**Лекция 12. Противоинфекционный иммунитет.**

***План лекции:***

1. ***Общая характеристика инфекционного процесса.***
2. ***Неспецифический иммунитет при инфекции.***
3. ***Специфический иммунитет при инфекции.***
4. ***Формирование иммунологической памяти.***

Организм человека и животных постоянно подвергается атаке самых различных инфекционных агентов. Однако выраженное инфекционное заболевание в условиях физиологической нормы проявляется относительно редко. Развитию инфекции препятствуют две формы иммунного реагирования: неспецифический (врожденный) иммунитет и специфический (адаптационный, приобретенный) иммунитет.

Развитие острой инфекции с включением специфических иммунных форм защиты можно разбить на ряд этапов:

I- Начало инфекционного процесса характеризуется моментальным включением неспецифических факторов защиты.

II - Индукция специфического ответа - формирование пула антигенспецифических Т-и В-клеток.

III. Сформированные клоны Т-и В-клеток начинают атаку на патоген, завершающуюся его уничтожением.

IV. Накопление специфических по отношению к патогену клеток памяти. Формируется состояние протективного иммунитета к конкретной инфекции В большинстве случаев бывает достаточно защитного потенциала, которым обладают неспецифические формы защиты. Только когда патоген преодолевает барьер врожденного иммунитета, генерируется специфический ИО, характеризующийся появлением клонов антигенспецифических лимфоцитов и активной продукцией соответствующих антител.

Таким образом, весь инфекционный процесс по признаку доминирующего участия различных форм иммунной защиты легко разбить на два этапа: *первый*, ранний, этап - немедленная реакция факторов неспецифической защиты*; второй*, более поздний, этап - включение в реакцию участников специфической иммунной защиты с последующим формированием памяти о первой встрече с патогеном.

*Общая характеристика инфекционного процесса.* Вирусы, бактерии, грибки, простейшие, паразитические черви - патогены, с которыми потенциально возможна встреча человека и животных в течение жизни. Некоторые возбудители заболеваний, наиболее часто встречающиеся у человека:

*вирусы* (вирус папилломы, гепатита В, герпеса, Эпштейн-Бар, полиомиелитита, желтой лихорадки, ВИЧ); *бактерии (* Гр+ – стафилококки и стрептококки, сибирская язва, дифтерийная палочка, возбудители туберкулеза и лепры, анаэробные клостридии столбняка, ботулизма и газовой гангрены, бактероиды, спирохеты – возбудители сифилиса, листериозов, боррелиозов и др.); *грибы* (возбудители поверхностных и гсистемных микозов, кандидозов и др.), *простейшии и гельминты*, инфекционные белки –*прионы.*

Инициация инфекционного заболевания во многом зависит от ряда особенностей, связанных с самим возбудителем. К ним относятся: доза возбудителя, способ его проникновения и распространения в организме хозяина, устойчивость микроорганизма к факторам внешней среды.

***Неспецифический иммунитет при инфекции.***

Барьерная функция эпителия. Тело человека защищено от внешней среды кожей и эпителиaльными покровами: эпителиальными клетками, выстилающими пищеварительный тракт, дыхательные пути, уро-генитальный тракт. Инфекция возникает лишь тогда, когда патоген способен колонизировать эпителий или когда нарушается целостность эпителиальных покровов в результате механических повреждений. Эпителиальные покровы - это не только механическая преграда инфекционной агрессии. Клетки эпителия продуцируют определенный набор химических соединений, либо убивающих микробов, либо подавляющих их рост. Так, например, кислый желу­дочный сок и ферменты верхних отделов пищеварительного тракта являются реальной защитой от инфекции. Кроме того, эпителиальные клетки кишечника секретируют набор антибактериальных пептидов широкого спектра действия. Эпителиальные покровы имеют свою собственную микрофлору непатогенных бактерий, которые препятствуют колонизации эпителия патогенными микроорганизмами. Один из механизмов отторжения патогенов связан с продукцией бактериями нормальной микрофлоры антибактериальных веществ, таких, например, как колицины. Если нормальная микрофлора кишечника уничтожается в результате тех или иных воздействий (одно из них - антибиотикотерапия), то опустошенные места занимаются патогенными микроорганизмами, что приводит к серьезным кишечным заболеваниям.

*Альтернативный путь активации комплемента.* Основное функциональное отличие альтернативного пути активации комплемента от классического развития реакции состоит в быстроте ответа на патоген. Если классическому пути активации комплемента требуется время для накопления специфических антител, то альтернативный путь развивается сразу после проникновения патогена. Результатом всей цепочки реакций альтернативного пути активации комплемента является накопление двух существенных факторов неспецифической защиты опсонина (С3в) и факторов воспаления (С3а и С5в).

*Активация макрофагов.* Субэпителиальная соединительная ткань содержит большое количество макрофагов, которые выступают здесь в качестве одного из ведущих факторов неспецифической защиты от патогена.

Цепь событий с участием макрофагов представляется следующим образом. Патоген, преодолевший эпителиальный барьер, сталкивается с фагоцитирующими мононуклеарами, которые экспрессируют на своей поверхности рецепторы к наиболее общим компонентам клеточной стенки микроорганизмов. Среди них – рецепторы к липополисахариду и маннозе. Взаимодействие патогена с макрофагами приводит к поглощению микробной клетки посредством фагоцитоза и ее последующему разрушению в фаголизосомах.

Следствием взаимодействия тканевых макрофагов с патогеном является также секреция различных цитокинов фагоцитирующими клетками. Возможно, что в индукции секреции цитокинов участвуют те же самые рецепторы, что и при взаимодействии с патогеном. Продукция цитокинов сама по себе является важнейшим фактором, направленным на мобилизацию в зону проникновения патогена дополнительных клеток и гуморальных веществ, совместное действие которых создает мощный заслон защиты.

И, наконец, еще одно свойство макрофагов в зоне проникновения патогена - подготовка антигенов микроорганизмов к индукции специфического иммунного ответа. Одно из проявлений макрофагов в ранний индукционный период состоит в активной продукции семейства цитокинов (монокинов). Основные из них - это интерлейкины-l, 6,8, 12 (ИЛ-l, 6, 8, 12) и ФНО-α. Данные цитокины обладают местным и системным эффектами. Главным из них является ФНО- α, основное предназначение которого состоит в формировании очага воспаления.

Воспалительный ответ в месте проникновения патогена характеризуется локальным образованием вздутия, покраснением, болью, повышением температуры. Все эти патологические нарушения есть результат двух основных событий, связанных с ФНО- α. Под влиянием ФНО- α увеличивается диаметр сосудов в очаге инфекции, что приводит к локальному усилению кровотока и, как следствие, к местному покраснению и повышению температуры. Кроме того, усиливается проницаемость сосудов. Увеличение проницаемости сосудов и локальное накопление жидкости обеспечивает концентрацию в очаге проникновения инфекции иммуноглобулинов, комплемента и других функционально значимых белков.

Второе событие состоит в экспрессии под влиянием ФНО- α адгезивных молекул на эндотелиальных клетках, в результате усиливается приток фагоцитов в очаг воспаления, что крайне важно для локализации инфекции.

Помимо ФНО- α значительная роль в формировании защитных механизмов при местной инфекции принадлежит хемокинам –низкомолекулярным белкам, секретируемым различными типами клеток в очаге проникновения патогена. Все хемокины делятся на две группы: α и β. Хемокины α являются хемоаттрактантами для нейтрофилов. К этой группе хемокинов относится, в частности, ИЛ-8. Хемокины β способствуют миграции моноцитов, которые, достигнув очага инфекции, дифференцируются в тканевые макрофаги. Одним из активных β-хемокинов является МСАР (макрофаг хемоатрактант и активирующий фактор). Другие хемокины привлекают в зону инфекции иные клеточные типы ( моноциты, фибробласты.)

Существенную роль в формировании антибактериальной за­щиты играют цитокины ИЛ -1 и ИЛ -6. Их особое значение состоит в том, что они, с одной стороны, являясь эндогенными пирогенами, инициируют повышение температуры тела, а с другой ­стимулируют продукцию белков острой фазы (С-реактивный белок, белок, связывающий маннозу). При развитии инфекции повышение температуры тела имеет вполне положительное значение, так как препятствует размножению микроорганизмов и способствует формированию специфического иммунного ответа.

Благодаря усиленной продукции ИЛ-6 активированными макрофагами инициируется синтез белков острой фазы. Один из них, С-реактивный белок, взаимодействуя с фосфорилхолином бактериальной стенки, выступает и как опсонин, и как индуктор классического пути активации системы комплемента. Другой белок острофазного ответа связывает маннозу. Его структура напоминает С 1- компонент комплемента. В противоинфещионном ответе он выполняет две функции: выступает в качестве опсонина, взаимо­действуя с маннозой бактериальных стенок, и активирует проте­олитический белковый комплекс, который расщепляет компоненты С4 и С2 комплемента, с тем чтобы инициировать развитие классического пути активации системы комплемента.

Таким образом, макрофаги, столкнувшись с патогеном, инициируют целую цепь событий, направленных на подавление развития инфекции. Активность фагоцитирующих мононуклеаров проявляется не только во внутриклеточном переваривании и уничтожении микроорганизма, но и в инициации секреции набора цитокинов с различной Функциональной активностью. Все разнообразие биологического действия цитокинов (монокинов), серетируемых макрофагами, направлено на нейтрализацию и уничтожение патогена от инициации белков острой фазы, активации системы комплемента до привлечения в зону проникновения патогена дополнительных фагоцитирующих клеток.

*Роль интерферонов.* Инфицирование клеток вирусом индуцирует продукцию особой группы белков, известных как интерфероны. Два из них - ИНФ-α и ИНФ-β действуют на ранних этапах развития антивирусного ответа. Третий белок - интерферон - γИНФ продуцируется эффекторными Т-клетками после индукции адаптивного иммунного ответа. ИНФ α-синтезируется вирусинфицированными лейкоцитами. В то же время ИНФ-β продуцируется фибробластами и многими другими клеточными типами. Индуктором синтеза интерферонов является вирусная, двунитчатая Рнк. Противовирусная активность интерферонов- α и β состоит в подавлении белкового синтеза и репликации ДНК в вирусинфицированных клетках, в активации натуральных киллеров (NK), разрушающих пораженные вирусом клетки, в усилении экспрессии молекул МНС1. Эта последняя активность интерферонов имеет прямое отношение к индукции специфического иммунного ответа, так как обеспечивает повышенную генерацию антивирусных цитотоксических Т-клеток (CD8 Т-клеток).

*Натуральные киллеры.* Натуральные киллеры принимают участие в неспецифической защите против некоторых вирусных и бактериальных, внутриклеточных патогенов.

Активность NК-клеток усиливается в 20-100 раз под влиянием интерферонов-α и -β, а также ИЛ-12, продуцируемого макрофагами в ранний период развития инфекции. Этот цитокин совместно с ФНО-α, также образуемым макрофагами, обеспечивает активный синтез ИФН-γ NК-клетками. Секреция ИНФ-γ создает условия ранней защиты от некоторых инфекций до тех пор, пока в реакцию не вступят Т-клетки, продуцирующие тот же цитокин.

***Специфический иммунитет при инфекции.***

*Роль Т-клеток в антиинфекционном иммунитете.* Первый этап в развитии специфического ИО к инфекции связан с активацией Т-клеток в регионарном лимфатическом узле. Если он попадает непосредственно в кровеносное русло, то основным местом формирования иммунного ответа становится селезенка. Антиген в лимфоидной ткани захватывается специализированными АПК, с тем чтобы представить фрагменты антигена в иммуногенной форме на поверхности этих клеток. Среди постоянно циркулирующих через лимфоидную ткань Т-клеток задерживаются только те, которые имеют соответствующие по специфичности антигенраспознающие рецепторы. Таких преадаптированных клеток очень немного. Основная же масса Т-клеток выходит из конкретного лимфоидного органа и вступает в новый цикл рециркуляции. Распознавшие антиген наивные CD4 Т-клетки дифференцируются в эффекторы одного из двух классов - либо в Тн2, либо в Тн1.

В опытах *iп vitrо* было показано, что CD4 Т-клетки, стимулированные ИЛ-12 и ИНФγ, развиваются в CD4 Т-клетки воспаления (Тнl). При этом ИНФ-γ подавляет пролиферацию Тн2.. Для внутриклеточных патогенов (вирусов, некоторых бактерий) подключение к ответу Тнl-клеток обеспечивает активацию макрофагов и, как следствие, - разрушение внутриклеточного патогена. Источником ИЛ-12 и ИНФ-γ являются макрофаги и натуральные киллеры - участники неспецифической формы защиты. Таким образом, данные типы клеток как бы передают эстафету от неспецифической защиты к специфической и определяют преемственность между ними.

В условиях, когда наивные CD4 Т-клетки получают костимулирующий сигнал от ИЛ-4, развитие направляется в сторону Тн2. Созревающие и зрелые клетки Тн2 продуцируют цитокины ИЛ-4 и ИЛ-5. Первый из них подавляет дифференцировку Т-клеток воспаления (Тнl), в результате доминирует формирование гуморального иммунного ответа.

Процесс коммитирования в ту или иную сторону развития наивных CD4 Т-клеток зависит также от плотности антигена на АПК. При внутриклеточной локализации патогена экспрессия его антигенных фрагментов в комплексе с МНС-II выражена сильнее, чем в ситуации, когда основным местом пребывания патогена является внеклеточная среда. Эти различия определяют доминантное включение в ответ либо Тн1, либо Тн2. При высокой плотности антигена на АПК дифференцировка наивных CD4 Т-клеток смещается в сторону образования CD4 Т-клеток воспаления. Напротив, при низкой плотности антигена формируются в основном хелперные Тн2.

Процесс созревания и миграции ЦТЛ в зону проникновения вируса аналогичен тому, который известен для CD4 Т-клеток.

*В-клетки в антиинфекционном иммунитете*. Клоны В-клеток, специфичные к белковым антигенам, не могут вступить в ответную реакцию созревания и продукции антител на данный антиген до тех пор, пока не произойдет их взаимодействие с соответствующими по специфичности зрелыми хелперными CD4 Т-клетками. Функциональному созреванию В-клеток предшествует дифференцировка наивных Т-клеток. Патоген, проникший в организм, усиливает миграционные процессы. В условиях антигенной стимуляции мигрирующие В-клетки проникают в лимфоидный орган (селезенку, лимфатические узлы и др.. Встреча наивных В-клеток с Тн2-клетками происходит на пути В-клеток в первичный фолликул, т.е. в Т-зоне или в пограничных районах между Т-зоной и фолликулами. Именно здесь В-клетки распознают антиген и, получив стимул от хелперных Т-клеток, осуществляют накопление антигенспецифического клона. Некоторые В-клетки после дозревания до плазмоцитов начинают синтез антител здесь же, в месте встречи с Т-клетками. Другие перемещаются в первичный фолликул, где пролиферируют, образуя центры размножения, и подвергаются отбору на аффинность. После дифференцировки до плазмоцитов начинается активный синтез высокоаффинных антител заданной специфичности.

Благодаря совместной работе Т- и В-клеток при первичной инфекции формируется специфический иммунный ответ, который не только блокирует первичное заражение, но и является залогом протективного иммунитета в будущем, при реинфицировании.

*Иммунологическая память.* Иммунологическая память – это способность иммунной системы отвечать более быстро и эффективно на антиген, с которым был предварительный контакт организма. Такая память обеспечивается предсуществующими антигенспецифическими клонами как В-, так и Т-клеток, прошедших первичную адаптацию к определенному антигену.

В-клеточная память. Общая характеристика В-клеток при вторичном ответе, которая определяет В-клеточную память, включает следующие показатели:

1. Количество специфических В-клеток, вступающих во вторичный ответ, увеличено на порядок по сравнению с их количеством при первичном ответе.

2. Сокращается латентный период и максимум в продукции антител достигается раньше. Для разных антигенов эти показатели варьируют, однако в среднем время латентного периода и достижения пика антител при вторичном ответе уменьшается на 2-4 дня.

3. При первичном ответе доминирует продукция IgM. Вторичный ответ характеризуется преимущественной продукцией IgG.

4. Повышается аффинность антител.

Т-клеточная память. Быстрота и напряженность вторичного ответа связаны не только с активностью В-клеток памяти, но и с функциональной подготовленностью Т-клеток - наличием Т-клеток памяти.

Т-клетки памяти отличаются от наивных Т-клеток изменением экспрессии функционально значимых рецепторов клеточной поверхности. Особое значение имеют различия по L-селектину, CD44 и CD45RO. Первые два белка участвуют в хоминге Т-клеток в лимфоидные органы и очаги проникновения патогена. В то же время CD45RO выступает в качестве передатчика сигнала внутрь клетки при формировании антигенраспознающего комплекса.

*Роль антигена в поддержании иммунологической памяти.* Успешно развившийся специфический иммунитет как заключительный этап антиинфекционной защиты разрешает, наконец, конфликт между патогеном и организмом в пользу последнего. Выздоровевший организм характеризуется отсутствием легко выявляемых эффекторных АГ-специфических клеток и антител и наличием клеток памяти. Однако все эти факты еще не свидетельствуют о полном освобождении от антигенов, которыми обладал возбудитель. При работе с мечеными высокомолекулярными антигенами метка была обнаружена на поверхности фолликулярных дендритных клеток через несколько месяцев после иммунизации. Возможно, некоторые антигены того или иного возбудителя могут сохраняться в виде иммунных комплексов на дендритных клетках. Не исключена вероятность длительной персистенции незначительных количеств вирусов или бактериальных клеток, которым удалось «скрыться» от иммунной элиминации. Примером может служить вирус простого герпеса, длительно пребывающий в нервной ткани. Если возбудители действительно ведут себя именно так, то клонам наивных Т-клеток, покидающих тимус, постоянно предоставляется материал для распознавания и дифференцировки в армированные клоноспецифические Т-клетки. Это и создает пул постоянно присутствующих подготовленных эффекторов для ответной реакции на повторное проникновение патогена.

**Вопросы для самоконтроля**

* 1. Приведите примеры наиболее распространенных инфекционных вирусных и бактериальных заболеваний. Какие микроорганизмы вызывают эти инфекции?
  2. Какие факторы защиты функционируют на ранних этапах инфекционного процесса?
  3. Какова роль макрофагов в противоинфекционном иммунитете?
  4. Какой из механизмов активации системы комплемента функционирует как фактор неспецифической резистентности? В чем его особенности?
  5. Каким образом НК-клетки отличают собственные интактные соматические клетки от таких же клеток, но инфицированных вирусом?
  6. В чем заключаются различия между первичным и вторичным ИО?
  7. Каковы основные последствия индукции специфического ИО?
  8. В чем заключается участие Т-клетки в антиинфекционном иммунитете?
  9. Какова роль В-клеток в антиинфекционном иммунитете?
  10. Какие клетки участвуют в формировании иммунологической памяти?
  11. Каков механизм формирования иммунологической памяти в организме человека?