

Противомикробный иммунитет: механизмы развития

Современная иммунология вышла из недр
науки об инфекциях

Immunitas (лат.) - свободный от чего-либо

Развитию инфекции препятствуют две формы иммунного реагирования:

- Неспецифический (врожденный) иммунитет - бактериальные свойства кожи, слизистых, фагоцитоз, НК-клетки, комплемент и т.д. - ранний этап инфекционного процесса

- Специфический (адаптивный или приобретенный) иммунитет - эффекторные клетки, молекулы, иммунологическая память - второй этап инфекционного процесса

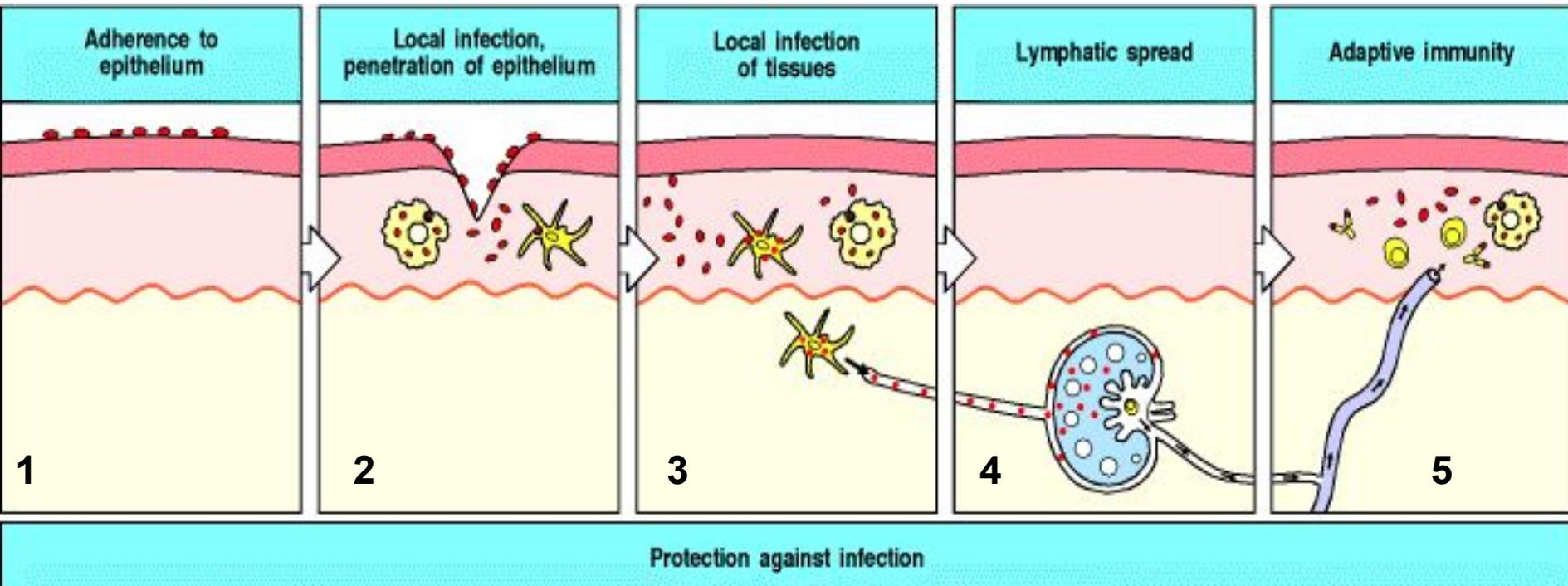
Причиной инфекционных заболеваний человека могут быть:

- Вирусы (ДНК- и РНК-)
 - Бактерии (Гр+, Гр- кокки и бациллы, спирохеты, риккетсии, хламидии, микоплазмы, микобактерии)
 - Грибы
 - Простейшие (лейшмания, трипаносома, токсоплазма и др.)
 - Гельминты
- 
- паразиты

Преобладающие механизмы иммунного ответа против инфекций зависят от:

1. Путь поступления инфекционных агентов в организм (основное поступление через слизистые оболочки дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем);
2. Внутри- (вирусы, микобактерии, большинство простейших и др.) или внеклеточной (большинство бактерий, грибы, крупные паразиты) локализации инфекционного агента при размножении;
3. Компонентов патогена, модифицирующих активность иммунной системы:
 - эндотоксин (ЛПС)
 - экзотоксин
 - пептидогликаны бактериальной стенки
 - компоненты микроорганизмов, влияющие на фагоцитоз
4. Особой антигенной структурой

Этапы инфекционного процесса и иммунные факторы защиты



- Нормальная микрофлора

- Локальные химические факторы

- Фагоциты (особенно в легких)

- Антимикробные белки и пептиды (МВР, СРБ)

- Фагоциты, нейтрофилы, тучные клетки

- Система комплемента

- Активированные $\gamma\delta$ Т-лимфоциты?

- Система комплемента

- Фагоциты

- Цитокины (TNF α , IL12 и IL1), хемокины

- NK клетки

- DC мигрируют в лимфатические узлы

Инициация адаптивного иммунного ответа дендритными клетками

Эффекторные механизмы специфического иммунного ответа:

- Специфические Ат

- Т-клеточно-зависимая активация макрофагов и цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ)

Локализация инфекционных агентов

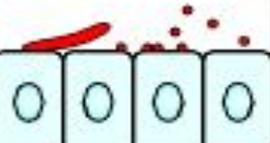
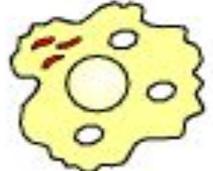
внутри (Th1-зависимый иммунный ответ) ИЛИ

вне клетки (Th2-зависимый иммунный ответ)

является ключевым фактором для

определения типа иммунного ответа

Механизмы иммунного ответа в зависимости от клеточной локализации инфекционного агента при размножении

	Extracellular		Intracellular	
	Interstitial spaces, blood, lymph	Epithelial surfaces	Cytoplasmic	Vesicular
Site of infection				
Organisms	Viruses Bacteria Protozoa Fungi Worms	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> Worms Mycoplasma <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Candida albicans</i> <i>Helicobacter pylori</i>	Viruses <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> Protozoa	Mycobacteria <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Leishmania</i> spp. <i>Listeria</i> spp. <i>Trypanosoma</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma</i> <i>Yersinia pestis</i>
Protective immunity	Antibodies Complement Phagocytosis Neutralization	Antibodies, especially IgA Antimicrobial peptides	Cytotoxic T cells NK cells	T-cell and NK-cell dependent macrophage activation

Микроорганизмы способны вызывать различные заболевания, а иммунный ответ на инфекцию, в некоторых случаях, может привести к значительным

тканевым повреждениям и развитию иммунно-обусловленной патологии

Механизмы повреждения ткани при инфекции

Прямые:

1. **Экзотоксины** (экстрацеллюлярные белки, не входящие в структуру клеточной стенки, выделяются микробными клетками при жизни, состоят из транспортной и токсической частей)

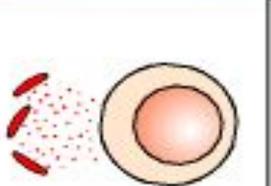
Дифтерия, столбняк, холера, токсический шок, скарлатина, ангина

2. **Эндотоксин** (вещества, которые входят в состав клеточной стенки, высвобождаются только после гибели микробной клетки, обладают высокой стабильностью, токсичностью и иммуногенными свойствами, все Гр- бактерии выделяют эндотоксин **ЛПС**)

Гр-сепсис, менингит, дизентерия, чума

3. **Прямой цитопатический эффект**

Натуральная оспа, гепатиты, грипп, полиомиелит, простой герпес, корь

Exotoxin production 	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Vibrio cholerae</i>
Endotoxin 	<i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Shigella</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Yersinia pestis</i>
Direct cytopathic effect 	<i>Variola</i> <i>Varicella-zoster</i> <i>Hepatitis B virus</i> <i>Polio virus</i> <i>Measles virus</i> <i>Influenza virus</i> <i>Herpes simplex virus</i>

Непрямые механизмы:

1. Повреждение иммунными комплексами

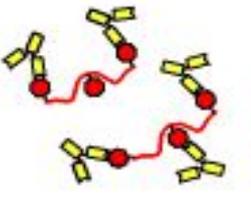
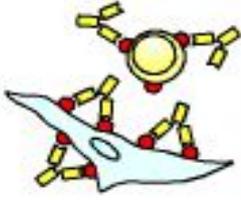
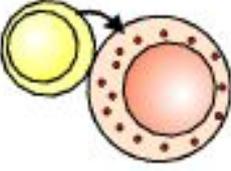
Гломерулонефрит, васкулит, кардит

2. Образование аутоАт к антигенам хозяина

Ревматическая лихорадка, гемолитическая анемия

3. Клеточно-медиированная цитотоксичность

Туберкулез, асептический менингит, герпетический кератит

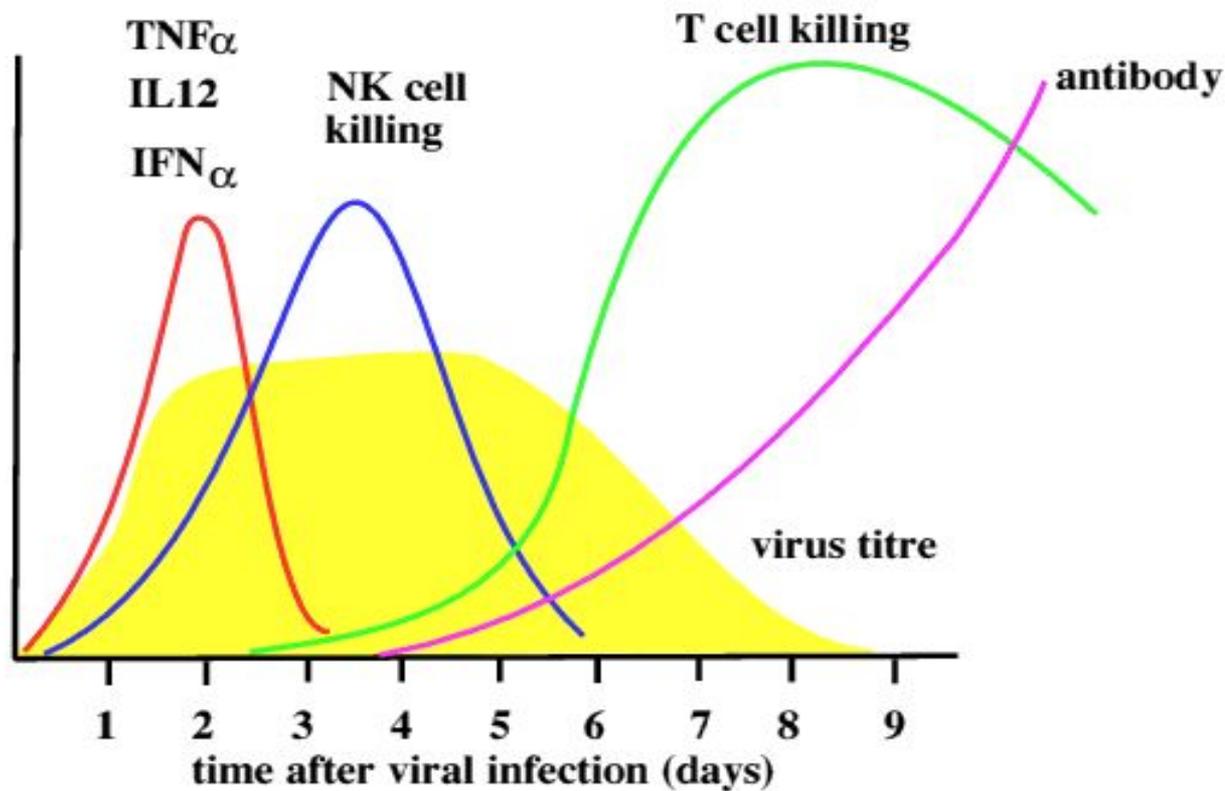
Immune complexes	Hepatitis B virus Malaria Streptococcus pyogenes Treponema pallidum Most acute infections
	
Anti-host antibody	Streptococcus pyogenes Mycoplasma pneumoniae
	
Cell-mediated immunity	Mycobacterium tuberculosis Mycobacterium leprae Lymphocytic choriomeningitis virus Borrelia burgdorferi Schistosoma mansoni Herpes simplex virus
	

Противовирусный иммунитет обусловлен своеобразием строения и биологии вируса.

Участвуют гуморальные и клеточные факторы.

Иммунитет направлен на нейтрализацию и удаление из организма вируса, его антигенов и зараженных вирусом клеток.

Иммунный ответ на типичную острую вирусную инфекцию



Механизмы специфического гуморального и клеточно-медиированного иммунного ответа при вирусной инфекции

Тип иммунного ответа	Эффекторные молекулы или клетки	Эффект
<i>Гуморальный</i>	Антитела (особенно, секреторный IgA) IgG, IgM, IgA	Блокируют связывание вируса с клеткой
	IgG и IgM	Блокируют слияние вирусной оболочки с плазматической мембраной клеток
	IgM Комплемент, активированный IgG или IgM	Усиливают фагоцитоз вирусных частиц (опсонизация) Агглютинируют вирусные частицы Опсонизация (C3b) и лизис вирусных частиц и вирус-инфицированных клеток (МАК)

Выделяют 2 основные формы участия антител в развитии противовирусного иммунитета

1. Нейтрализация вируса антителами

2. Иммунный лизис инфицированной клетки с участием антител

а) Комплементзависимая цитотоксичность

б) АЗКЦ

Механизмы специфического гуморального и клеточно-медиированного иммунного ответа при вирусной инфекции

Тип иммунного ответа	Эффекторные молекулы или клетки	Эффект
<i>Гуморальный</i>	Антитела (особенно, секреторный IgA) IgG, IgM, IgA	Блокируют связывание вируса с клеткой
	IgG и IgM	Блокируют слияние вирусной оболочки с плазматической мембраной клеток
	IgM Комплемент, активированный IgG или IgM	Усиливают фагоцитоз вирусных частиц (опсонизация) Агглютинируют вирусные частицы Опсонизация (C3b) и лизис вирусных частиц и вирус-инфицированных клеток (МАК)
<i>Клеточно-медиированный</i>	IFN- γ	Активирует макрофаги, повышает экспрессию МНС I и II классов, обладает прямой противовирусной активностью
	Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ)	Уничтожают вирус-инфицированные клетки

Механизмы защиты вирусов от иммунного распознавания

1. Антигенная изменчивость (ВИЧ, грипп)
2. Ингибция интерферонов (ВЭБ, аденовирусы)
3. Ингибция экспрессии МНС-I класса (аденовирусы, ЦМВ)
4. Синтез и выделение растворимых форм рецепторов к IL-1 β , ФНО- α и ИНФ (ВЭБ, вирус миксомы)
5. Персистенция вирусов без репликации, латентная форма (вирус простого герпеса)

Иммунопатология при вирусной инфекции

1. Образование иммунных комплексов и развитие иммунокомплексных заболеваний/осложнений (вир. гепатита В, вир. лимфоцитарного хориоменингита)
2. Цитопатический эффект вследствие реализации эффекторных функций ЦТЛ по отношению к вирус-инфицированным клеткам
3. Инфицирование клеток иммунной системы и развитие вторичных ИД (ВИЧ)
4. Индукция развития аутоиммунных заболеваний вследствие:
 - молекулярной мимикрии,
 - цитопатического эффекта,
 - изменение собственных антигенов вирусами и т.д.

Антибактериальный иммунитет

Особое значение (для внеклеточно размножающихся бактерий – Staph., Str.) имеет:

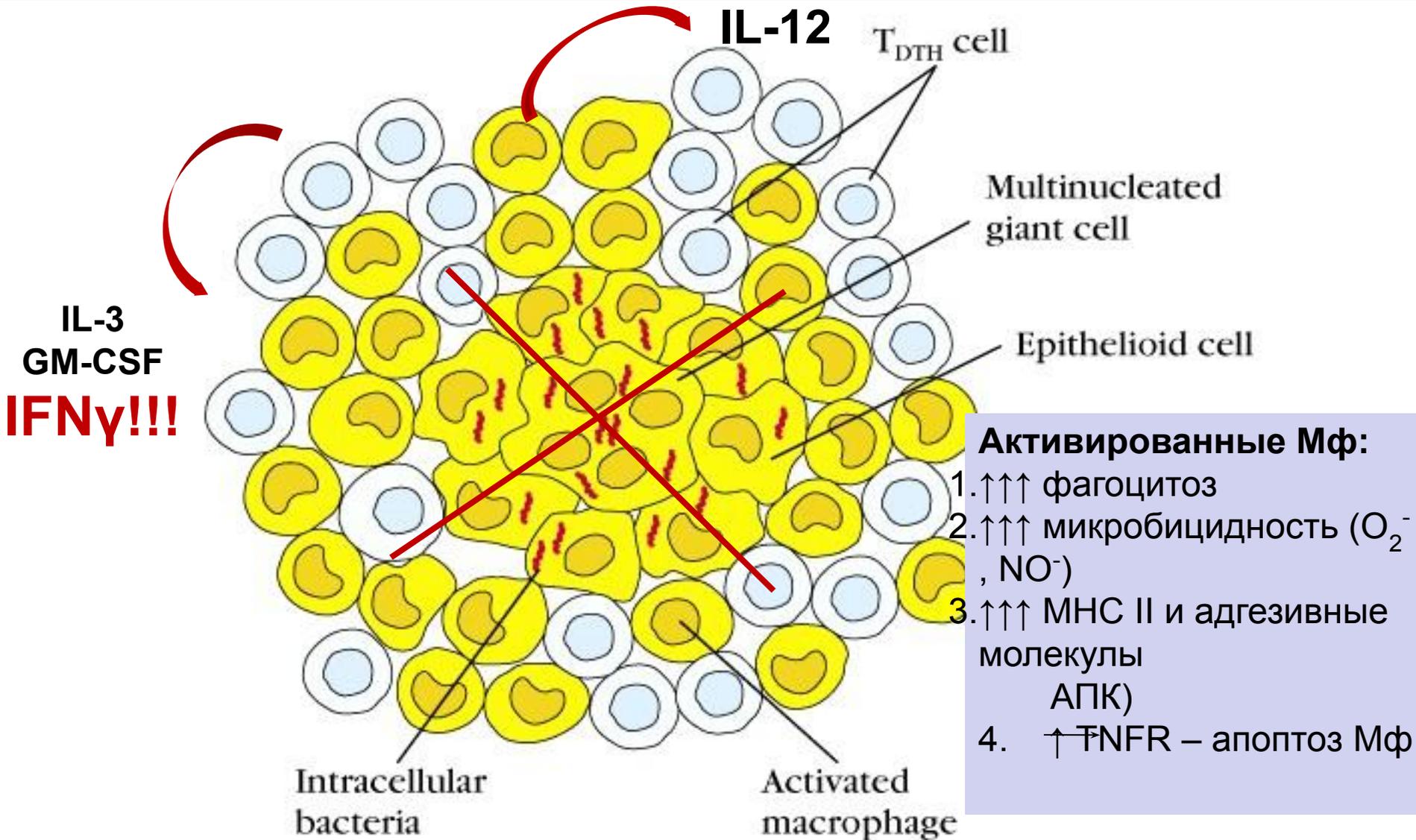
- Уровень циркулирующих антител (опосредованная Ат защита организма от бактериальной инфекции)
- С
- Функциональное состояние лейкоцитов (нейтрофилов) – фагоцитоз!!!

Клеточный антибактериальный иммунитет

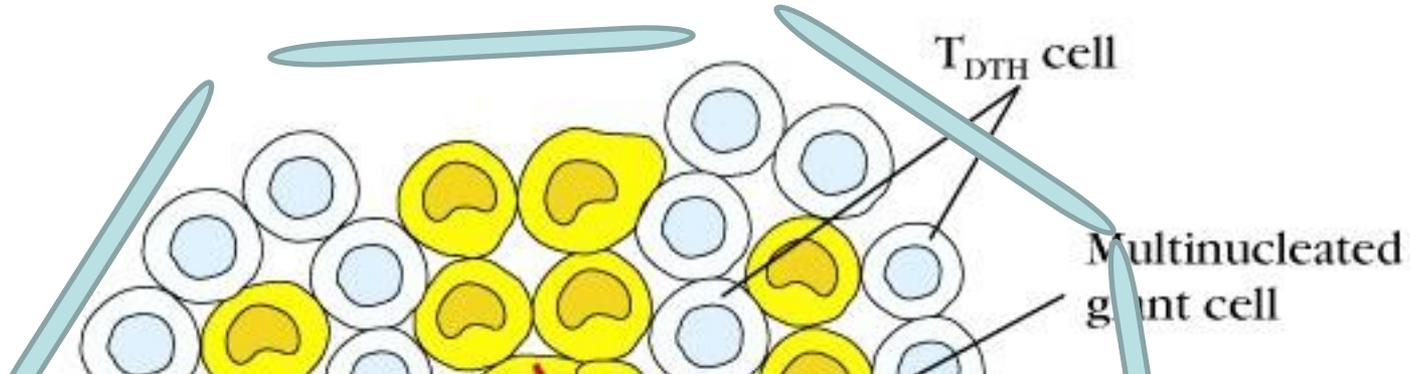
является основой устойчивости против большой группы инфекций, возбудители которых имеют внутриклеточный путь размножения (туберкулез, сальмонеллез, туляремия и др.).

Характерно появление гранулематозных изменений в инфицированной ране и развитие ГЗТ.

Развитие ГЗТ

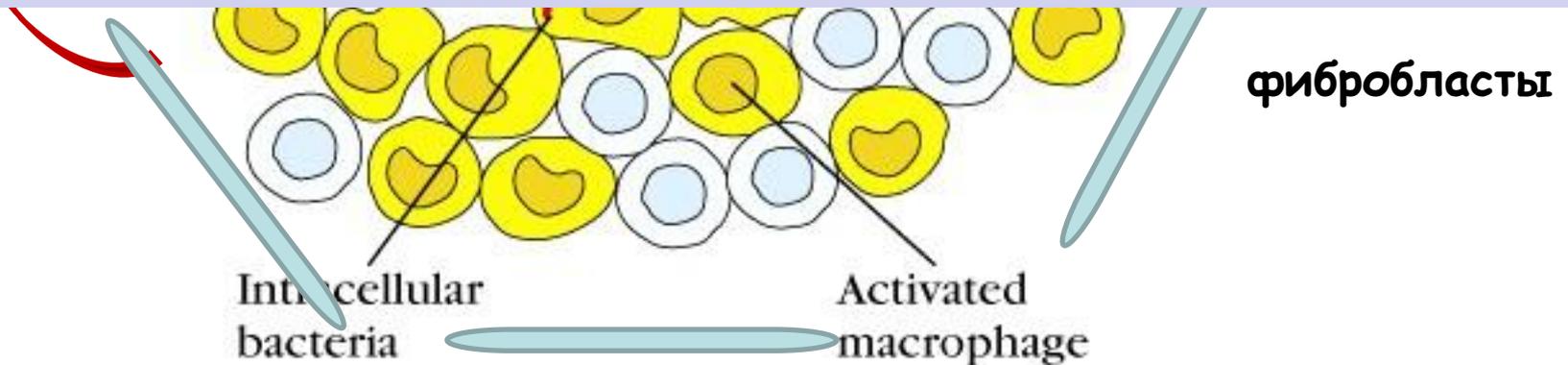


Формирование гранулемы при ГЗТ



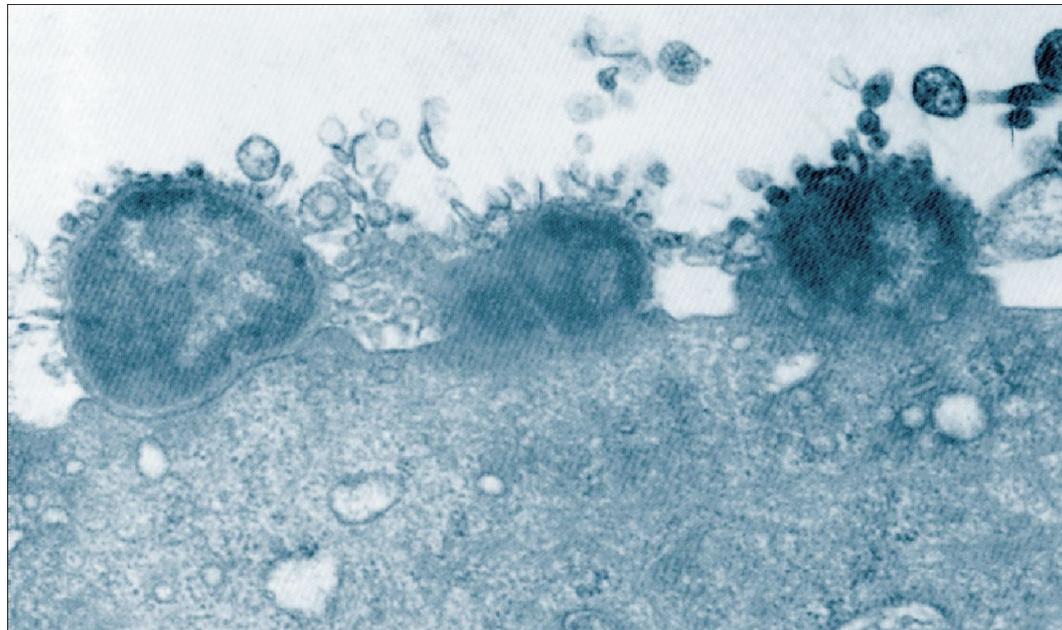
Гранулема изолирует возбудитель, элиминация и разрушение которого невозможно.

Гранулематозное воспаление часто ассоциируется с тканевым фиброзом.



Механизмы уклонения бактерий от иммунного распознавания и иммунного ответа

Этапы инфекционного процесса	Механизмы иммунной защиты	Механизмы уклонения от иммунного распознавания и ответа
1. Прикрепление к клеткам хозяина	Секреторный IgA	- Секреция ферментов, расщепляющих димеры IgA (<i>Neisseria meningitides</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>), - Антигенная изменчивость поверхностных структур (пили <i>N. gonorrhoeae</i>)



Иммунопатология при бактериальной инфекции

1. Чрезмерный выброс цитокинов может привести к эндотоксическому шоку (ЛПС)
2. Иммунокомплексные болезни/осложнения (постстрептококковый гломерулонефрит, кардит)
3. Индукция аутоиммунных заболеваний вследствие антигенной мимикрии и кроссреактивности

Противопаразитарный иммунитет

Особенности паразитов (простейшие и гельминты):

- Крупнее бактерий и вирусов с большим количеством антигенов;
- Характерна антигенная изменчивость;
- Паразитируют в клетках и тканях человека (кишечник, кровь, печень, селезенка, мышцы, лимфатические сосуды, внутри эритроцитов, макрофагов и т.д.)

Противопаразитарный иммунитет (эффекторные механизмы):

1. Врожденный иммунитет:
 - система комплемента (альтернативный путь),
 - Макрофаги:
 - а) фагоцитоз мелких паразитов и продукция цитотоксических факторов, уничтожающих паразитов без их поглощения,
 - б) АЗКЦ (через IgG и IgE),
 - в) продукция ФНО-альфа и ИЛ-1 (устойчивость гепатоцитов),
 - Эозинофилы - эффективны при гельминтозах (реагируют на IgE-зависимые реакции тучных клеток),
 - Нейтрофилы - уничтожают крупных и мелких паразитов

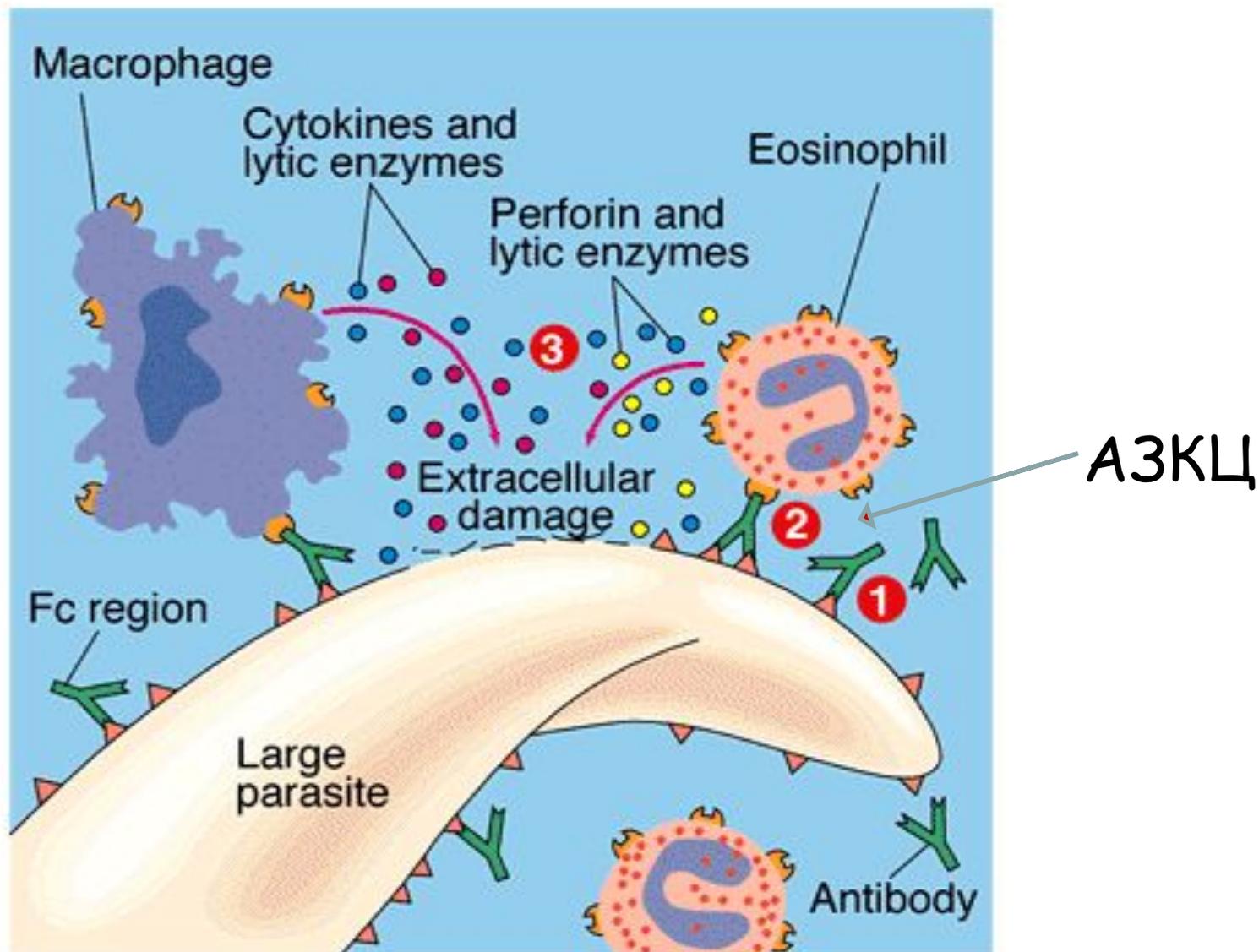
Противопаразитарный иммунитет (эффекторные механизмы):

2. Т – клеточный ответ – основная роль.

Тип ответа варьирует в зависимости от природы паразита и стадии заболевания:

- Th1 – эффективны при внутриклеточно паразитирующих простейших,
- Th2 – эффективны при изгнании кишечных гельминтов.

Деструкция крупных паразитов ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ



Механизмы защиты паразитов от ИММУННОГО ОТВЕТА:

1. Поверхностные гликопротеины могут инактивировать белки системы комплемента
2. Ингибирование действия лизосомальных ферментов Мф, снижение экспрессии МНС-II (лейшмания, токсоплазма)
3. Антигенная изменчивость и маскировка (шистосомы)
4. Размножение в неблагоприятных участках организма (недоступны для клеток иммунной системы)
5. Иммуносупрессия вследствие выделения растворимых антигенов паразитов:
 - блокирование Ат
 - блокирование эффекторных клеток иммунной системы
 - индукция Т- и В- клеточной толерантности
 - неспецифическая активация Т- и В- лимфоцитов
 - подавление воспалительных реакций (ПГ, ИЛ-10, TGF- β)

Иммунопатологические последствия паразитарной инфекции:

1. Увеличение органов (печень, селезенка) вследствие увеличения количества макрофагов (малярия, трипаносомы, лейшманиоз)
2. Иммунокомплексные осложнения
3. Увеличение IgE при гельминтозах служит причиной тяжелых последствий для организма хозяина в результате высвобождения медиаторов тучных клеток
4. Образование аутоАт (эритроциты, лимфоциты, ДНК)
5. Повышение чувствительности в бактериальным и вирусным инфекциям