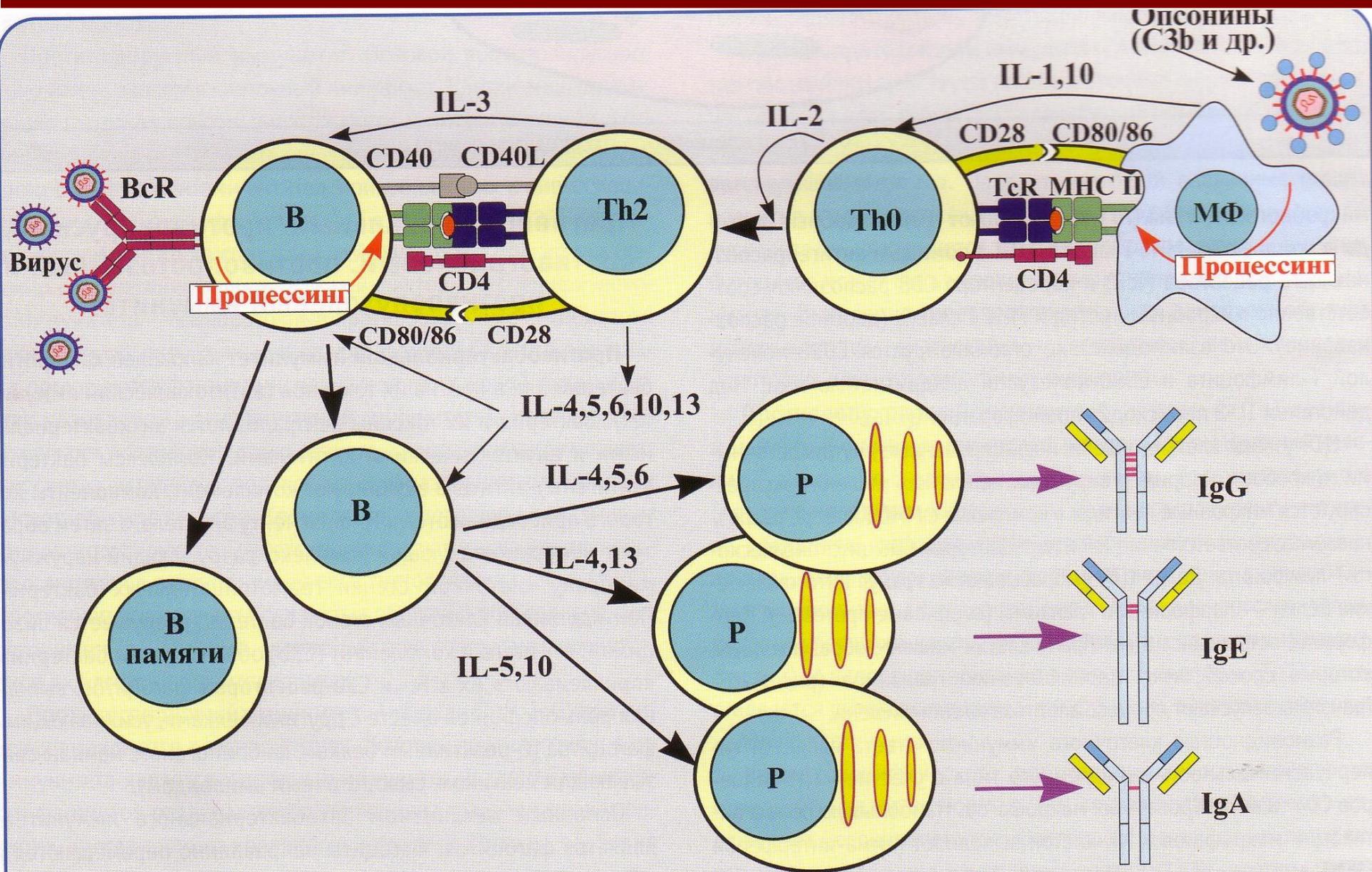
# СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Характеристика	Клеточно-опосредованный иммунитет		Гуморальный иммунитет
Типичные возбудители	Вирусы	Микобактерии, лейшмании	Гноеродные кокки, клостридии
Локализация	Цитозоль АПК	Вакуоли в АПК	Внеклеточная жидкость
Типы АПК	ДК, инфицированные клетки	ДК, инфицированные макрофаги	АГ-специфические В-клетки
Эффекторные Т-лимфоциты	CTL, CD8(+)	Th1 CD4(+)	Th1\Th2 CD4(+)
Результат распознавания АГ и активации Т-лимфоцита	Уничтожение инфицированной клетки	Активация инфицированных Мф с повышением их биоцидности	Активация АГ-специфических В-клеток к продукции АТ

# ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

- Активация В-лимфоцитов (B2 CD5-) и их дифференцировка в антителообразующие (АОК) плазматические клетки:
- Иммуноглобулиновый рецептор В-лимфоцитов (BCR) распознает антиген и клетка его поглощает
- В-клетка представляет образовавшийся комплекс Тх-2 через TCR и CD4
- Активация покоящихся В-лимфоцитов, их пролиферация с участием цитокинов Тх-2
- Популяция (B1 CD5+) находится в лимфоидных образованиях слизистых, кожи и синтезирует преимущественно IgM, участвуя в антибактериальном иммунитете

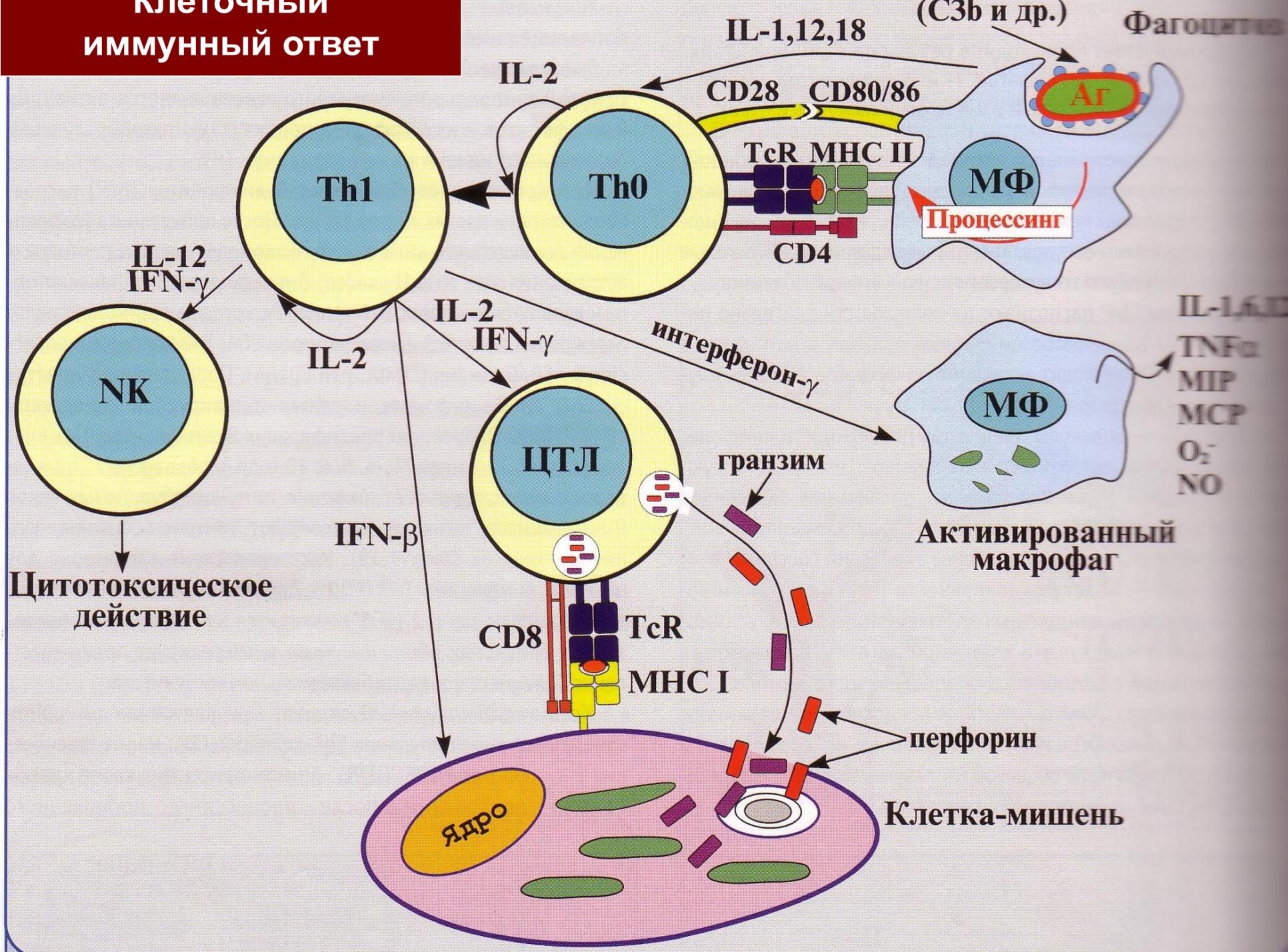
# Схема гуморального иммунного ответа

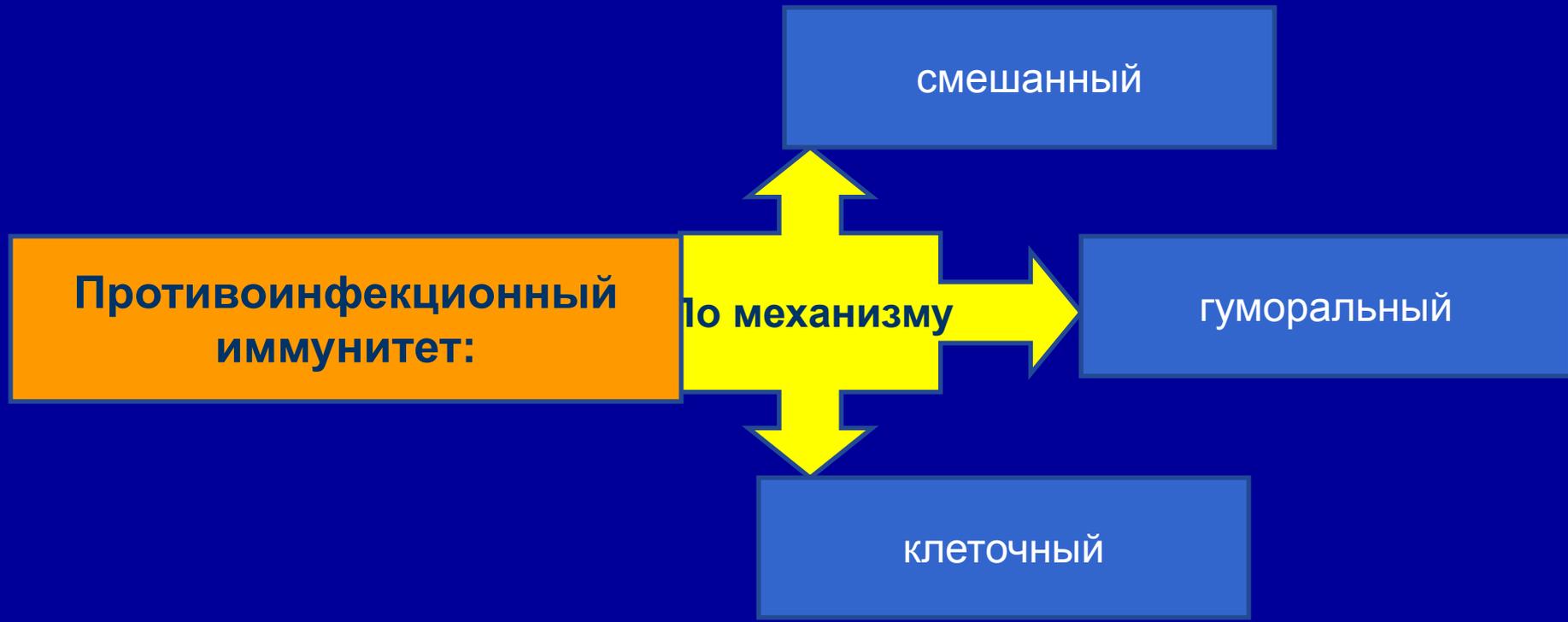


# Клеточный иммунный ответ

- Участвуют популяции Тх-1 CD4+ и цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+)
- Антигенпредставляющие клетки, обычно дендритные, после процессинга поглощенного АГ представляют ЦТЛ микробные пептиды в комплексе с МНС1
- ЦТЛ через TCR и CD8 распознают микробный пептид и МНС1 (двойное распознавание)
- Под действием ИЛ-2 происходит пролиферация ЦТЛ, их активация и уничтожение микробного агента путем выброса из гранул цитотоксических белков (сериновых протеаз) и конечного апоптоза клеток с нарушенной мембраной

# КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

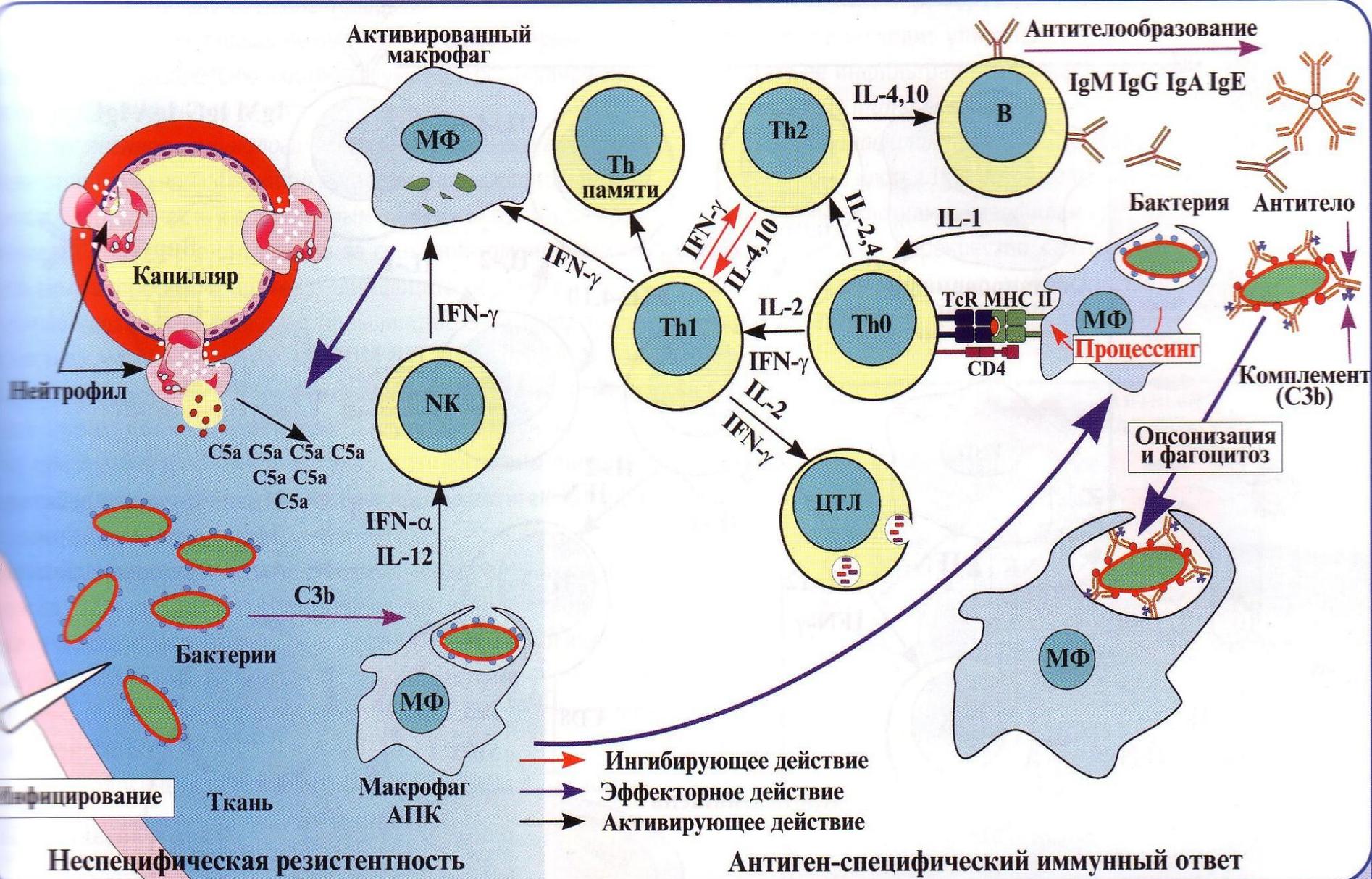




# Противобактериальный иммунитет

- Направлен против бактерий и их токсинов
- Бактерии и токсины нейтрализуются антибактериальными и антитоксическими антителами
- Комплексы АГ-АТ активируют комплемент, мембранатакающий комплекс которого разрушает наружную мембрану грамотрицательных бактерий
- Пептидогликан клеточной стенки бактерий разрушается лизоцимом
- Антитела и комплемент (С3в) обволакивают бактерии для дальнейшего иммунного фагоцитоза
- Основной механизм противобактериального иммунитета – фагоцитоз
- Противобактериальная защита слизистых оболочек обусловлена секреторным IgA, который препятствует адгезии бактерий на эпителиоцитах

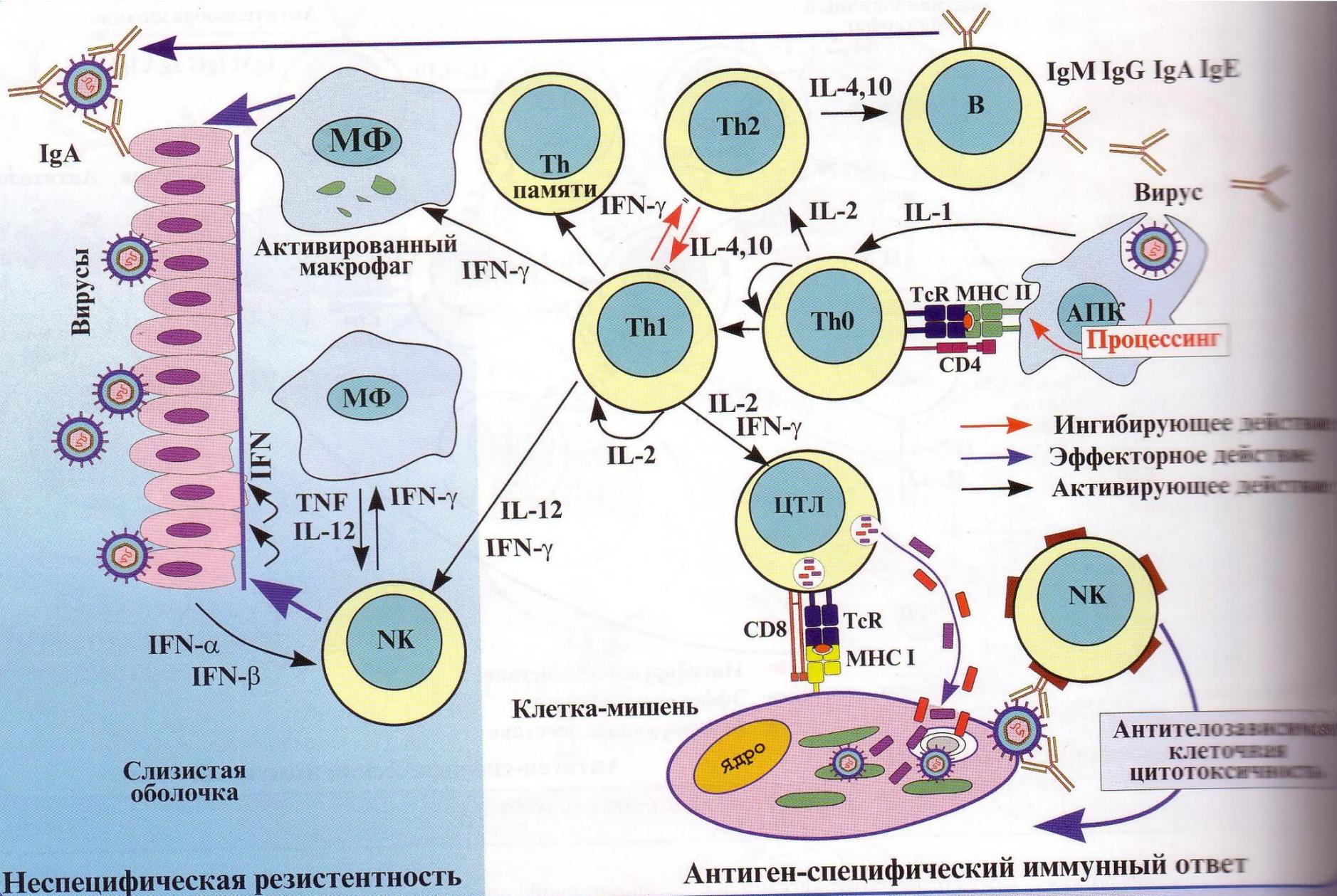
# Антибактериальный иммунный ответ



# Противовирусный иммунитет

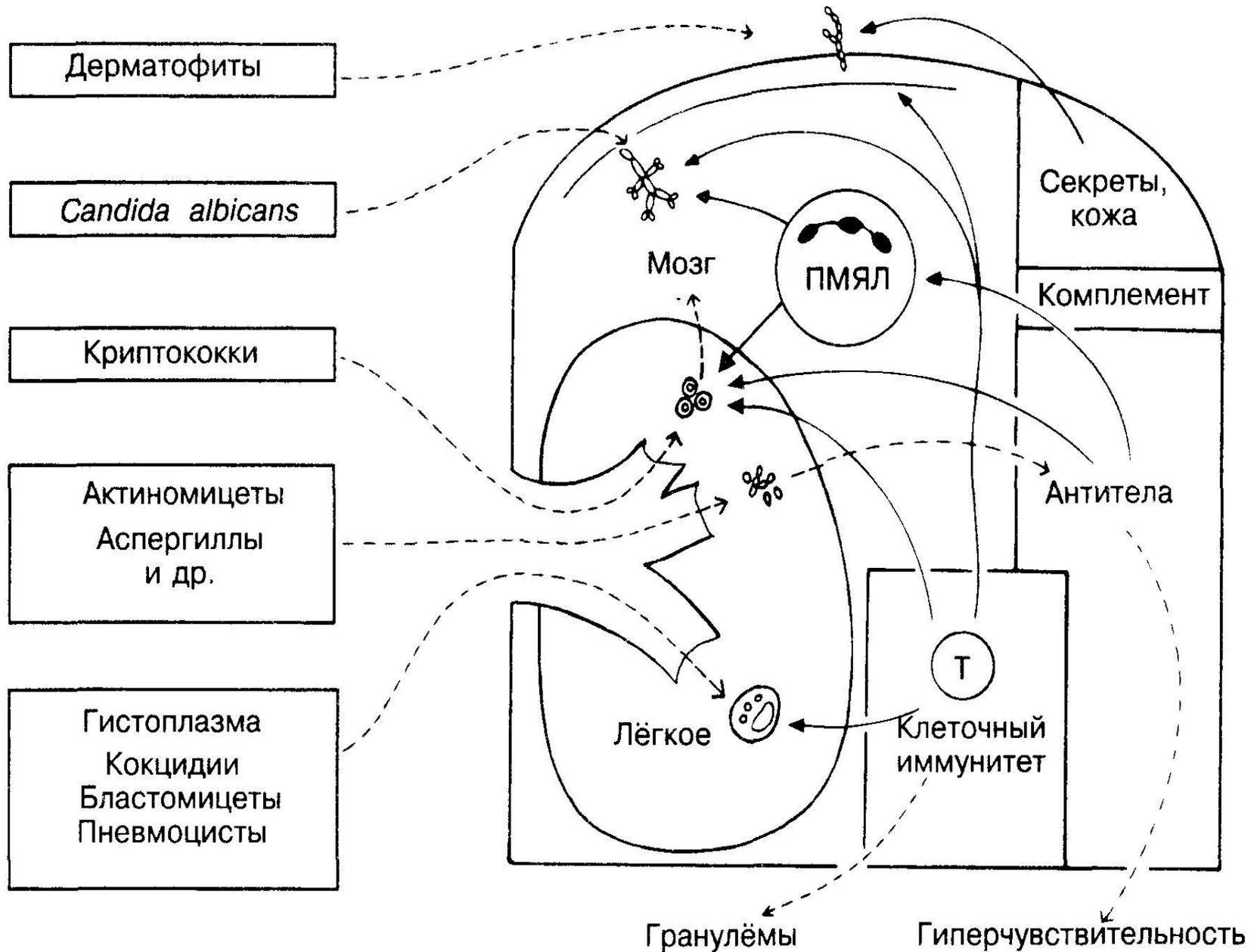
- Основой является клеточный иммунитет
- Клетки-мишени (инфицированные вирусом) уничтожаются цитотоксическими лимфоцитами, а также НК-клетками и фагоцитами
- Противовирусные антитела способны нейтрализовать только внеклеточно расположенные вирусы, после чего они поглощаются фагоцитами или выводятся с мочой, потом и др. («выделительный иммунитет»)
- Интерфероны оказывают иммуномодулирующее действие, усиливая в клетках экспрессию антигенов МНС
- Противовирусная защита слизистых обусловлена секреторным IgA, препятствующим адгезии вирусов к эпителиоцитам

# Противовирусный иммунный ответ



# Противогрибковый иммунитет

- Антитела (IgM, IgG) при микозах выявляются в низких титрах
- Основой противогрибкового иммунитета является клеточный иммунитет
- В тканях происходит фагоцитоз, развивается гранулематозная реакция, иногда – тромбоз кровеносных сосудов
- Микрозы, особенно, оппортунистические, часто развиваются после длительной антибиотикотерапии и при ИДС
- Микозы сопровождаются развитием ГЗТ
- После респираторной сенсibilизации фрагментами условно-патогенных грибов родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Fusarium* и др. возможно развитие аллергических заболеваний



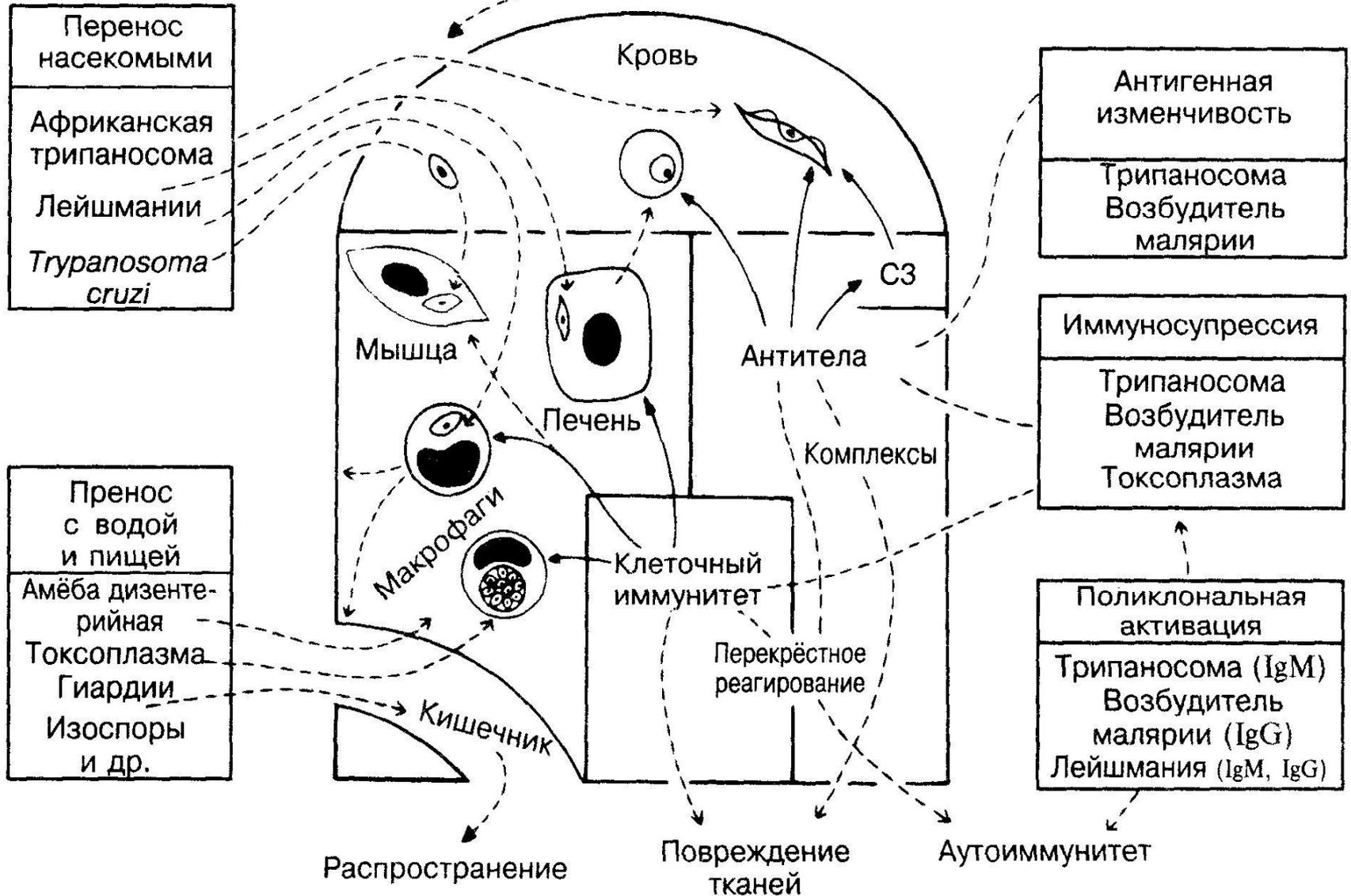
## Для детей с микобактериальными инфекциями характерна:

- ✿ Пониженная способность отвечать продукцией ИЛ-12 при стимуляции интерфероном- $\gamma$ .
- ✿ Значительное снижение CD3CD4 Th1-клеток и продукция IFN- $\gamma$ .

# Противопротозойный иммунитет

- Антитела (IgM, IgG) против простейших действуют на внеклеточные формы паразитов.
- Часто иммунитет является стадиоспецифическим (против различных форм и стадий развития паразита проявляются соответствующие антитела)
- Такие паразиты (малярийный плазмодий) как бы «ускользает» от ранее образовавшихся антител
- Фагоцитоз часто незавершенный (при лейшманиозах)
- Выявление ГЗТ используют при диагностике токсоплазмоза, лейшманиоза и др. протозойных инфекций

Проникновение/распространение  
через укус



# Иммунитет при гельминтозах

- Отличается слабой напряженностью и низкой специфичностью. Иммунологические показатели повышаются преимущественно в личиночную стадию развития паразита.
- Участвуют IgG, IgM, IgE (в основном) и в меньшей степени IgA. Особенно повышается уровень IgE. Действие антител опосредовано через опсонизацию фагоцитов и активацию комплемента.
- Определяющее значение в механизме специфической защиты организма от гельминтов играет антителоопосредованная и комплемент-зависимая цитотоксичность.
- Ферменты активированных клеток, супероксидный радикал и фосфолипаза В разрушают паразита, а гистаминаза и фосфолипаза D нейтрализуют амины тучных клеток, подавляя развитие аллергических реакций.
- несмотря на развитие иммунных реакций, гельминт способен длительное время сохраняться в организме вследствие наличия антигенов, общих с антигенами хозяина и сильными иммуносупрессивными свойствами гельминта (хронизации инвазии, риск возникновения других инфекций и онкологических заболеваний)

## Некоторые механизмы, позволяющие паразитирующим организмам избежать воздействия иммунного ответа хозяина

Паразитирующий организм	Механизм, действия
<i>Trypanosoma brucei</i>	Антигенная изменчивость
Токсоплазмы	Предотвращение слияния лизосом с фагосомами
Возбудитель малярии, бабезии	Локализация внутри клеток хозяина
Шистосомы	Приобретение молекул хозяина Потеря поверхностных антигенов Изменения внутренних мембран Блокада иммунных комплексов
Филярии, лейшмании	Супрессия специфических Т-клеток
<i>Taenia</i> , амеба	Инактивация медиаторов воспаления

# Противоопухолевый иммунитет

- Основан на Тх-1-зависимом клеточном иммунном ответе, активирующем ЦТЛ, макрофаги и НК-клетки.
- Роль гуморального иммунитета невелика, так как антитела маскируют рецепторы опухолевых клеток от ЦТЛ
- Опухолевый антиген распознается АПК (дендритные клетки, макрофаги) и непосредственно или через Тх-1 представляется ЦТЛ, разрушающим опухолевую клетку-мишень
- Неспецифические факторы, повреждающие опухолевые клетки : НК-клетки, система моноцито-макрофагов (усиливающаяся при действии ИЛ-2, ИФН – ЛАК-клетки), цитокины (ИФН, ФНО, ИЛ-2).

**Адаптивный иммунный ответ к инфекционным агентам может сопровождаться:**

- **образованием иммунных комплексов,**
- **синтезом перекрестно-реагирующих антител, которые связываются с хозяйскими тканями,**
- **индукцией Т-клеток, разрушающих инфицированную клетку человека.**

**Это все приводит как к удалению возбудителя, так и к разрушению клеток хозяина:**

## Примеры инфекционных агентов

## Примеры патологии

### Образование иммунных комплексов

Вирус гепатита В

Поражения почек, сосудов

***Streptococcus pyogenes***

Гломерулонефриты

***Treponema pallidum***

Поражения почек при вторичном сифилисе

Большинство острых инфекций

Транзиторные поражения почек

### Появление перекрестно-реагирующих антител к тканям хозяина

***Streptococcus pyogenes***

Ревматизм

***Mycoplasma pneumoniae***

Анемии

### Активация клеточно-опосредованного иммунитета

***Mycobacterium tuberculosis***

Туберкулез

***Mycobacterium leprae***

Лепра

Вирус лимфоцитарного хореоменингита

Асептический менингит

***HIV***

СПИД

**Особенности диагностики  
инфекционных  
заболеваний**

# Иммунологические методы, применяемые для диагностики инфекционных заболеваний

- РИА
- ИФЛА

Метод прямой иммунофлюоресценции применяют для выявления антигенов.

Метод непрямой иммунофлюоресценции позволяет выявить антитела к известному антигену.

Метод конкурентной иммунофлюоресценции основан на связывании стандартного меченого и присутствующего в исследуемой пробе немеченого антигенов с антителами, сорбированными на твердой подложке.

Поскольку меченый и немеченый антигены конкурируют за связывание с антителами, по количеству связанного меченого антигена можно определить концентрацию антигена в исследуемой пробе

# Иммунологические методы, применяемые для диагностики инфекционных заболеваний

позволяют определить концентрацию антител в исследуемой пробе

- Методы, основанные на реакции преципитации

Иммунодиффузия — наиболее распространенный из всех методов, основанных на реакции преципитации

Простая радиальная иммунодиффузия

Двойная радиальная иммунодиффузия

**Электрофорез**

**Иммуноэлектрофорез**

**Встречный  
электрофорез**

**Методы, основанные на реакции агглютинации**

**Реакция прямой  
агглютинации**

**Реакция непрямой  
агглютинации**

**РСК**

**Твердофазный ИФА**

## Другие методы:

**СРБ**

**Холодовые  
агглютинины**

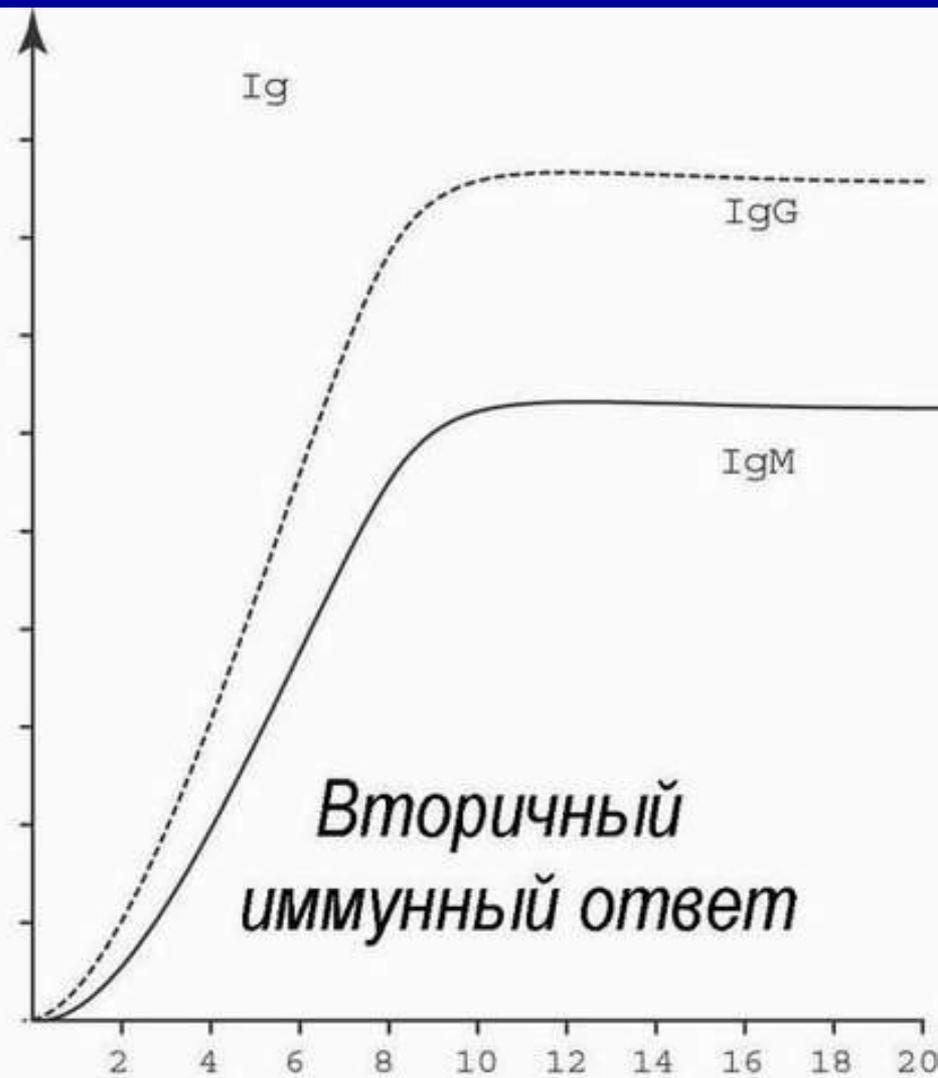
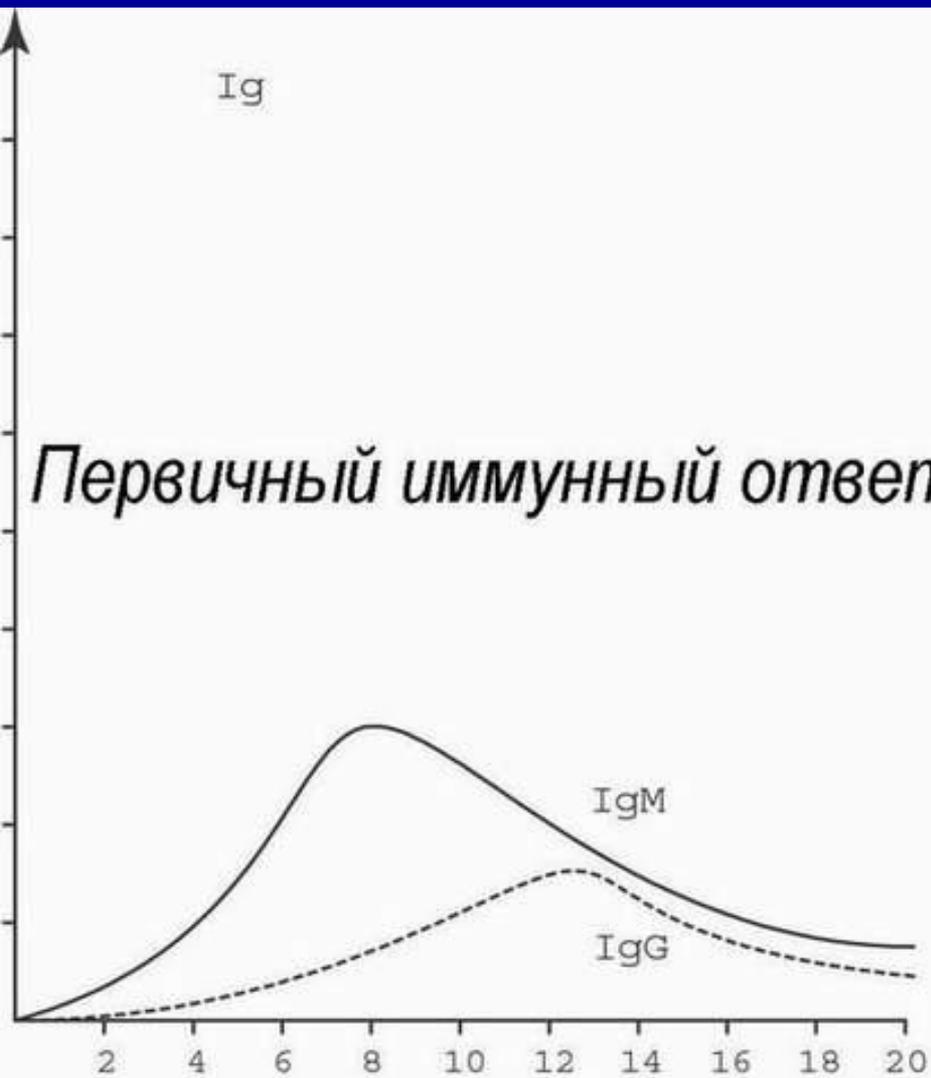
**Агглютинирующие  
антитела  
к возбудителю**

**Сыворотку для исследования  
обычно собирают дважды: в  
период разгара и в период  
выздоровления (через  
10—21 сут).**

**Бактериальные  
инфекции**

**Диагностически значимым  
считается выявление ХА  
в титре 1:32 или четырехкратное  
повышение их титра в течение  
7—14 сут.  
(ОРЗ, грипп, микоплазменная  
пневмония...)**

**При  
сальмонеллезе, паратифе,  
бруцеллезе,  
туляремии, риккетсиозе и  
других.  
(четырёхкратное  
повышение)**



**Динамика образования антител**

**Тесты,  
определяющие  
непосредственно  
уровень АГ в  
исследуемом  
материале**



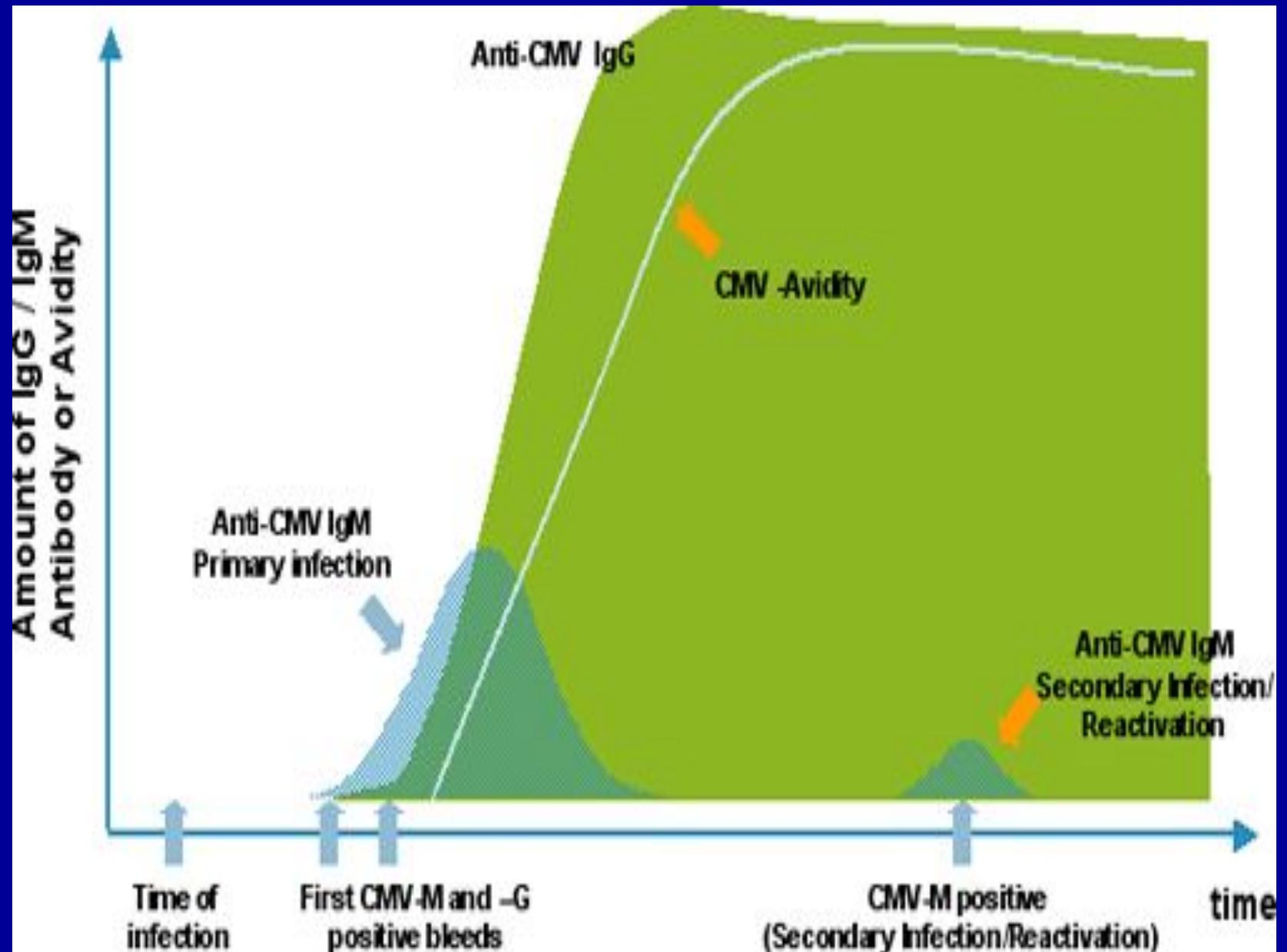
**отражают уровень содержания  
инфекционного патогена или  
другого агента**

**результаты анализа сильно зависят от выбора  
материала для исследования, условий его  
забора и др**

**Тесты, основанные  
на выявлении АТ  
различного класса,  
к различным  
антигенам**



**информация дает сведения о  
стадии иммунного ответа**



# Серологическое тестирование стадий инфекционного заболевания

Стадия	Диагностический титр АТ	Динамика
Острая	IgM – очень высокий IgG – очень высокий IgA – высокий	Быстрое угасание ИО: IgM , IgG, IgA —————→
Хроническая	Высокие титры специфических IgG, IgA	Титры не меняются длительное время
Реактивация инфекции	Очень высокие титры специфических IgM , IgG, IgA	Возможно достаточно быстрое угасание ИО
Бессимптомное течение	Повышенные титры IgA	Сохраняются длительное время
Состояние постинфекции	Повышенные и высокие титры IgG	Сохраняются длительное время, медленно снижаются

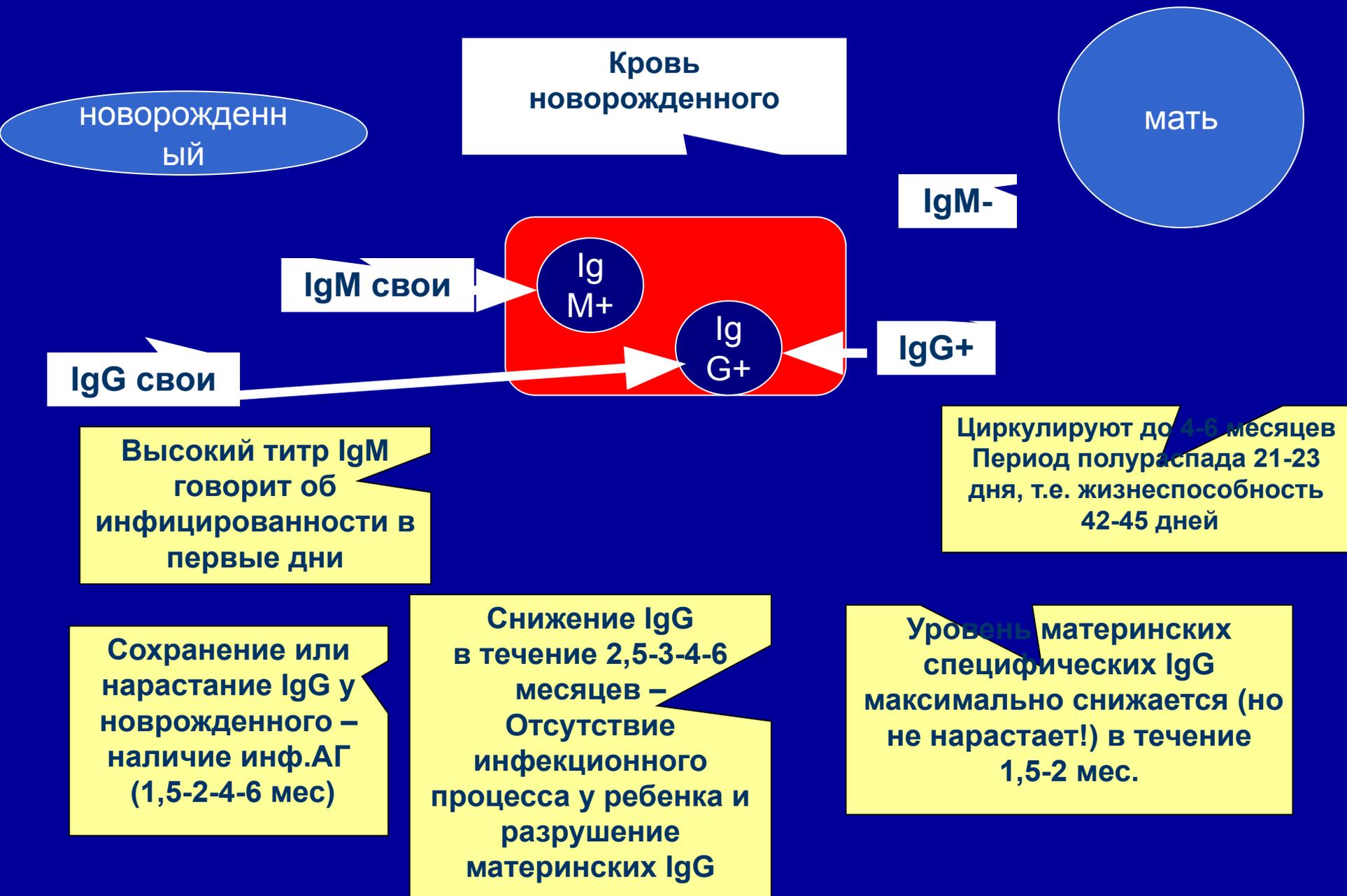
2-3-х кратное снижение специфических IgG, IgA в процессе лечения

–

эффективность терапии!!



# Иммунодиагностика инфекций новорожденных



## Диагностические критерии различных вариантов латентных инфекций и уровень опасности инфицирования плода

Форма инфекции	Наличие Аг в сыворотке (ПЦР)	Наличие Аг в тканях (ПЦР)	Специфические IgM,IgG,IgA	Опасность инфицирования плода
Латентная	—	Внутриклеточно	Диагностический титр IgG	нет
Персистирующая	—	Внутриклеточно	Диагностический титр IgG	В 2% случаев
Острая первичная	+	Внутри- и внеклеточно	Диагностический титр IgM с нарастанием IgG	В 50% случаев и более
Реактивированная	+	Внутри- и внеклеточно	Диагностический титр IgG, Часто и IgM	В 8% случаев

# Диагностический диапазон титров антител Ig G, Ig A, IgM (хламидиоз)

Стадия заболевания	Диапазон титров IgG	Диапазон титров IgA	Диапазон титров Ig M
Первичная/острая. Определяются Ig M	>100-6400	> 50-1600	> 50-3200
Хроническая. Определяются Ig A	> 100-1600	<50	>50-200
Реактивация/ Реинфекция. Определяются Ig G, Ig A	>100-51200	>50-400	<50
Состояние после реконвалесценции. Определяется Ig G	> 100-400	<50	<50

**Очень ранняя стадия инфекции (сомнительно). “Пограничные титры” в первой сыворотке**

Титр IgG	Титр IgA	Титр IgM	Заключение о наличии хламидийной инфекции	Антибактериальное лечение
<100	<50	<50	Сомнительно	Не показано

**Острая первичная инфекция. “Диагностические титры” во второй сыворотке через 10-14 дней**

Титр IgG	Титр IgA	Титр IgM	Заключение о наличии хламидийной инфекции	Антибактериальное лечение
>200	>=100	=<50	Имеется	Показано

**Отсутствие хламидийной инфекции. “Диагностические титры” во второй сыворотке через 10-14 дней**

Титр IgG	Титр IgA	Титр IgM	Заключение о наличии хламидийной инфекции	Антибактериальное лечение
<100	<50	<50	Отсутствует	Не показано

# ЦМВИ

IgG-, IgM-

- Пациент серонегативен, инфицирования нет
- Начальная стадия первичной инфекции до появления иммунного ответа
- Возможна сильная иммуносупрессия. При наличии клинических проявлений необходимо подтверждение ЦМВИ выявлением вируса или его ДНК.

IgG-, IgM+

Начальная стадия первичной инфекции. Повторное определение IgG и IgM через 1-2 недели.

IgG+, IgM-

Латентная инфекция (возможна хроническая вялотекущая инфекция)

IgG+, IgM+

- Развитие недавнего первичного инфицирования
- Реактивация латентной инфекции или реинфекция

## Клинико-эпидемиологическое значение маркеров вируса гепатита А

Маркер	Обозначение	Клинико-эпидемиологическое значение
Антиген вируса гепатита А	<b>HAVAg</b>	Обнаружение в фекалиях у детей в очагах инфекции является показателем опасности для окружающих в отношении заражения (но не критерием постановки диагноза)
Суммарные антитела к вирусу гепатита А	<b>abHAV</b>	Показатель перенесенного в прошлом или переносимого в настоящее время вирусного гепатита А и критерий для вакцинации
Антитела класса М к вирусу гепатита А	<b>abHAV-IgM</b>	Маркер острого вирусного гепатита А
РНК вируса гепатита А	<b>RNA-HAV</b>	Маркер наличия вируса в

## Клинико-эпидемиологическое значение маркеров вируса гепатита В

<b>Поверхностный антиген (s) вируса гепатита В</b>	<b>HBsAg</b>	<b>Маркер вирусного гепатита В (острого или хронического), требует дополнительных исследований на а bHBc-суммарные, abHBc-IgM).</b>
<b>Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В</b>	<b>abHBs</b>	<b>Стадия развития гепатита В и прогноза течения, контроль за специфического иммунного ответа, определение целесообразности и эффективности вакцинации. Маркер благоприятного исхода</b>
<b>Сердцевинный антиген (c) вируса гепатита В</b>	<b>HBcAg</b>	<b>Маркер наличия вируса гепатита В в гепатоците (при остром или хр. гепатите В)</b>
<b>Антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В (суммарные или класса G)</b>	<b>a bHBc</b>	<b>Маркер острого или хронического вирусного гепатита В (в комбинации с другими маркерами), носительства вируса гепатита В (в комбинации с другими маркерами), маркер инфицированности вирусом гепатита В в прошлом или настоящем. Контроль донорской крови и её препаратов.</b>
<b>IgM к сердцевинному антигену вируса геп/В</b>	<b>abHBc-IgM</b>	<b>Маркер острого вирусного гепатита В, а также обострения хронического</b>
<b>e-антиген вируса гепатита В (антиген инфекционности)</b>	<b>HBеAg</b>	<b>Определение интенсивности репликации вируса гепатита В и степени инфекционной опасности больного. Используется в дифференциальной диагностике ВГ, контроле за течением и прогнозировании исхода заболевания. Маркер активной репликации вируса. Маркер неблагоприятного исхода</b>

## Клинико-эпидемиологическое значение маркеров вируса гепатита С и D

Антитела к вирусу гепатита С (суммарные)	abHCV	Маркер инфицирования вирусом гепатита С. Не позволяет судить о стадии болезни
Антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита С класса М	abHcC-IgM	Маркер острого вирусного гепатита С, но может определяться и при реактивации хронического
РНК вируса гепатита С	RNA-HCV	Маркер наличия вируса в крови после 10 дня заболевания
Антитела к вирусу гепатита D (суммарные)	abHD	Маркер инфицирования вирусом гепатита D. Не позволяет судить о стадии болезни
Антитела к вирусу гепатита D класса М	abHD-IgM	Маркер острого вирусного гепатита D
РНК вируса гепатита D	RNA-HDV	Маркер наличия вируса в крови
Суммарные антитела к вирусу гепатита E	abHEV	Маркер инфицирования вирусом гепатита E в настоящем или в прошлом. Маркер заболевания



**NB!!!**

## **Традиционные серологические методы имеют ряд ограничений:**

- Часто невозможно дифференцировать первичную инфекцию, реинфекцию, обострение (нетипичная динамика антителогенеза – наличие IgM – не достаточно)
- IgM можно выявлять в крови спустя месяцы или даже годы после наступления сероконверсии – «хронические IgM»
- Выявление IgM может дать ложноположительные результаты (экзогенная реинфекция, эндогенная реактивация)
- Специфические IgA также могут присутствовать в сыворотке крови через 2-3,5 года с момента сероконверсии
- Определение специфических IgG может быть полезным для определения отличий активного периода болезни от перенесенной в прошлом и уже неактивной инфекции, однако этот метод:
- **Не позволяет дифференцировать первичную и реинфекцию**
- **У пациентов с реактивацией хронического процесса не всегда достоверно растет IgG**

**Для того, чтобы установить точный момент инфицирования и разграничивать первичную, реинфекцию или реактивацию инфекции, был предложен тест на определение avidности IgG-АТ (1988)**

**Афинность АТ**



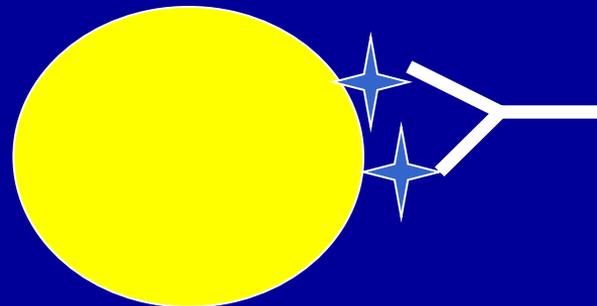
**Степень специфического сродства активного центра АТ и АГ-детерминанты**

**Авидность АТ**



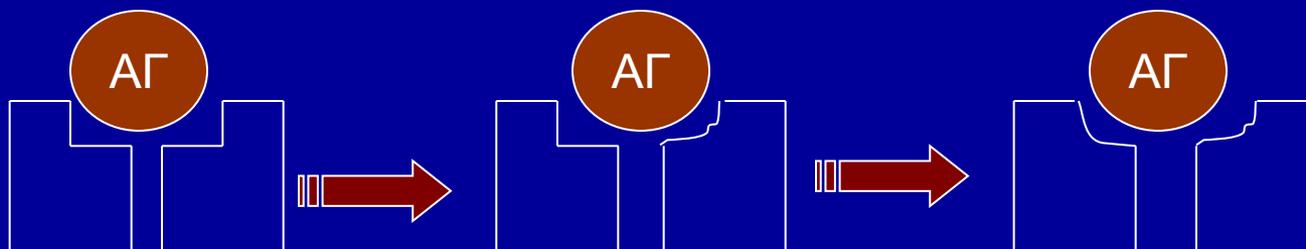
**«Функциональная афинность» - прочность связи между АГ и АТ**

**Величина avidности зависит от афинности**



- После первого контакта с АГ – афинность слабая, и затем она возрастает в течение последующих недель или месяцев (от 1 до 7)
- В конце первого месяца после инфицирования афинность IgG возрастает и высокоафинные антитела остаются в организме длительное время. За счет них развивается быстрый вторичный иммунный ответ в случае повторного контакта с АГ

### Увеличение афинности антител



- Низкие дозы Аг приводят к быстрому возрастанию авидности, а высокие – к более медленному
- Т.о. низкоавидные антитела образуются в течение первой стадии инфекции, когда содержание антигенов обычно высокое
- С возрастом эффективность селекции антител падает – неэффективность вакцинации и меньшая устойчивость к инфекциям

# Методы оценки авидности IgG-антител

- Метод агглюцинации
- РИА
- РСК
- ИФА
- Электроблотинг
- электрофорез

# Метод ИФА для определения авидности антител

- Инкубация сыворотки крови с адсорбированными на планшете Аг – образование ИК «Аг-Ат»
- Отмывка ФР и добавление денатурирующего раствора для удаления «ранних» IgG с низкой авидностью
- Оценка интенсивности окраски комплекса хромогеном, спектрофотометрия
- Присутствие в исследуемом образце вирусспецифических IgG с низкой авидностью определяется снижением интенсивности окрашивания по сравнению с лунками, обработанными раствором сравнения
- Расчет индекса авидности  $IA = OP1 \times 100 / OP2$ , где:
  - ОП1 – оптическая плотность в лунках с Аг после обработки денатурирующим агентом
  - ОП2 – оптическая плотность в лунках с той же сывороткой после обработки раствором сравнения

# Интерпретация результатов

- Авидность ниже 30-50% - свежая первичная инфекция
- Авидность выше 50% - наличие в сыворотке высокоавидных антител – маркеров перенесенной в прошлом инфекции или персистирующей инфекции
- Авидность в интервале 31-49% может свидетельствовать о поздней стадии первичной инфекции или недавно перенесенной инфекции только при условии выявления высокой концентрации Ат
- Интерпретацию результатов определения ИА надо проводить в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя

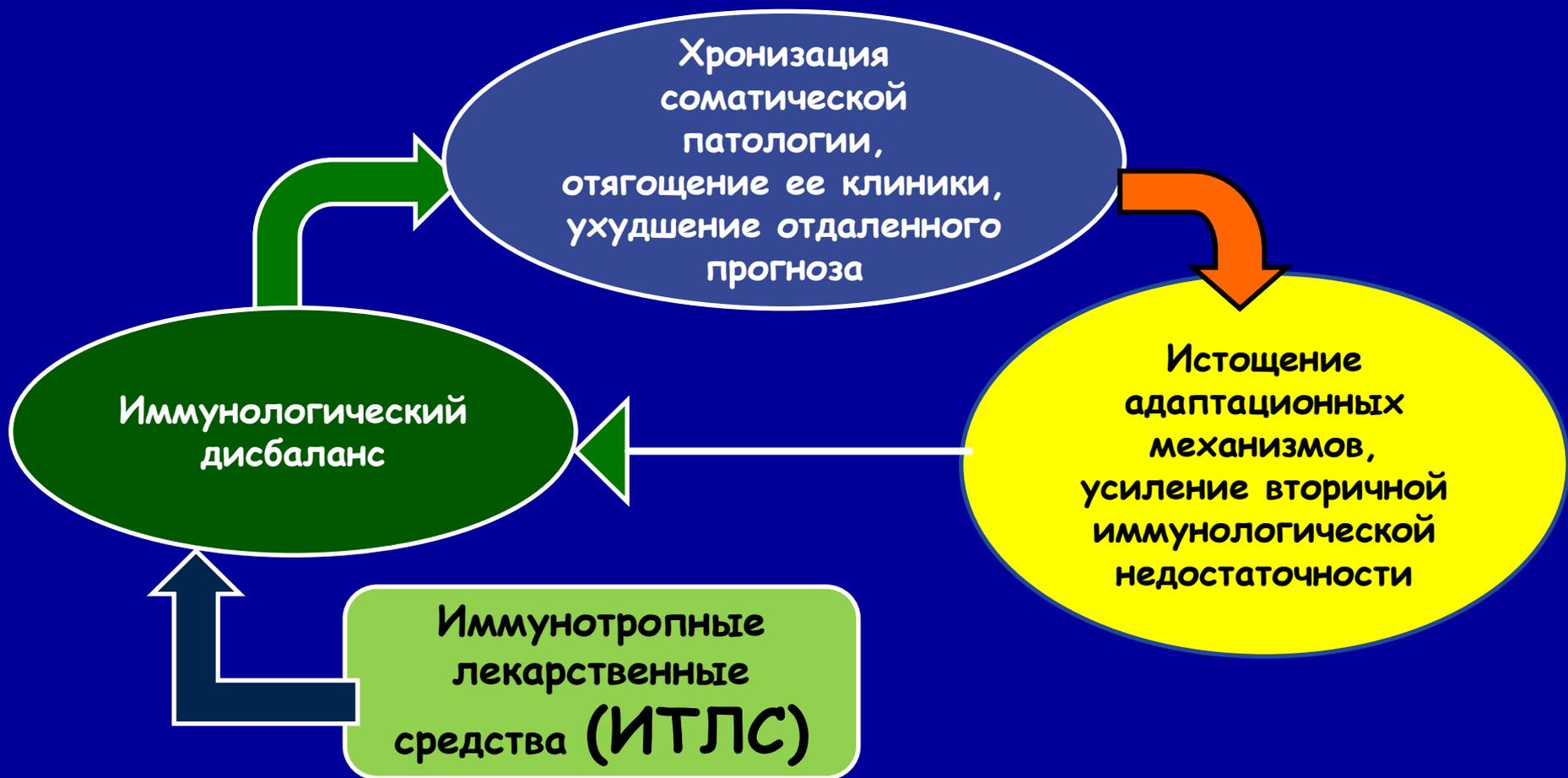


# ЗАЩИТА ОТ ИНФЕКЦИИ

Антибиотики –  
незаменимые  
средства,  
спасшие  
миллионы жизней

Врожденный и  
адаптивный  
иммунитет

# Иммунологический дисбаланс и формирование порочного круга при хронических воспалительных заболеваниях



В отличие от адаптивной иммунной системы, тонко настраиваемой на каждый проникший в организм антиген, система врожденного иммунитета сфокусирована на нескольких высоко консервативных структурах, общих для многих видов микроорганизмов.

**PAMP**

патоген-ассоциированные молекулярные образы (паттерны)  
pathogen-associated molecular patterns



- Липополисахарид (грам-отрицательные бактерии)
- Липотейхоевые кислоты (грам-положительные)
- Пептидогликан
- Маннаны
- Бактериальная ДНК
- Двуспиральная РНК (вирусы)
- Глюканы (грибы)

# Рецепторы врожденного иммунитета

- Рецепторы-мусорщики (scavenger-рецепторы)
- Маннозные
- Рецепторы к компоненту (CR1, CR3, CR4)
- Лектиновые
- Паттерн-распознающие (PRR)



Распознают общие для многих микроорганизмов структуры - патоген-ассоциированные молекулярные паттерны - PAMP

- Toll-подобные (TLR)
- NOD-1, NOD-2 др.

# Лиганды TLR

HSP60, HSP70, GP96  
Пептидогликан  
Липопротейны  
Зимозан  
Некоторые формы ЛПС  
Липотейхоевая кислота

HSP60, HSP70, GP96  
фибронектин  
фибрин/фибриноген  
Дефенсины  
Эластаза  
**ЛПС**

ф  
л  
а  
г  
е  
л  
л  
и  
н

Зимозан  
Диацилированные липопептиды  
Пептидогликан  
Липотейхоевая кислота

Триацелированные липопептиды

?

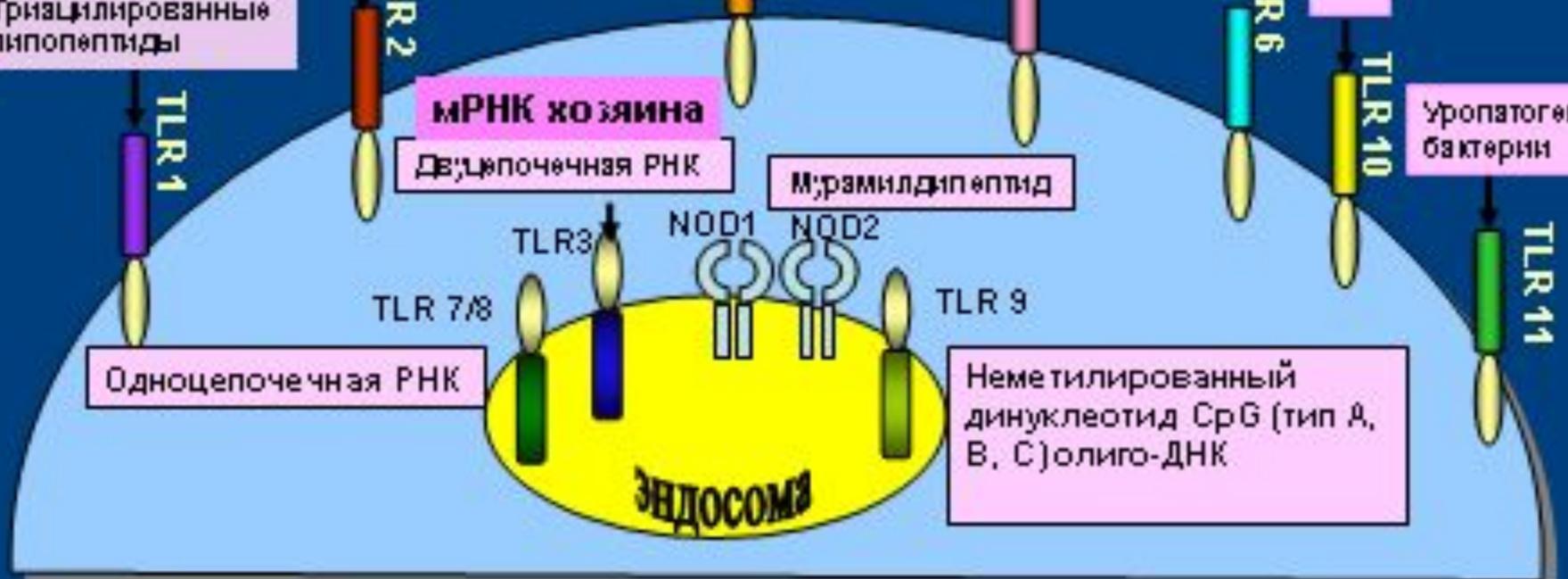
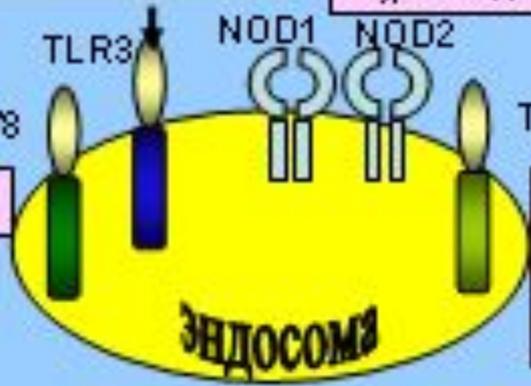
Уропатогенные бактерии

мРНК хозяина  
Двухцепочечная РНК

Мурамилдипептид

Одноцепочечная РНК

Неметилированный динуклеотид CpG (тип A, B, C) олиго-ДНК



Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Immunomodulation

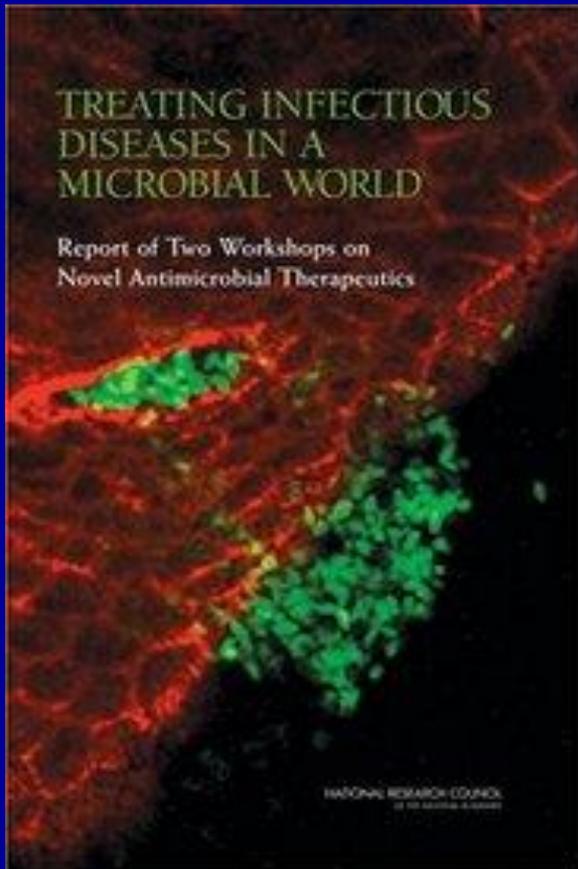
National Academy of Sciences, USA

ISBN: 0-309-65490-4, 103 pages, 8 1/2 x 11, (2006)

**Лечение инфекционных заболеваний в микробном мире: Иммуномодуляция**

Национальная Академия Наук, США

ISBN: 0-309-65490-4, 103 с, 8 1/2 x 11, (2006)



→ Комитет определил круг потенциальных «молекул» – активаторов врожденного иммунитета, и это, прежде всего – агонисты Toll-рецепторов, и других рецепторов врожденного иммунитета (NOD-рецепторы), включая структурную единицу пептидогликана – мурамилдипептид.

Революция в иммунотерапии

**Новый взгляд на лекарственные препараты:**

**Это активаторы врожденного иммунитета!**

*«The Committee identified three potential boosters of innate immunity as having particular promise: TLR agonists and agents that modulate the TLR response pathway, cationic host-defense peptides, and direct expansion of the effector cells normally activated by the innate immune system... Other modulators acting through PRRs include the peptidoglycan subunit muramyl dipeptide,» - p. 45*

# Классификация иммуномодуляторов (Юшков В.В., 2012)

Тактивин, тималин

Иммунорегуляторные пептиды

Цитокины

Ронколейкин, беталейкин,  
виферон

пентаглобин, интраглобин,  
октагам

Препараты антител

Нуклеиновые кислоты

ридостин , деринат

галавит, полиоксидоний, тимоген,  
иммунофан

Синтетические иммуномодуляторы

Бактериальные  
иммуномодуляторы

- Лизаты бактерий (бронхомунал, рибомунил, ИРС19, Иммудон, Рузам и др.)
- Полусинтетические бактериальные препараты (Ликопид)

иммунал, иммуномакс,  
настойка эхинацеи

Иммуномодуляторы растительные

Иммунодепрессанты

Метотрексат, азатиоприн,  
циклофосфамид

- **Ликопид** - результат оригинального исследования российских ученых, которое проводилось параллельно с разработкой аналогов МДП западными специалистами.
- Из гидролизата *Lactobacillus bulgaricus* ученые выделили компонент клеточной стенки этих бактерий - **N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглютамин** (ГМДП), обладающий высокой иммуностимулирующей активностью и слабой пирогенностью.



**Т.М. Андропова, ИБХ АН СССР**  
**E. Lederer, Institut Pasteur, France**

**E. Lederer - синтез и описание молекулы МДП (мурамилдипептида),**  
**Т.М. Андропова - синтез и описание молекулы ГМДП**



# Экспериментальные исследования ГМДП создали основу для разработки лекарственного препарата - ЛИКОПИД

В 1995 году лекарственная форма ГМДП – препарат **Ликопид**, был зарегистрирован в России в качестве иммуномодулятора для лечения и профилактики вторичных иммунодефицитных состояний у детей и взрослых:

Клинические испытания были проведены в соответствии со стандартами GCP более чем на 1000 больных



Спасибо за внимание!