

Иммунитет и аллергия при туберкулезе

д.м.н., профессор Баласанянц Гоар Сисаковна

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



ОГЛАВЛЕНИЕ

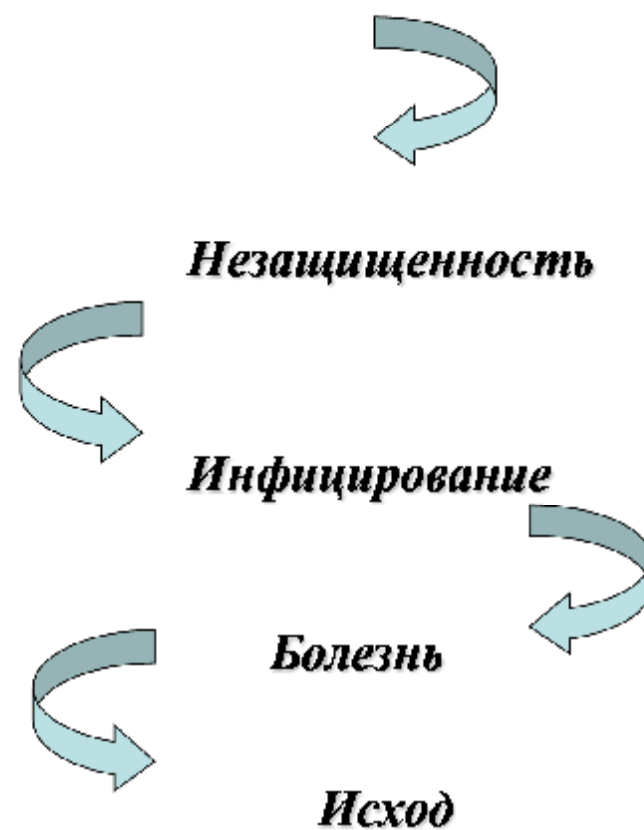
- Иммунологические основы туберкулезного поражения- гранулема
- Иммунные механизмы развития инфицирования и заболевания
- Патоморфоз туберкулеза
- Понятие иммунной системы. Основные функции иммунной системы
- Врожденный и приобретенный иммунитет
- Клеточный и гуморальный иммунитет- изменения при туберкулезе
- Основы воспаления. Туберкулезное воспаление
- Антимикробные пептиды во фтизиатрии



- ž Туберкулез - хроническая бактериальная инфекция, вызываемая микобактериями туберкулеза, характеризующаяся развитием клеточно-опосредованной гиперчувствительности и формированием гранул в пораженных тканях.**
- ž Болезнь, как правило, локализуется в легких, однако в процесс могут вовлекаться и другие органы.**
- ž Туберкулезу свойственно многообразие клинических и патоморфологических проявлений.**
- ž При отсутствии эффективного лечения обычно наблюдается постепенное прогрессирование болезни, которое в большинстве случаев приводит к смертельному исходу.**



Туберкулез





Стратегия адаптации микобактерии туберкулеза (МБТ)

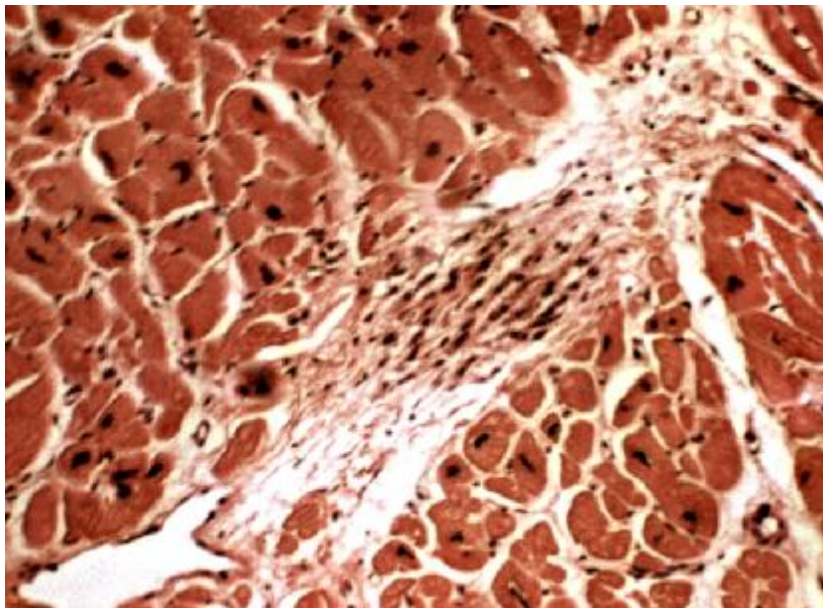
- **Внутриклеточное паразитирование МБТ** – обеспечивает эффективное убежище от эффекторов врожденного и приобретенного иммунитета, антибактериальных средств
 - Способность МБТ изменять под себя условия среды обитания (рН, электролитный состав, уровень восстанавливающих агентов и др.)
 - Способность МБТ к адаптивному мутагенезу
 - Способность МБТ подавлять активность клеточных эффекторов врожденного и приобретенного иммунитета



ОСНОВОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ЯВЛЯЕТСЯ ГРАНУЛЕМА

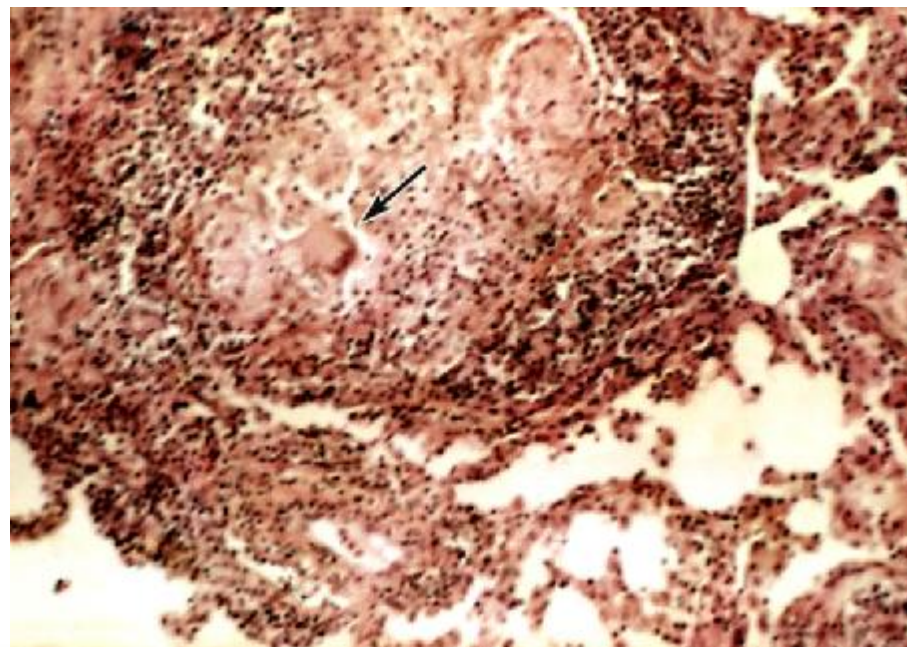
- Морфогенез гранулёмы складывается из 4 стадий:
- 1) накопление в очаге повреждения ткани юных моноцитарных [фагоцитов](#);
- 2) созревание этих клеток в [макрофаги](#) и образование макрофагальной гранулёмы;
- 3) созревание и трансформация моноцитарных [фагоцитов](#) и макрофагов в эпителиоидные клетки и образование эпителиоидной клеточной гранулёмы;
- 4) слияние эпителиоидных клеток (или макрофагов) и образование гигантских клеток (клеток инородных тел, или клеток Лангханса¹ и эпителиоидноклеточной или гигантоклеточной гранулёмы.
- Гигантские клетки характеризуются значительным полиморфизмом: от 2—3-ядерных до гигантских симпластов, содержащих 100 ядер и более. В гигантских клетках инородных тел ядра располагаются в цитоплазме равномерно, в клетках Лангханса — преимущественно по периферии. Диаметр гранулём, как правило, не превышает 1—2 мм; чаще они обнаруживаются лишь под микроскопом. Исходом гранулёмы является склероз.
- Таким образом, руководствуясь морфологическими признаками, следует различать три вида гранулём:
- 1) макрофагальная гранулёма (простая гранулёма, или фагоцитом);
- 2) эпителиоидно-клеточная гранулёма (эпителиоидоцитом);
- 3) гигантоклеточная гранулёма.

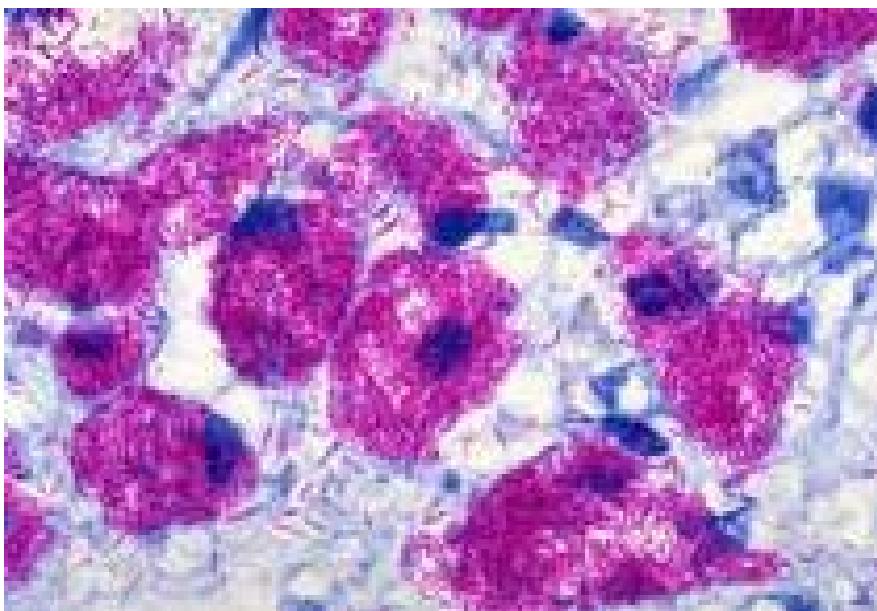




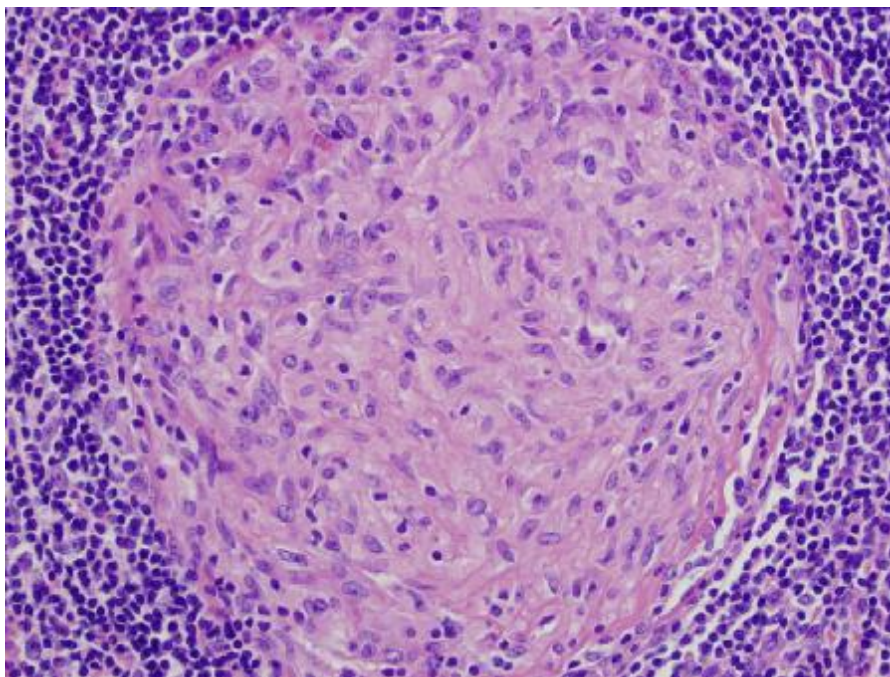
Микропрепарат миокарда при ревматизме: среди гипертрофированных мышечных волокон располагается крупная ревматическая гранулема.

Микропрепарат легкого при туберкулезе: видна туберкулезная гранулема, образованная лимфоидными, эпителиоидными и гигантскими многоядерными клетками Лангханса; одна из гигантских клеток указана стрелкой.





ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ГРАНУЛЕМА



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Механизмы развития и патоморфология туберкулеза

- ✎ Микобактерии туберкулеза, проникшие в дыхательные пути вместе с каплями мокроты, слизи, слюны, с частицами пыли, могут выводиться из бронхов, не вступая в реакцию с фагоцитами, при помощи неспецифических факторов защиты верхних дыхательных путей: кашля, чихания, мукоцилиарного клиренса и сурфактанта.
- ✎ Если происходит взаимодействие МБТ с альвеолярными макрофагами, то в этом случае микобактерии распознаются как инородные тела и фагоцитируются.
- ✎ Макрофаги фиксируют МБТ на клеточной мембране, затем инвагинируют их в клетку с образованием фагосомы. Фагосома, сливаясь с лизосомой образует фаголизосому, в которой происходит разрушение микобактерий с помощью ферментов.

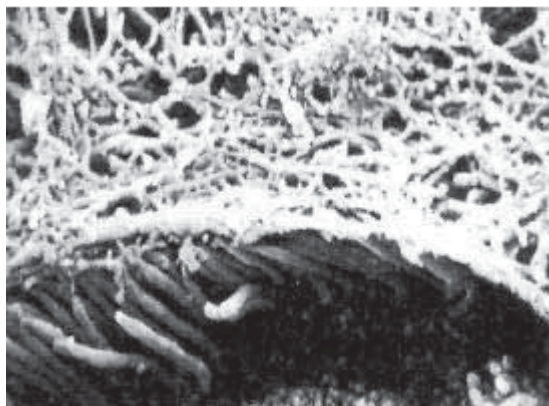
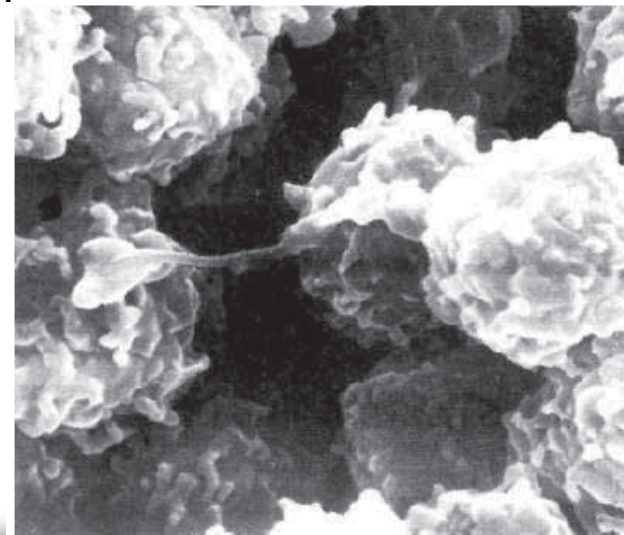


Рис. 3.1. Поверхность эпителиальной выстилки слизистой оболочки трахеи в норме. Электронограмма. х 16 400.

Рис. 3.3. Альвеолярные макрофаги.



- Ж Функциональная активность макрофагов зависит от состояния макроорганизма, возраста, состояния нервной и эндокринной систем, возраста, наследственности и от вирулентности МБТ. Попадая в макрофаг, микобактерии могут сохранять жизнеспособность и даже размножаться. В результате макрофаг разрушается и микобактерии оказываются вне клеток.
- Ж Под воздействием ферментов микобактерий, а также ферментов, высвобождающихся при разрушении макрофагов, происходит тканевая альтерация различной степени выраженности. Затем запускаются следующие компоненты воспаления: экссудация, не имеющая признаков специфичности, и пролиферация, особенностью которой является формирование туберкулезного бугорка - иммунной гранулемы. Формирование бугорка происходит на фоне гиперчувствительности замедленного типа - клеточноопосредованной иммунной реакции.



Рис. 3.5. Т-лимфоциты.

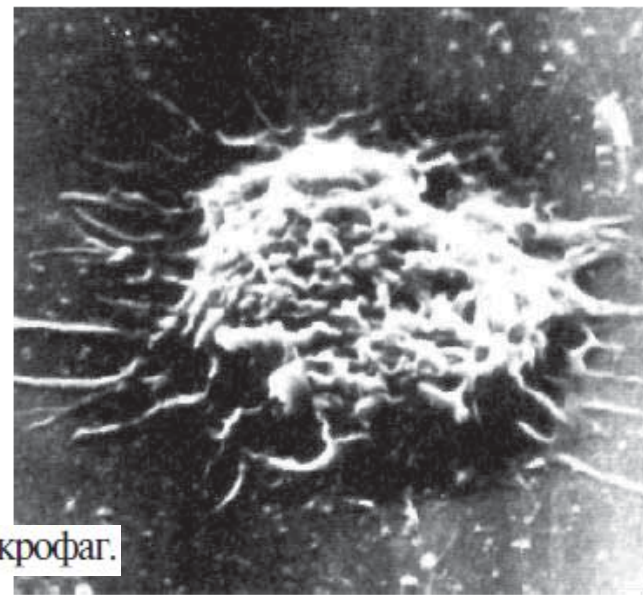
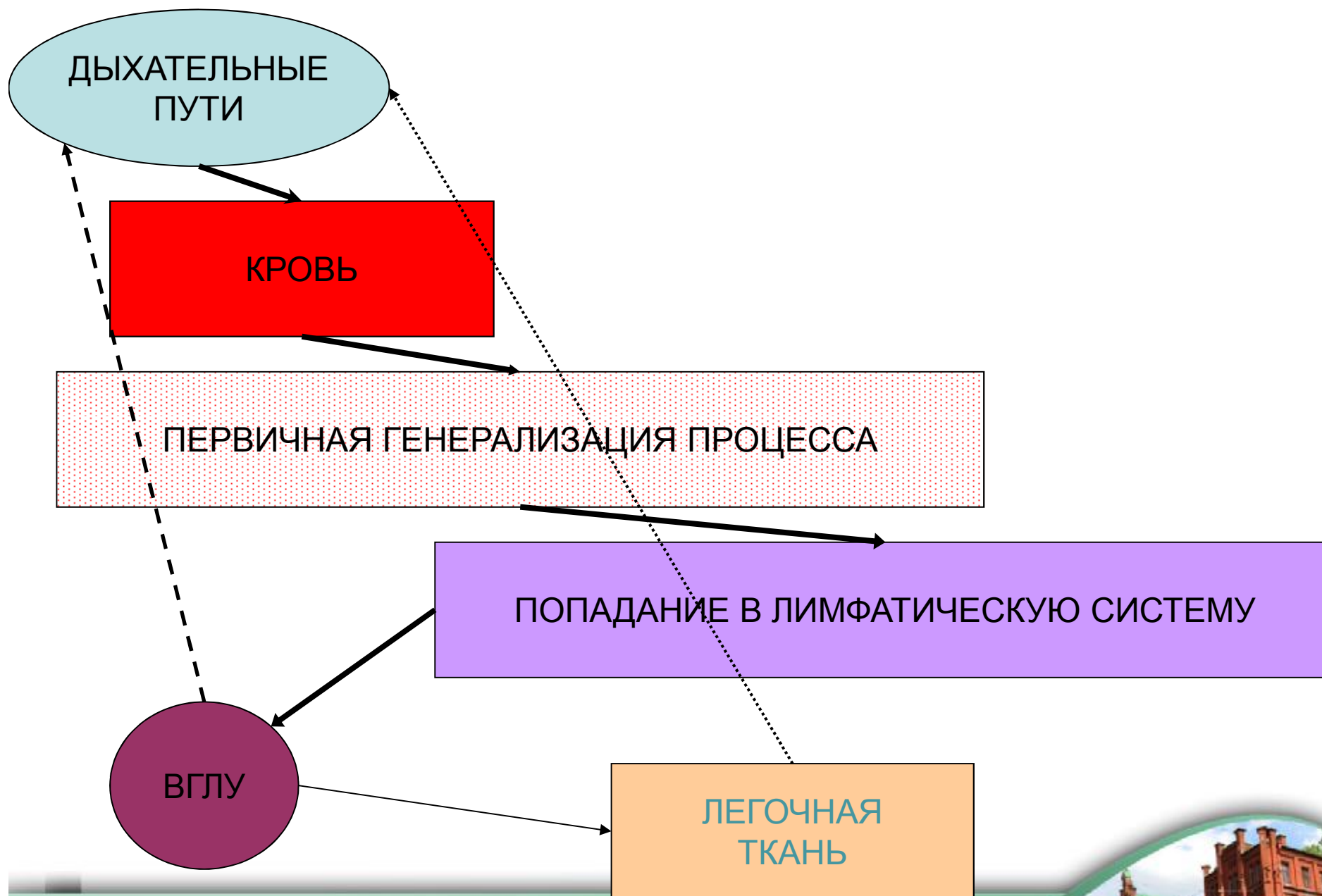


Рис. 3.6. Активированный макрофаг.





ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Приобретенный иммунитет и аллергия при туберкулезе

- ✎ Различают иммунитет, приобретенный естественным путем, в результате заражения вирулентными микобактериями и иммунитет, приобретенный искусственно, с помощью вакцинации БЦЖ.
- ✎ В основе приобретенного иммунитета лежит специфическая сенсibilизация иммунокомпетентных клеток - Т-лимфоцитов. Сенсibilизированные Т-лимфоциты выделяют гуморальный фактор, который повышает способность макрофагов поглощать микобактерии и переваривать их, а также ускоряет трансформацию этих клеток в эпителиоидные.
- ✎ Вторым важным результатом иммунологической перестройки организма после инфицирования микобактериями является развитие специфической аллергии. В отличие от приобретенного иммунитета, который достигает высокого уровня лишь по завершении перестройки, аллергия обнаруживается уже на 4-5 неделе после заражения и обуславливает своеобразный иммунобиологический фон



- Реакция активации макрофагов сводится к приобретению макрофагами способности убивать и разрушать микобактерий, то есть к развитию [клеточного иммунитета](#) . Обе реакции способны затормозить размножение микобактерий. Тем не менее от соотношения между ними зависит форма развития туберкулезной инфекции.
- С развитием иммунитета и накоплением в первичном очаге большого количества активированных макрофагов формируется туберкулезная [гранулема](#) . Гранулемы состоят из лимфоцитов и активированных макрофагов, то есть [эпителиоидных](#) и [гигантских клеток](#) . Сначала реакция повреждения ткани представляет собой единственный заслон для размножения микобактерий. Запускаемая различными компонентами самих микобактерий, эта реакция сопровождается не только разрушением макрофагов, но и развитием в центре [гранулемы казеозного некроза](#) . При этом возбудитель может сохранить жизнеспособность, но из-за низкого pH, недостатка кислорода и других необходимых веществ его размножение подавляется. С этого момента некоторые гранулемы подвергаются [фиброзу](#) и обызвествлению, в то время как другие прогрессируют.
- Далее ведущую роль приобретает реакция активации макрофагов. У большинства инфицированных постепенно развивается [клеточный иммунитет](#) : альвеолярные макрофаги представляют бактериальные антигены Т-лимфоцитам, и те начинают вырабатывать [интерферон гамма](#) и другие [цитокины](#) , активирующие [макрофаги](#) . Активированные макрофаги скапливаются вокруг центральной части гранулемы и уничтожают высвобождающихся оттуда микобактерий, не вызывая дальнейшего разрушения тканей. Некротические массы в центре гранулемы внешне напоминают творог, отсюда и название - [казеозный некроз](#) (лат. caseus - сыр). Даже в случае заживления гранулемы микобактерии, находящиеся в некротических массах или в цитоплазме макрофагов, могут годами (и даже на протяжении всей жизни человека) оставаться жизнеспособными. Такие "зажившие" очаги в легочной паренхиме и прикорневых лимфоузлах могут в дальнейшем подвергаться обызвествлению



• ПЕРВИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРОЦЕСС

Специфическое воспаление

Параспецифические реакции

Параспецифические реакции при туберкулезе впервые отметили патологоанатомы, которые характеризовали их как «маски» первичного туберкулеза. В зависимости от локализации параспецифических изменений были выделены сердечно-сосудистая, эндокринная, нервно-дистрофическая, суставная, желудочно-кишечная «маски» заболевания.

• ВТОРИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРОЦЕСС

Эндогенная реактивация

Суперинфекция



Первичное инфицирование микобактериями туберкулеза

- **Поскольку возбудители туберкулеза не выделяют экзотоксин, а возможности для их фагоцитоза на этом этапе весьма ограничены, присутствие в тканях небольшого числа микобактерий обычно проявляется не сразу.**
- **Микобактерии находятся внеклеточно, медленно размножаются, а окружающая их ткань сохраняет нормальную структуру.**
- **Такое состояние определяется как *латентный микробизм*, при котором макроорганизм проявляет толерантность к МБТ.**



Первичное инфицирование микобактериями туберкулеза

- **В месте расположения микобактериальной популяции возникает неспецифическая защитная реакция — фагоцитоз.**
- **Первыми фагоцитирующими МБТ клетками являются полинуклеарные лейкоциты, однако их бактерицидный потенциал недостаточен, и они погибают.**
- **Вслед за полинуклеарами с МБТ взаимодействуют макрофаги.** ➡
- **Первая фаза - фиксация МБТ на клеточной мембране макрофага специальными рецепторами.**
- **Вторая фаза - поглощение МБТ. Участок плазмолеммы макрофага погружается в цитоплазму и образуется фагосома, содержащая МБТ.**
- **Третья фаза - формирование фаголизосомы, когда протеолитические лизосомальные ферменты могут оказывать расщепляющее действие на поглощенные МБТ и разрушать их.**



Первичное инфицирование микобактериями туберкулеза

- **В большинстве случаев первичный контакт МБТ и макрофага происходит на фоне дисфункции лизосом фагоцитирующей клетки.**
- **Макрофаг становится контейнером для возбудителя туберкулеза. Внутриклеточно расположенные МБТ растут, размножаются и инициируют образование веществ, повреждающих клетку-хозяина.**
- **Макрофаг постепенно погибает, и микобактерии вновь попадают в межклеточное пространство - это незавершенный фагоцитоз.**
- **Исход первичного инфицирования зависит от способности организма активировать макрофаги и создавать условия для завершеного фагоцитоза.**
- **В активации макрофагов и повышении устойчивости организма к действию МБТ ведущая роль принадлежит приобретенному клеточному иммунитету.**



Первичное инфицирование микобактериями туберкулеза

- **Активированные макрофаги усиленно генерируют весьма агрессивные формы кислорода и перекись водорода, образуется оксид азота (NO), чем обуславливается выраженный антимикобактериальный эффект.**
- **Способность микобактерий препятствовать образованию фаголизосомы ослабевает.**
- **Завершающая стадия фагоцитоза, направленная на переваривание возбудителя, протекает благополучно, и МБТ разрушается под действием лизосомальных ферментов.**
- **При адекватном развитии иммунного ответа каждое последующее поколение макрофагов, вступающее во взаимодействие с туберкулезным возбудителем, становится все более иммунокомпетентным.**



Первичное инфицирование микобактериями туберкулеза

- **При первичном инфицировании МБТ становление иммунитета происходит одновременно с медленным размножением микобактерий и развитием локальных воспалительных изменений.**
- **Повышение ферментативной активности макрофагов и лимфоцитов приводит к синтезу веществ, способствующих повышению сосудистой проницаемости и развитию воспалительной реакции.**
- **У клеток появляется повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ) к антигенам МБТ.**
- **В месте локализации туберкулезного возбудителя возникает специфическая клеточная реакция, способная ограничить распространение микобактерий.**



**Основная функция иммунной системы – контроль
за качественным постоянством генетически
детерминированного клеточного и гуморального
состава организма**

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

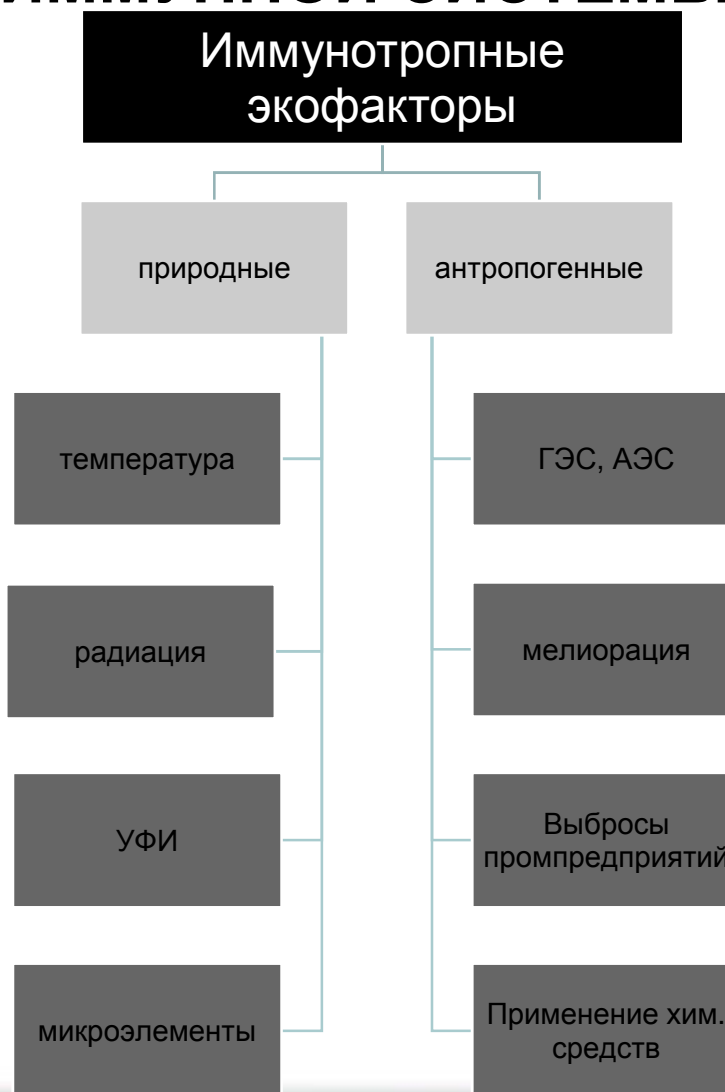


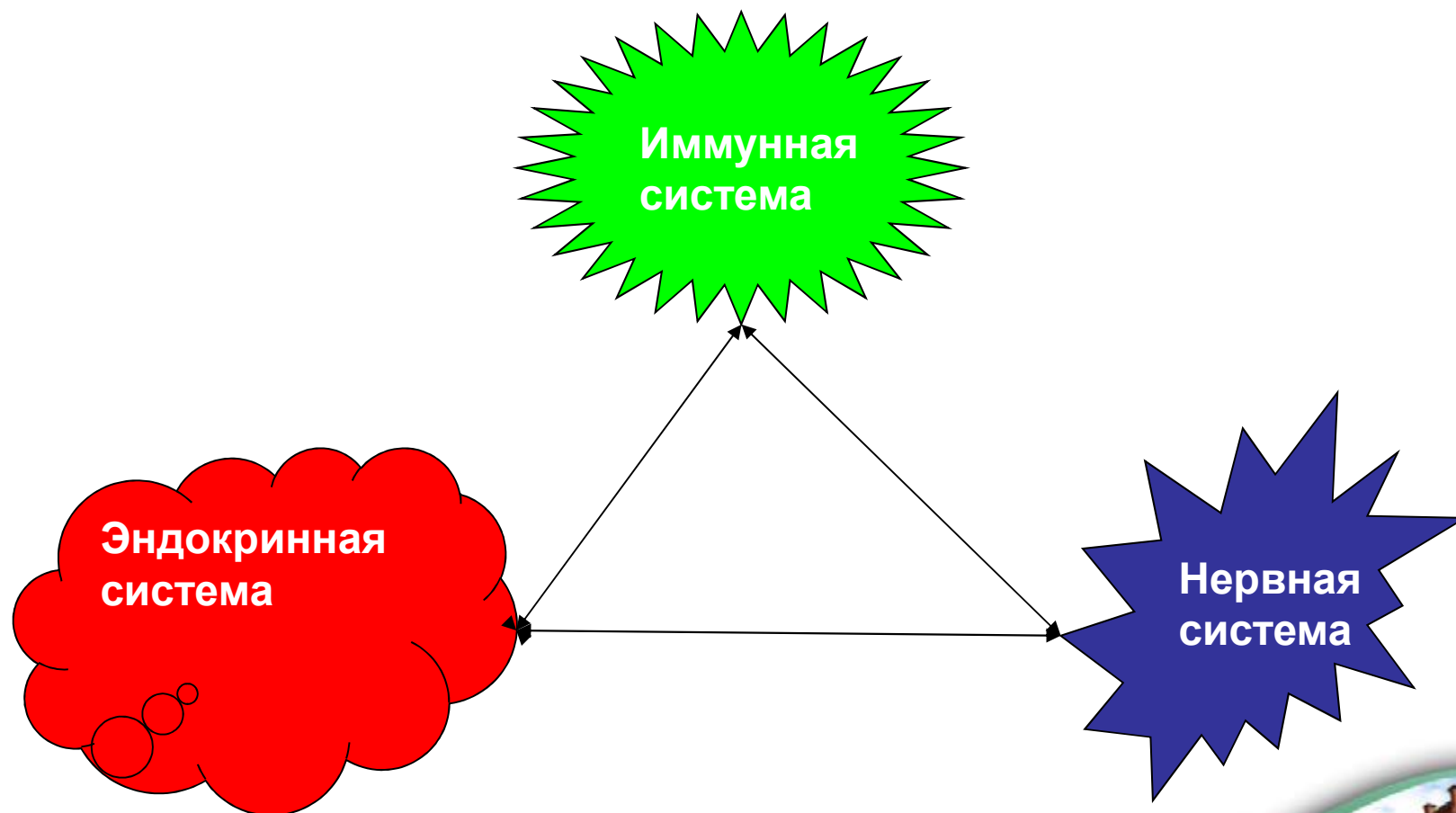
ИММУННАЯ СИСТЕМА ОБЕСПЕЧИВАЕТ

- Защиту организма от внедрения чужеродных клеток и возникших в организме модифицированных клеток
- Уничтожение старых, дефектных и поврежденных собственных клеток
- Нейтрализацию с последующей элиминацией всех генетически чужеродных высокомолекулярных веществ биологического происхождения



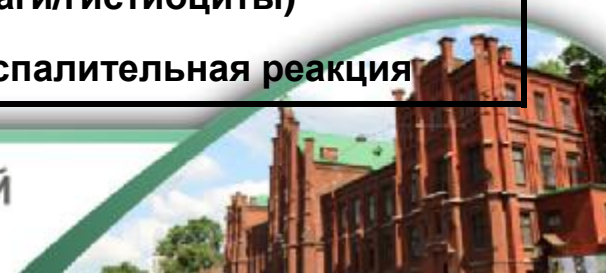
ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА





ПРИНЦИП ЭШЕЛОНИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ЗАЩИТЫ

<i>Уровень действия</i>	<i>Механизмы</i>
Эпителиальные покровы:	
кожа	<p>Механический барьер</p> <p>Механическое самоочищение: шелушение</p> <p>Химическое очищение: жирные кислоты (секрет сальных желез), молочная кислота, NaCl (пот), катионные пептиды</p>
слизистые оболочки	<p>Антиадгезивные факторы: IgA-антитела, продукты секретов</p> <p>Механическое самоочищение: вымывание, мукоцилиарный транспорт, перистальтика, чихание, кашель, отслойка эпителия</p> <p>Биоцидные и биостатические факторы секретов: лизоцим, пероксидаза, лактоферрин, кислоты (ЖС, ВС), желчные кислоты</p> <p>Макрофаги эпителия (респираторный тракт)</p> <p>Нормальная микрофлора</p>
Субэпителиальная ткань	<p>Резидентные факторы: тканевая жидкость (ф-ры плазмы, клетки (тучные клетки, макрофаги/гистиоциты)</p> <p>Мобилизуемые факторы: воспалительная реакция</p>



ПРИНЦИП ЭШЕЛОНИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ЗАЩИТЫ (ПРОДОЛ.)

<i>Уровень действия</i>	<i>Механизмы</i>
Лимфоидный барьер	Резидентные факторы: лимфа, макрофаги лимфоузлов Мобилизируемые факторы: воспалительная реакция
Кровь	Факторы плазмы: комплемент, антитела, белки острой фазы, бета-лизины, лизоцим, коллектины и др. Макрофаги ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенка, легкие, костный мозг)
Внутренние органы	Резидентные факторы: тканевая жидкость (ф-ры плазмы, клетки (тучные клетки, макрофаги/гистиоциты) Мобилизируемые факторы: воспалительная реакция



Основные клетки, задействованные в иммунном ответе при туберкулезе

- **Основные клетки:** лимфоциты
- **Вспомогательные клетки:** детритные, клетки, моноциты/макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, базофилы, естественные киллеры
- **«Непрофессиональные» клетки:** эпителиоциты, эндотелиоциты, клетки стромы лимфоидной ткани
- Эритроциты, тромбоциты



Иммунная система



Иммунитет



Иммунитет



ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

В зависимости от условий формирования:

- Естественно приобретенный (послеинфекционный)
- Искусственно приобретенный (послепрививочный)

В зависимости от механизма наступления:

- Активно приобретенный (инфекция или вакцинация)
- Пассивно приобретенный иммунитет (плацентарный механизм)
- Адаптивный иммунитет (передача иммунных клеток)



ИММУНОДЕФИЦИТ – врожденное или приобретенное нарушение иммунного ответа, проявляющееся, в частности, потерей способности к защите от инфекций и опухолевых заболеваний

Первичные (первично страдает иммунная система):

- *Врожденные*
- *Приобретенные* (ВИЧ, ЭБВИ, ВГ-6-8)

Вторичные (иммунная система страдает вторично):

- *Врожденные*
 - ферментопатии
 - гормонопатии
- *Приобретенные*
 - физиологические (новорожденность, пубертатный период, беременность и лактация, старение, биоритмические)
 - экологические (сезонные, токсические, радиационные)
 - патологические (инфекционно-паразитарные, вакцинальные, дисбактериозные, неинфекционные, дистрессовые, метаболические дефекты, медикаментозные)



ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Клеточный
(клеточно-
опосредованный)
ГЗТ

Гуморальный
Продукция
специфических
антител

Иммунологическая
память

Иммунологическая
Толерантность
(«неотвечаемость «на
собственные агенты»)

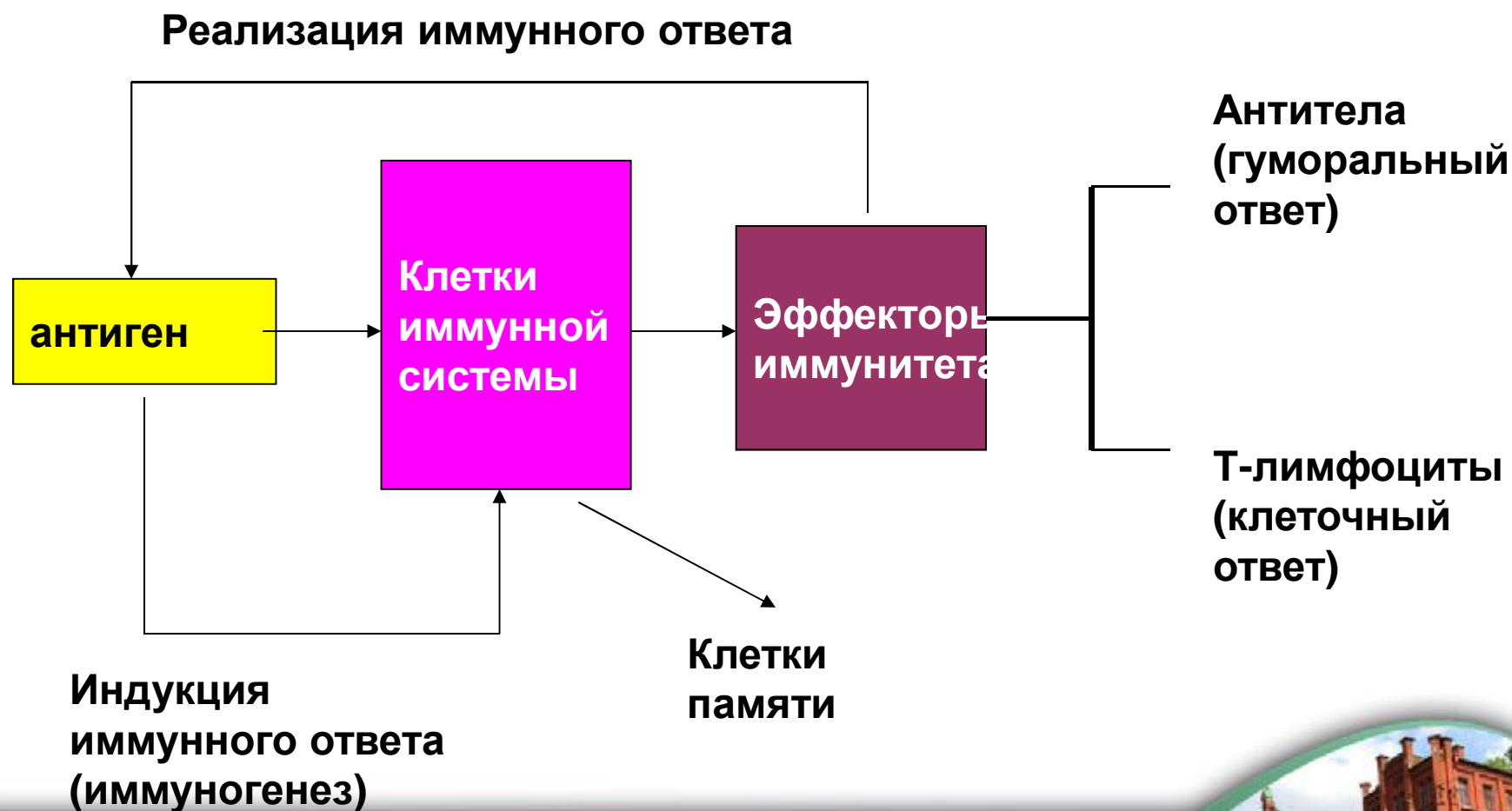


ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Гиперчувствительность	Сущность	Ведущие иммунологические компоненты	Болезни
I типа	Немедленная аллергия, анафилаксия	IgE	Аллергический ринит, БА, укусы насекомых, пищевая аллергия
II типа	Цитолитическая атака	IgM IgG	Переливание несовместимой крови, гемолитическая болезнь новорожденных Аутоиммунногемолитическая анемия, аутоиммунный цитолиз
III типа	Иммунокомплексная патология	ИК (а/г + а/т)	Сывороточная болезнь. СКВ, ревматоидный артрит, постстрептококковый гломерулонефрит
IV типа	ГЗТ	Сенсибилизированные Т-лимфоциты	Гранулематозные заболевания, хронические инфекции



ОСНОВНЫЕ БЛОКИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОТВЕТА



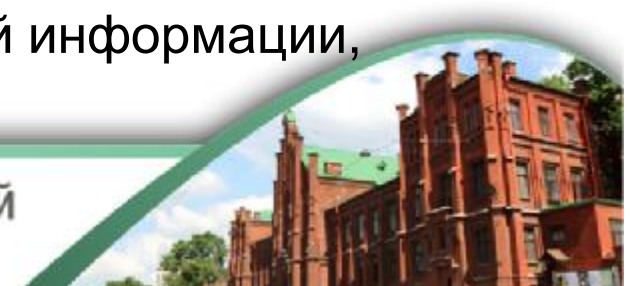


До середины 90-х гг. XX в. существовало понятие для обозначения чужеродных агентов — антигены. В настоящее время существуют 2 типа агентов:

1) образы (**молекулярные паттерны**) патогенности:

- общие молекулы, характерные для целых групп патогенных микроорганизмов и жизненно необходимые для их выживания,
- общие молекулы, образующиеся при повреждении собственных клеток.

2) антигены - продукты генетической чужеродной информации, распознаваемые индивидуально



ИММУНИТЕТ

КЛЕТОЧНЫЙ

ГУМОРАЛЬНЫЙ

Т-лимфоциты

- CD3+
- CD4+
- CD8+

Натуральные киллеры (CD16+)

В-лимфоциты

- CD19,20,21,22

Система фагоцитов

- Нейтрофилы
- Макрофаги(моноциты)

Иммуноглобулины (антитела)

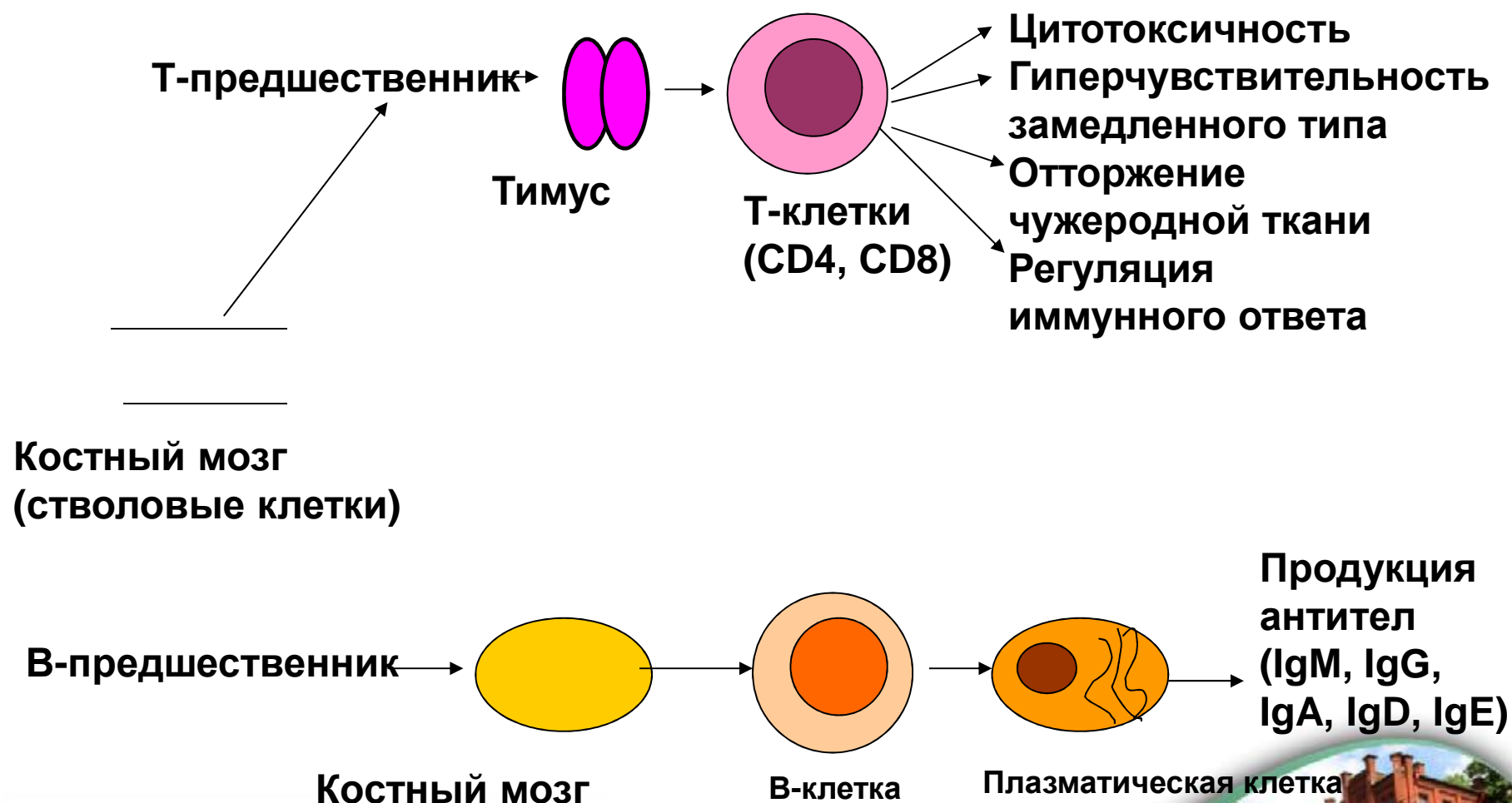
- IgM
- Ig G
- IgA
- Ig E
- IgD

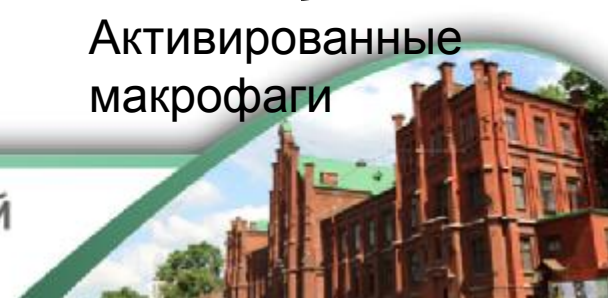
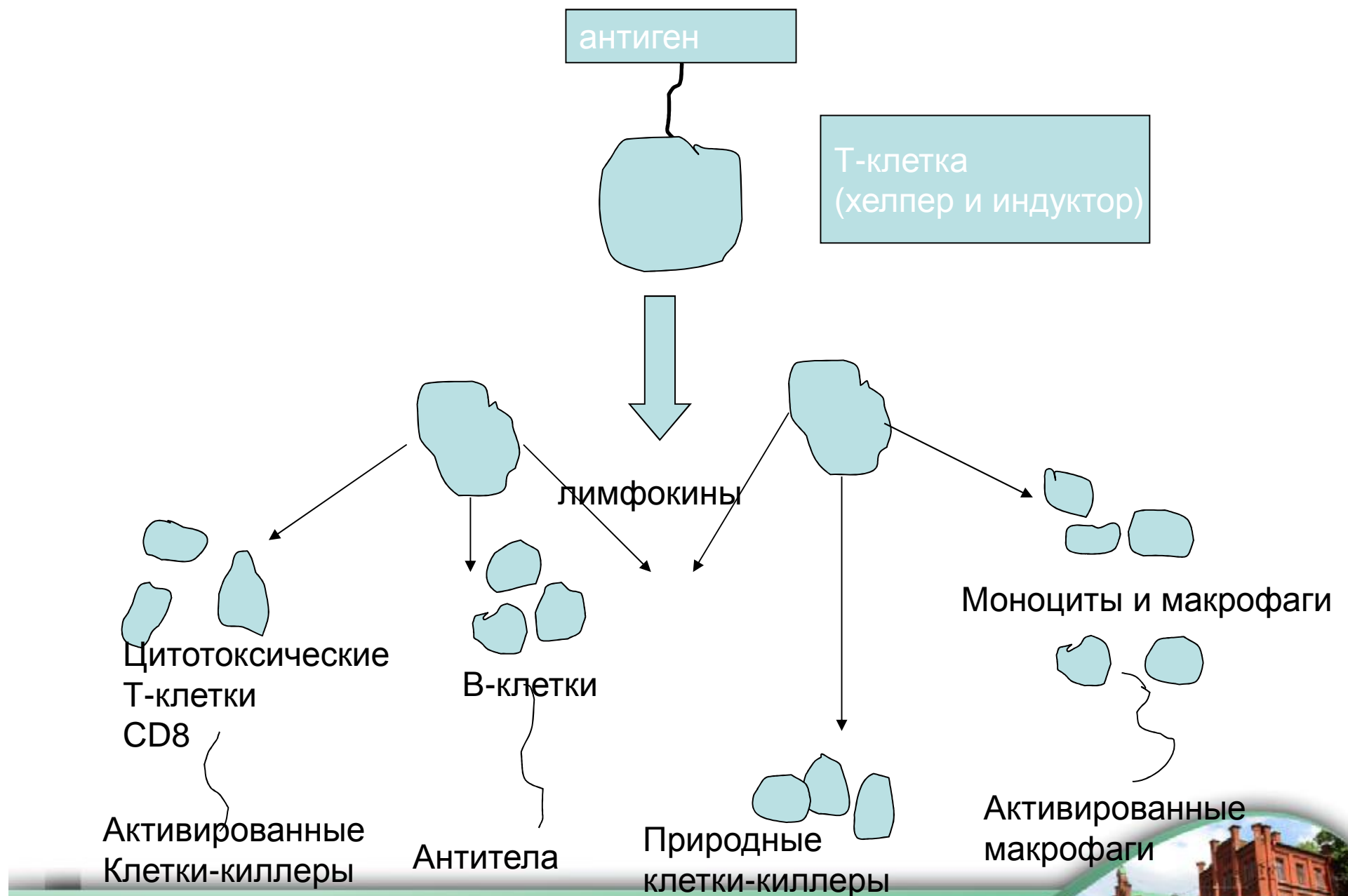
ЦИК

Цитокины (до 18)

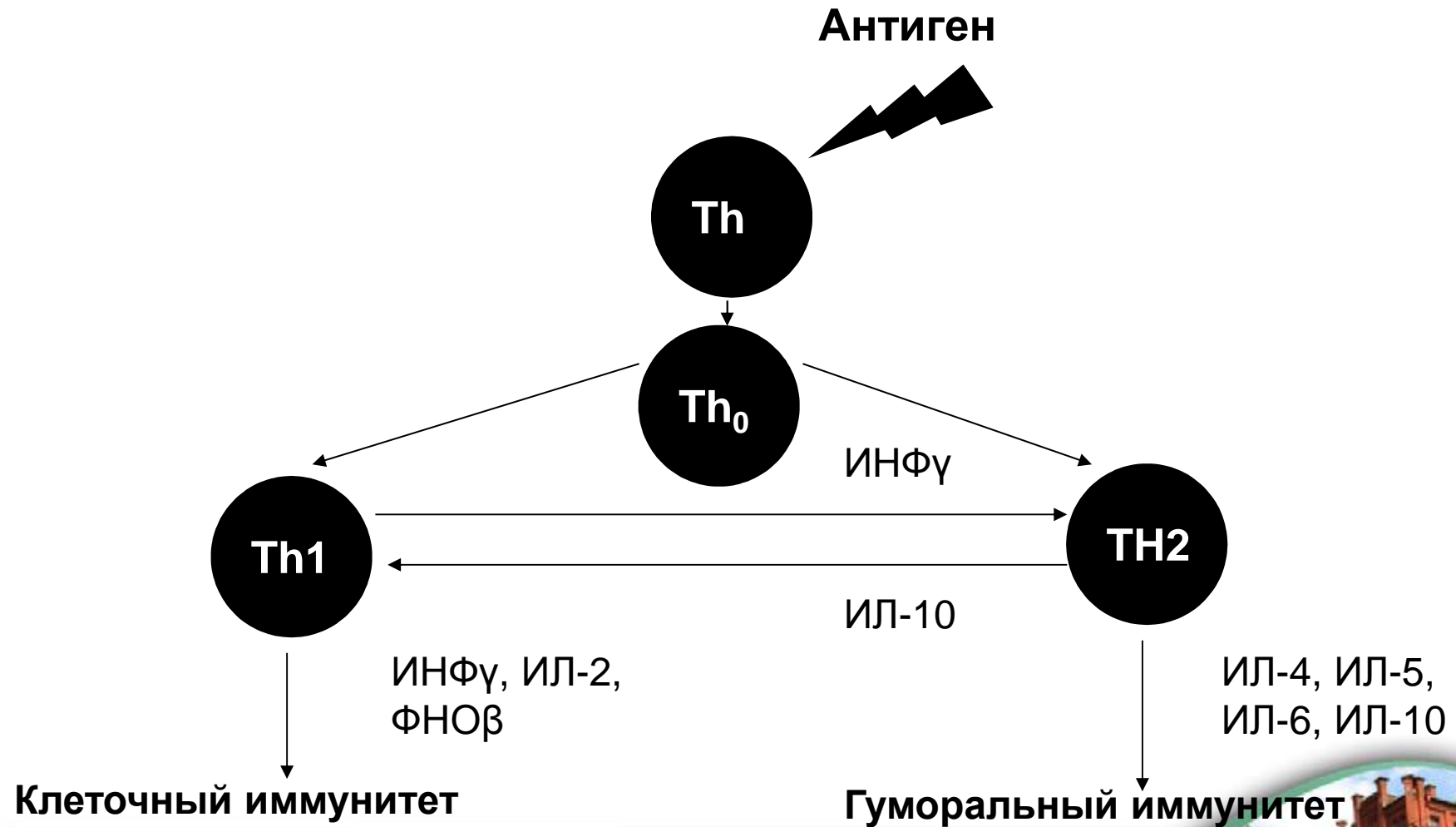


ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ЛИМФОЦИТОВ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ ОРГАНАХ ИММУНОГЕНЕЗА





ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ОСНОВНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-ХЕЛПЕРОВ



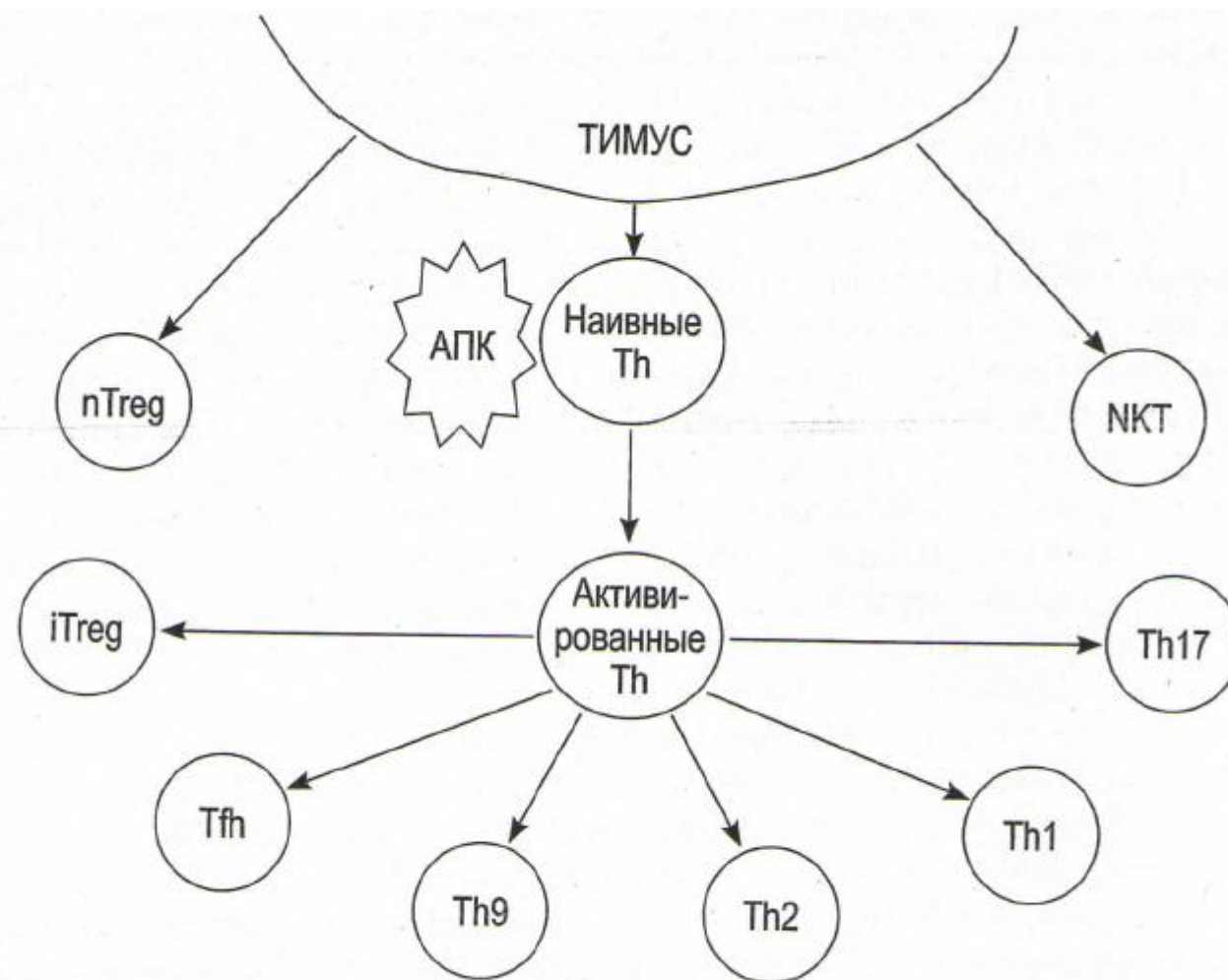


Рисунок. 2. Схема развития субпопуляций Т-хелперов после распознавания антигенных пептидов



ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Класс	Доля от всех Ig %	½ период жизни (дн)	Основные свойства
Ig G 1,2,3,4	80	23	Проходят через плаценту. Доминируют при вторичном ИО. Нейтрализуют токсины и вирусы
IgM	6	5	Доминируют при первичном ИО. Активируют комплемент. Находятся во внутрисосудистом русле
IgA 1,2	13	6	Сывороточные и секреторные. Доминируют в секретах. Нейтрализуют вирусы. Препятствуют адгезии бактерий и вирусов
IgE	0.002	3	Опосредуют ГНТ, участвуют в анафилактических реакциях. Участвуют в противопаразитарном иммунитете.
IgD	0.2	3	В-клеточные рецепторы (принимают участие в дифференцировке В-лимфоцитов)



СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

- ✓ это комплекс белков, взаимодействие которых опосредует различные биологические эффекты: лизис клеток, привлечение лейкоцитов в очаг инфекции или воспаления (хемотаксис), облегчение фагоцитоза (опсонизация), стимуляция воспаления и реакций ГНТ (анафилатоксины).

Синтезируются гепатоцитами и мононуклеарами

Важнейший защитный эффект- разрушение патогенных бактерий.

Любые дефекты системы С- рецидивирующие бактериальные и грибковые заболевания. Дефекты С1-С4- аутоиммунные заболевания.

Многие микробы ингибируют систему С: пневмококк, кишечная палочка, трепонема, стрептококки



УЧАСТИЕ АНТИТЕЛ В РЕАЛИЗАЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА ЧЕРЕЗ ОБРАЗОВАНИЕ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ

- Нейтрализация (*IgG, IgM, IgA секреторные*)
- Опсонизация
- Активизация *клеток микроглии, эозинофилов и проч.*



КОМПЛЕМЕНТ

- Опсонины ($C3b > C4b$)
- Хемоаттрактаны ($C5a$)
- Цитолитические факторы ($C9$)



ФУНКЦИИ КОМПЛЕМЕНТА

Функция	Анти-тело	микроб
Усиливает опсонизирующий эффект	IgG	Пиогенные инфекции
Опосредует опсонизирующий эффект антител в сосудистом русле	IgM	Менингококки, пневмококки, Hemoph. Inf.
Комплемент зависимый цитолиз. Поражает мембранные антигены	-	Грамотрицательные бактерии, нейссерии.



АДГЕЗИОННЫЕ МОЛЕКУЛЫ

- ***Адгезия- скольжение клеток по поверхности эндотелия сосудистой стенки***
- ***Усиление взаимодействия Т-лимфоцитов с антигенпредставляющими клетками***
 - Селектины- начало скольжения (нет активации лейкоцитов)
 - Интегрины – активация лейкоцитов - лейкоциты связываются с эндотелиальной стенкой с помощью цитокинов
- ***Трансмиграция лейкоцитов***
 - интегрины



Отличие цитокинов от гормонов

- Выделяются только активированными клетками
- В норме в кровь поступает минимальное количество цитокинов, большинство их них действуют в зоне выделения
- Цитокины могут влиять

✓ на соседние клетки (паракринный) эффект

✓ системный (телекринный) эффект

- Полифункциональные, взаиморегулирующие, дублирующие

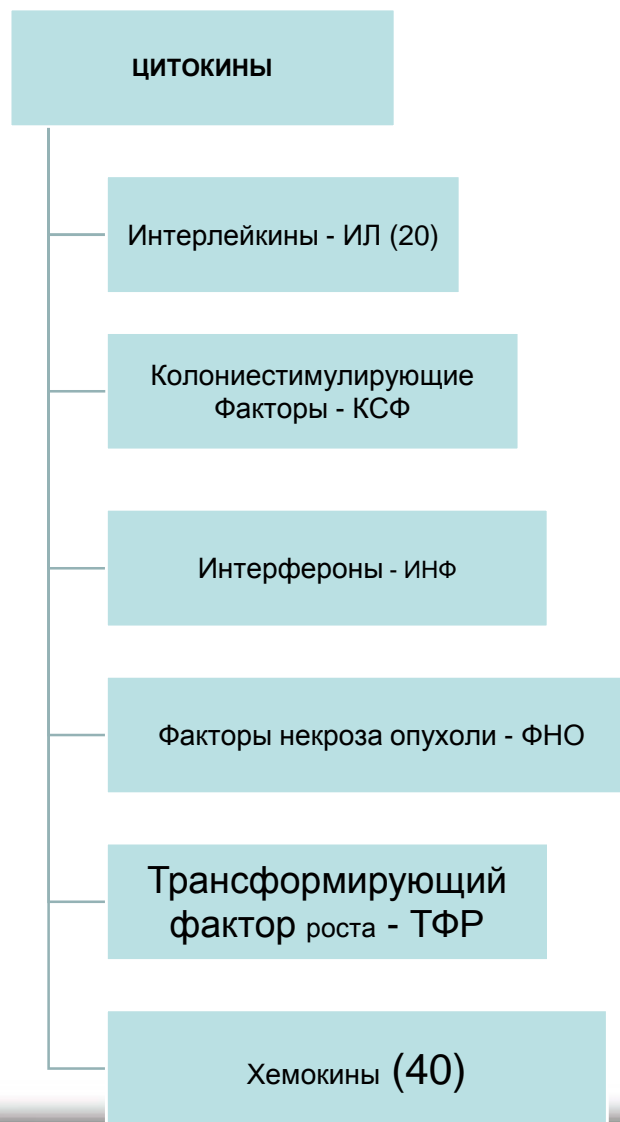


ЦИТОКИНЫ ОБУСЛОВЛИВАЮТ ДВА СОБЫТИЯ:

- вовлечение в сферу защитной реакции других клеток — эпителиальных, эндотелиальных, дендритных и т.д. - без обязательного их контакта с патогеном;
 - «организация» процесса эмиграции лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления.
-
- Благодаря притоку лейкоцитов в зону воспаления реализуется полноценная местная защитная реакция силами факторов врожденного иммунитета. Сначала в очаг поступают более мобильные нейтрофилы (полинуклеарная стадия воспаления по И.И. Мечникову).
 - Затем, спустя 1-2 суток мигрируют моноциты, которые дифференцируются в макрофаги (мононуклеарная стадия); вновь происходит фагоцитоз не только патогенного и разрушенного материала, но и содержащего его нейтрофилов; стимулируется пролиферация клеток.



ЦИТОКИНЫ (более 200)



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

<i>Эффект/функция</i>	<i>Цитокины</i>
Индукция иммунного ответа (участие в а/гзависимой активации Т-л и В-л)	ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-4, ИЛ-5, ИНФγ
Реализация Т-клеточного иммунитета (Т-зависимая активация макрофагов)	ИНФγ
Стимуляция гемопоэза (пролиферация и дифференцировка кроветворных органов)	КСФ (Г-КСФ, М-КСФ, ГМ-КСФ), факторы стволовых клеток, ИЛ-7 (лимфопоэтин)
Подавление гемопоэза	Хемокины (ИЛ-8)
Фитогенная (противовоспалительная) активность	ФНОα, ИЛ-1, ИЛ-6, хемокины
Противовирусная активность	интерфероны
Репарация (заживление ран)	ТФРβ, хемокины
Противовоспалительная и иммуносупрессивная активность	ИЛ-10, ИЛ-4, ТФРβ
Индукция апоптоза	ФНОα
Рецепторы репарации	Эпидермальный, эндотелиальный, фибробластный факторы роста



ЦИТОКИНЫ

Провоспалительные

ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИНФ- α , ИНФ- γ

Противовоспалительные

ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ТРФ- β

Регулирующие гуморальный иммунитет

ИЛ-4, ИЛ-5 (пролиферация В-л), ИЛ-6 (переход В-л в плазматические клетки), ИЛ-7 (стимулирует созревание В-л из кост. предш.), ИЛ-9, ИЛ-14, ИЛ-15

Другие

ИЛ-3 (стимулирует ростки кроветворения)



ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ

<i>Цитокины</i>	<i>Продуценты</i>	<i>Основные эффекты</i>
Ил-1	Макрофаги, моноциты	Индукцирует лихорадку, повышает продукцию острофазовых белков, пролиферацию фибробластов, хемотаксис гранулоцитов
ИЛ-6	Макрофаги, моноциты, Т-лимфоциты	Индукцирует продукцию острофазовых белков, лихорадку. Ингибирует пролиферацию и активацию макрофагов
ИЛ-8	Макрофаги, моноциты	Индукцирует адгезию, хемотаксис и дегрануляцию гранулоцитов
ИЛ-12	Макрофаги, моноциты, В-лимфоциты	Активизирует NK
ФНО-α	Макрофаги, моноциты	Индукцирует лихорадку, анорексию, лейкоцитоз, кахексию, септический шок. Активизирует моноциты, нейтрофилы, оказывает цитотоксическое действие
ИНФ-β	Макрофаги, моноциты, гранулоциты	Активизирует NK, ингибирует репродукцию некоторых вирусов и пролиферацию опухолевых клеток
ИНФ-γ	Т-лимфоциты, NK	Индукцирует моноциты, макрофаги, NK, индуцирует продукцию и секрецию других провоспалительных цитокинов



ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ

<i>Цитокины</i>	<i>Продуценты</i>	<i>Основные эффекты</i>
ИЛ-2	Т-лимфоциты, макрофаги	Стимулирует деление Т-лимфоцитов
ИЛ-4	Тучные клетки, Т-лимфоциты	Ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО
ИЛ-10	Макрофаги, Т-лимфоциты	Ингибирует макрофаги, продукцию провоспалительных цитокинов, Усиливает продукцию ИЛ-1 активированными макрофагами
ИЛ-13	Т-лимфоциты	Ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов
Трансформирующий ростовой фактор β	Моноциты, Макрофаги, Т-лимфоциты	Ингибирует активацию моноцитов, макрофагов, пролиферацию НК и их цитотоксическую функцию, активирует фибробласты и способствует заживлению ран



МАКРОФАГИ

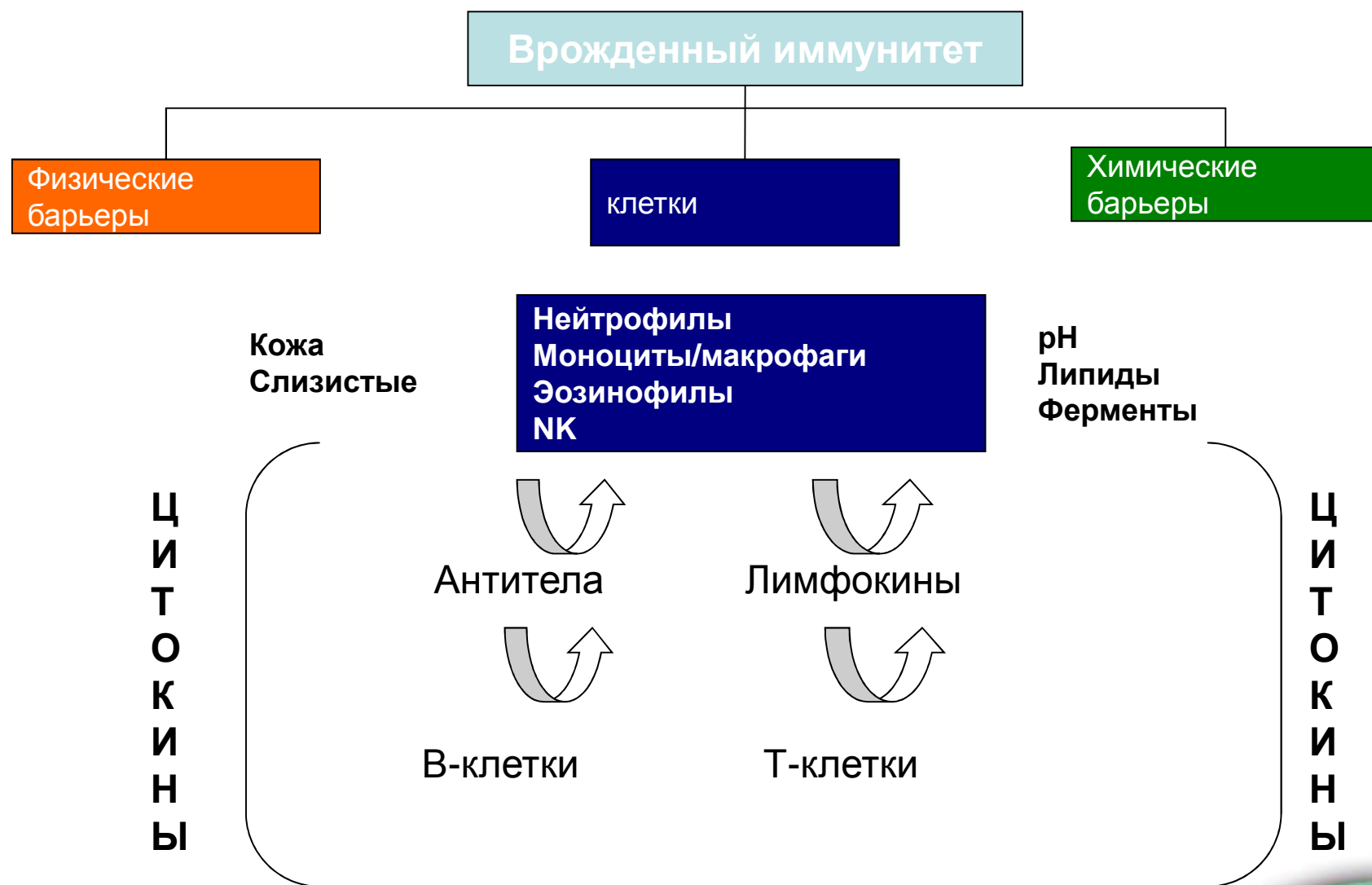
Три свойства, способствующие развитию
хронической инфекции:

активный фагоцитоз

доступность и мобильность

долгожители





СОВРЕМЕННОЕ УЧЕНИЕ ОБ ИММУНИТЕТЕ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ 7 ОСНОВНЫМИ ПОЛОЖЕНИЯМИ

- q Положение 1.** Система иммунитета имеет двойственную структуру, определяемую эволюционной историей.
- Палеоиммунитет (врожденный) – 1,5 млрд лет- присущ всем живым
 - Адаптивный (приобретенный) иммунитет – 500 млн лет- результат массивной атаки микробов на позвоночных, имеется только у 1,5% видов животных.
- Впервые появился у челюстных рыб в виде Т- и В-лимфоцитов.



q Положение 2. Врожденный иммунитет-наиболее ранний защитный механизм не только в эволюционном плане, но и по времени ответа на чужеродный агент. Скорость – секунды, минуты и часы

§ Адаптивная реакция появляется только через несколько дней (3-4 суток), т.к. требует пролиферации и дифференциации клеток



q Положение 3. Адаптивный иммунитет включается только тогда, когда исчерпаны все возможности врожденных иммунных механизмов.

q Положение 4. Условием включения адаптивного иммунитета является предварительная активация врожденного иммунитета, уничтожение патогена приобретенным иммунитетом обеспечивается эффекторами палеоиммунитета

- Происходит активация детритных клеток и продукция провоспалительных цитокинов



- **Положение 5.** Функционирование врожденного иммунитета основано на распознавании образов патогенности. Важнейшим механизмом является фагоцитоз.
- Функционирование адаптивного иммунитета основано на распознавании индивидуальных антигенов: высокая избирательность, но риск развития аутоиммунного процесса.



- **Положение 6.** Важное преимущество адаптивного иммунитета – наличие иммунологической(Т- и В-клетки памяти) памяти- основа современной вакципрофилактики
- **Положение 7.** Все активированные факторы врожденного и адаптивного иммунитета реализуют свою эффекторную активность в очаге воспаления.



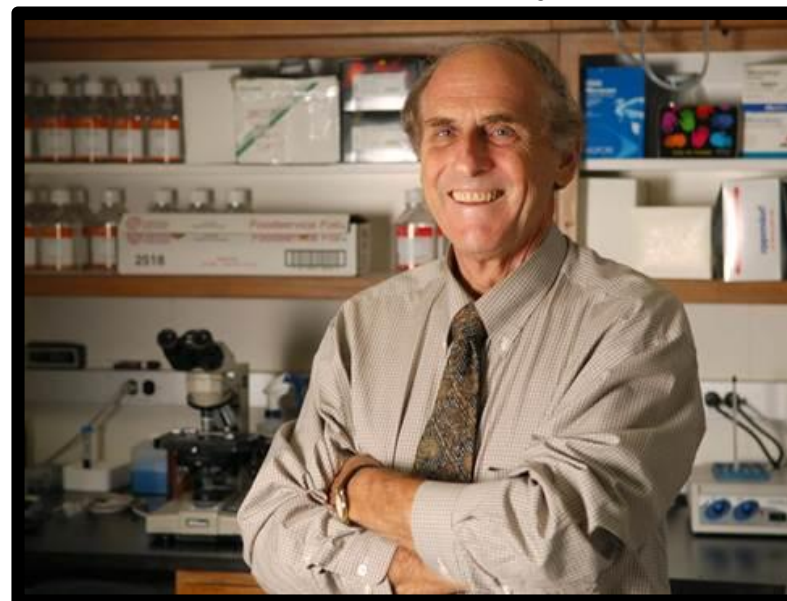


Лауреаты Нобелевской премии по физиологии и медицине 2011 года - за открытие в области врожденного иммунитета

Жюль Хоффманн (Люксембург, Франция). Работает в Академии наук Франции.



Брюс Бойтлер (США). Работает в Исследовательском институте Скриппса в Ла-Хойя (Калифорния).



Ральф Штайнман (Канада). Работал в Университете Рокфеллера (Нью-Йорк).



ВОСПАЛЕНИЕ- универсальный запрограммированный на любое воздействие комплекс реакций на повреждение.

Концентрация
защитных
факторов

Ликвидация
биологически
агрессивного
материала

Восстановление
структуры и
функции
поврежденной
ткани



Важным свойством воспаления, как типового патологического процесса, является целесообразность этого процесса для решения жизненно важных для организма задач, направленных на сохранение или восстановление постоянства внутренней среды организма.

С позиции концепции академика П.К. Анохина, классическое воспаление можно рассматривать как функциональную систему, решающую протективную задачу — изоляции и ликвидации повреждающего агента.

- Классическое воспаление — это адекватная реакция организма на ненормальную ситуацию (действие повреждающих факторов).
- Системное воспаление — это дисфункциональная система, поскольку ни оно в целом, ни большинство формирующих его более частных процессов не имеют протективной для организма основы.



Основную функциональную роль в очаге воспаления играют клетки-мигранты воспалительного инфильтрата — различные типы лейкоцитов и подвижных макрофагов.

- От состава клеток воспалительного инфильтрата и характера их взаимоотношения зависит тип воспалительного процесса — экссудативно-деструктивное воспаление (гнойное) или различные варианты продуктивного воспаления
- Основным инициирующим механизмом для развития системной воспалительной реакции является поступление в кровоток из очага воспаления цитокинов и некоторых других медиаторов воспаления.



Системное воспаление – это типовой мультисиндромный фазоспецифичный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях.



Рисунок 2. Принципиальная феноменологическая структура системного воспаления





Рисунок 3. Гипотетическая схема трансформации классического воспаления в системное воспаление

Примечание. Предсистемное воспаление – «серая зона» между классическим и системным воспалением; МЦР – микроциркуляторные расстройства, ПКВ – посткапиллярные венулы, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, ПТД – продукты тканевой деградации.

ОБЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ УЧАСТИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ВОСПАЛЕНИИ



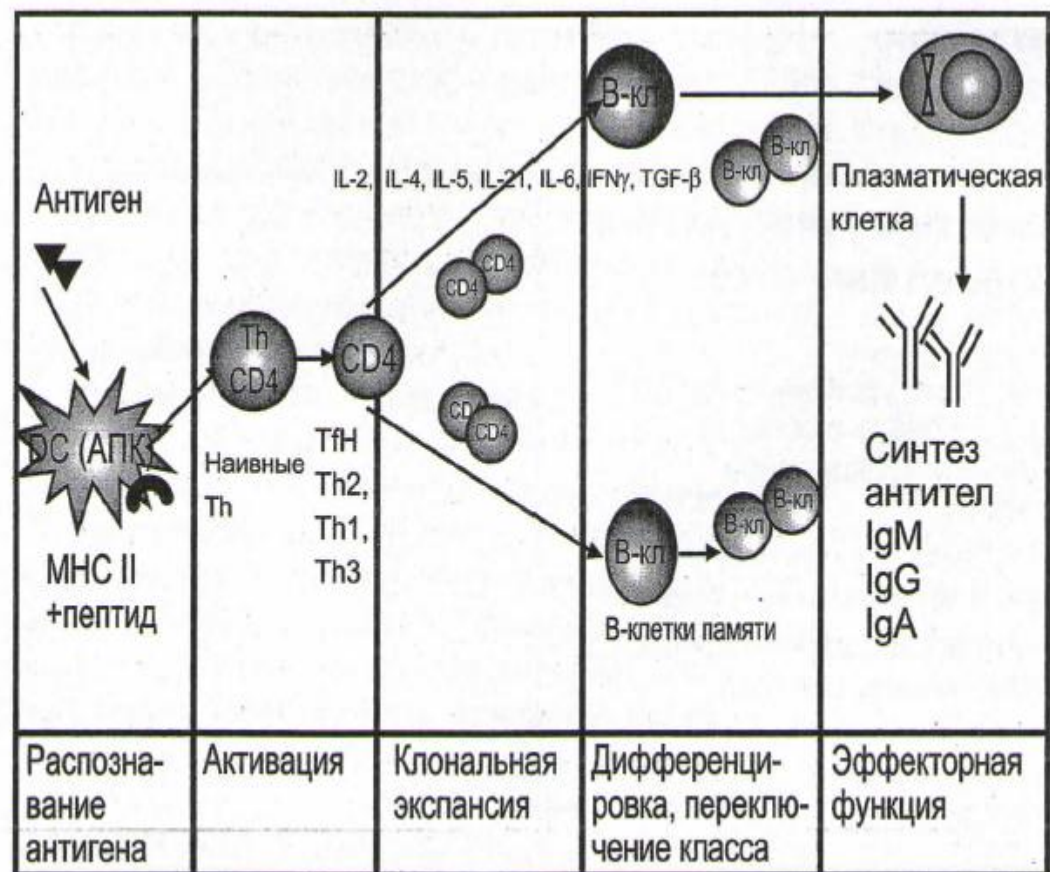


Рисунок 4. Развитие первичного иммунного ответа с продукцией антител классов IgM, IgG, IgA



ОБЩЕФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Закон силы

- Чем больше доза антигена, тем выше титр антител и больше эффекторных клеток; все это происходит в определенном диапазоне доз, которые являются иммуногенными. На сверхбольшие дозы антигена иммунный ответ не развивается, формируется приобретенная иммунологическая толерантность высокой зоны. Эта закономерность впервые описана в 1944 г. Фелтоном (иммунологический паралич Фелтон).

Закон конкуренции

- При одновременном воздействии нескольких антигенов иммунный ответ возникает только на тот, который является оптимальным антигенным раздражителем, на остальные антигены ответ слабее. Например, при вакцинации детей АКДС-вакциной развивающийся ответ неодинаков.

Закон интервалов

- Необходимо использовать оптимальные интервалы между повторными инъекциями антигена для получения наиболее высокого иммунного ответа при вакцинации, опираясь на закономерности функционирования иммунной системы. По сути, это закон ревакцинации

Закон суммации раздражений

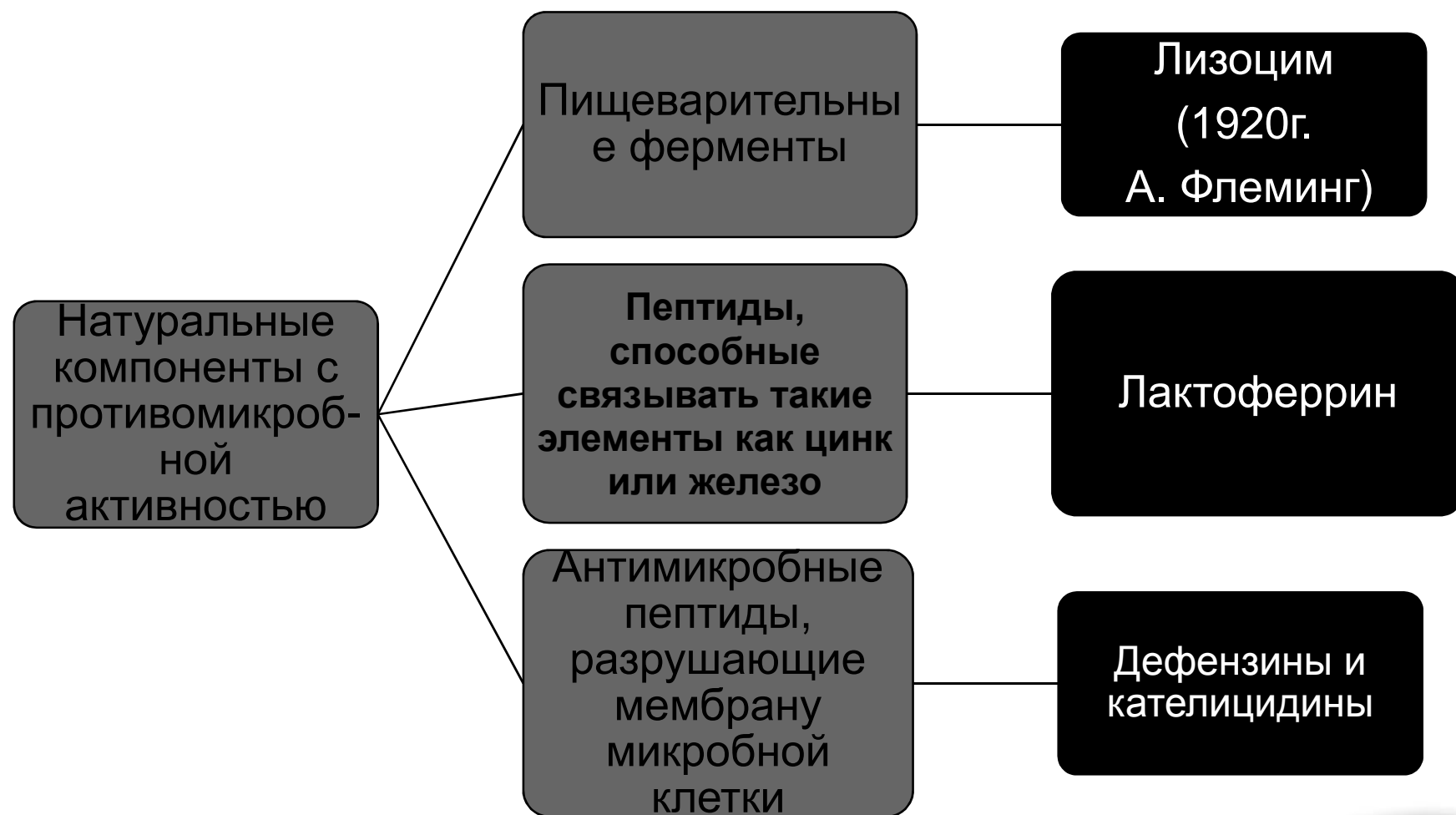
- Чем больше инъекций антигена, тем выше титр антител; суммация раздражения



- ✓ Врожденный иммунитет характеризуется способностью узнавать и обезвреживать патогены, даже если иммунная система никогда с ними не контактировала

Формирование функционально единой системы внутренней защиты из разных и обособленных специализированных клеток, включая эволюционно древние клетки врожденного иммунитета и эволюционно более молодые клетки и органы стало возможно благодаря рецепторному аппарату и ***молекулам, обеспечивающим передачу сигнала***





КАТИОННЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ

Host defense peptides — «природные антибиотики», пептиды иммунной системы, активные в отношении бактерий, грибов и многих оболочечных и безоболочечных вирусов.

Выполняют эффекторную противомикробную функцию, не повреждая ткани организма хозяина.

Вырабатываются эпителиальными клетками, нейтрофилами и тканевыми фагоцитами (в том числе макрофагами)

Являются первой линией защиты врожденного иммунитета фактически у всех живых существ

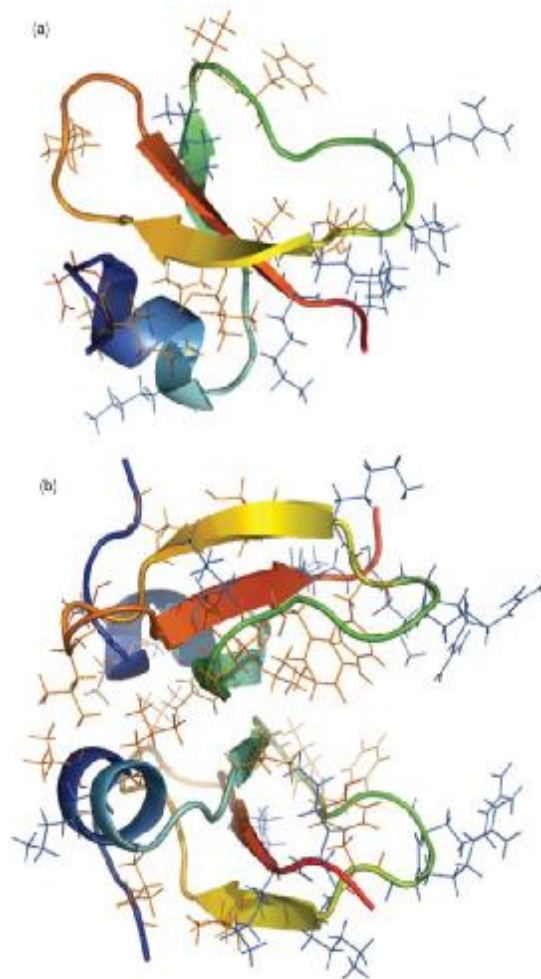
Steinstraesser, L., et al., Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality. Immunobiology (2010), doi:10.1016/J.imbio.2010.07.003



КАТИОННЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ

Подразделяются на 4 класса (исходя из молекулярного строения, конформационной структуры):

- ✓ Пептиды с преобладанием одной или более аминокислот с высоким содержанием аргинина, глицина, гистидина, пролина, триптофана или их отдельных комбинаций (напр индолицин);
- ✓ Линейные α -спиральные пептиды без дисульфидных связей (кателицидины, магаинины и др);
- ✓ Петлевые пептиды, имеющие одну дисульфидную связь (напр индолицидин)
- ✓ Пептиды со структурой β -листа, которая стабилизируется за счет двух и более дисульфидных связей (альфа- и бета – дефенсины)

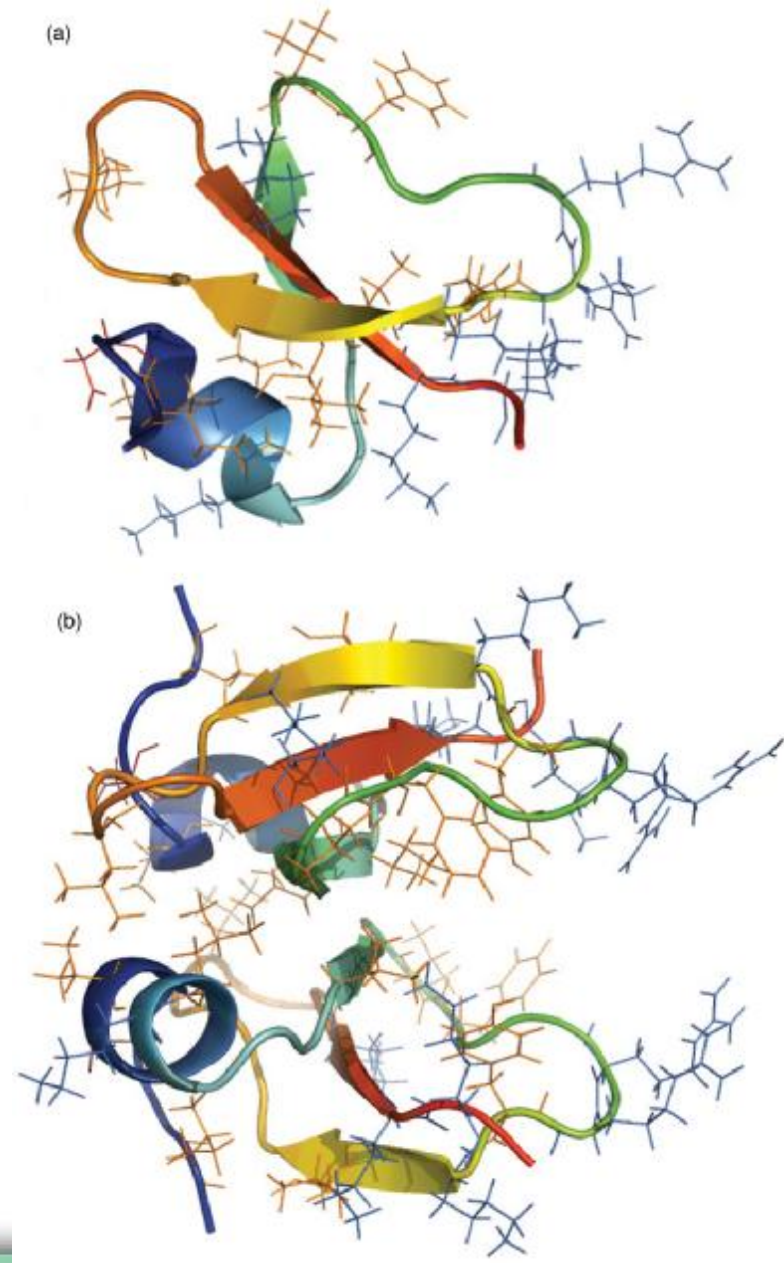


Koczulla and Bals 2003; Hancock 1997



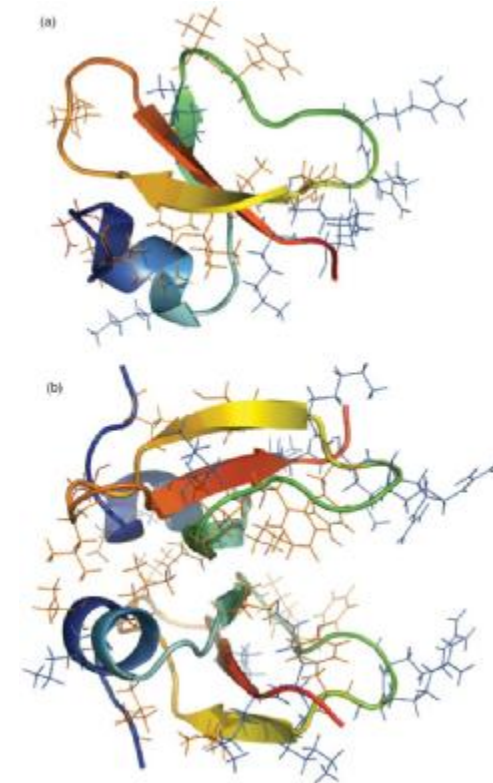
ЧТО ТАКОЕ ДЕФЕНСИНЫ?

- ▼ Дефензины — одноцепочечные катионные белки (молекулярная масса 3.0-45 кДа), синтезируются рибосомами.
- ▼ У человека α -дефенсины производятся в гранулах нейтрофилов как часть их противомикробного арсенала и в клетках крипт кишечника, а также в других лейкоцитах и эпителиоцитах. Содержат 6 цистеиновых остатков.
- ▼ β -дефенсинов (4 аминокислотных остатка) производятся в эпителии слизистых, коже и в некоторых лейкоцитах.
- ▼ Обладают антибактериальными свойствами в отношении широкого круга грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, что обусловлено их способностью формировать поры в мембранах клеток.
- ▼ Кроме того, дефенсины влияют на функцию иммунокомпетентных клеток.

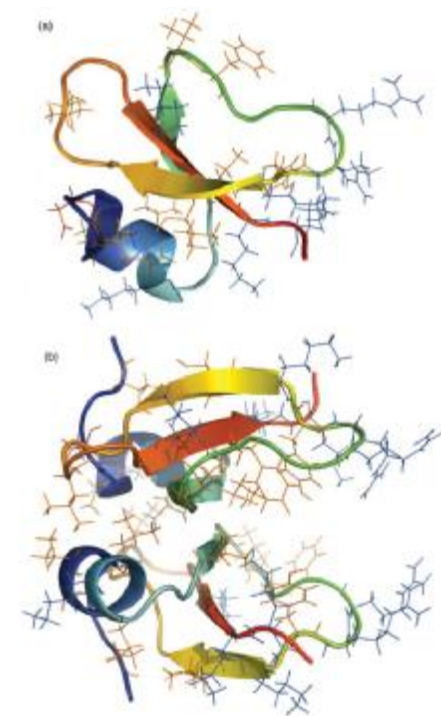


Sudhir Sharma, Indu Verma, and G. K. Khuller*
Therapeutic Potential of Human Neutrophil Peptide 1 against Experimental Tuberculosis
Department of Biochemistry, Postgraduate Institute of Medical Education & Research, Chandigarh

- ✓ HNP-1 in vitro и in vivo обнаружил антимикробную активность против различных микроорганизмов, включая МБТ
- ✓ HNP-1 обладает свойством хемотаксиса по отношению к Т-лимфоцитам и моноцитам и продуцирует ИЛ-8
- ✓ Антимикробные пептиды- альтернатива антибиотикам вследствие их высокой антимикробной активности



- ✓ Определена роль человеческого β -дефенсина 2 (HBD-2) в развитии туберкулеза.
- ✓ Выделение этого дефенсина определяли для эпителиальных клеток, альвеолярных макрофагов и моноцитов крови.
- ✓ Альвеолярные макрофаги выделяют HBD-2 только в присутствии МБТ
- ✓ Показано, что альвеолярные макрофаги выделяют HBD-2 только после прилипания к МБТ



Bruno Rivas-Santiago,^{1,2} Stephan K. Schwander,³ Carmen Sarabia,² Gill Diamond,⁴ Marcia E. Klein-Patel,^{4,5} Rogelio Hernandez-Pando,⁶ Jerrold J. Ellner,³ and Eduardo Sada
Human β -Defensin 2 Is Expressed and Associated with Mycobacterium tuberculosis during Infection of Human Alveolar Epithelial Cells, 2005



Ситуация инфицирования населения земного шара МБТ (1/3), а также рост МЛУ ТБ подчеркивает важность изучения новых терапевтических агентов против инфекции. Описан прогресс в понимании роли антимикробных пептидов как потенциальных кандидатов для развития альтернативной стратегии лечения туберкулеза, особенно в контексте МЛУ ТБ.

Patricia Mendez-Samperio, Mexico, 2008

- ✓ **Врожденный иммунитет является важным фактором защиты от МБТ.**
- ✓ Клетки эпителия, выстилающего респираторный тракт генерируют антимикробные пептиды – **дефенсины и кателицидины**, которые играют важную роль в взаимосвязях врожденного и приобретенного иммунитета
- ✓ β -дефенсин HBD-2 выделяется эпителием и индуцирует выработку ФНО- α , ИЛ-1 β , в т.ч. в присутствии МБТ *bovis BCG*
- ✓ Основная роль дефенсинов – прямой лизис МБТ посредством разрушения клеточной мембраны. Это происходит за счет взаимодействия β -дефензина и анионных фосфолипидов клетки МБТ, следствием такого взаимодействия является нарушения клеточного метаболизма
- ✓ Кроме того, дефенсины способны внутриклеточно связывать полианионные молекулы ДНК. Следствие разрушение МБТ
- ✓ α -дефенсины оказывают в основном межклеточное взаимодействия, способствуя регуляции врожденного и приобретенного иммунитета. Так они осуществляют взаимодействие между макрофагами, Т-лимфоцитами и тучными клетками.
- ✓ Антимикробная активность дефенсинов делает их важными кандидатами для лечения туберкулеза как непосредственно, так и через процесс хемотаксиса и продукцию провоспалительных цитокинов, что доказано *in vitro* и *in vivo* на мышах.



Заключение

- Туберкулез инфекционное иммунозависимое заболевание.
- Игнорирование иммунных механизмов развития туберкулезного воспаления приводит к снижению эффективности лечения и сохранению резервуара туберкулезной инфекции





Благодарю за внимание!

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

