Новосибирский государственный аграрный университет

Институт ветеринарной медицины

Кафедра ВСЭ и патологической физиологии

***Реферат***

***по дисциплине: Экология паразитических видов***

*Тема: "* **Иммунитет при паразитарных заболеваниях"**

Выполнила: студентка группы 6305 (б)

Проверила: **д. в. н.** Борцова М.С.

Новосибирск - 2013

***Оглавление***

Введение

Причины

Вакцина против малярии

Спорозоитные вакцины

Мерозоитная вакцина

Гаметная вакцина

Механизмы, позволяющие паразитам избежать воздействия иммунного ответа хозяина

Эффекторные механизмы хозяина против паразитов

Эозинофилы и антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (АДСС)

Протективная роль антител класса IgE

Иммунопатология

Моноклональные и антиидиотипические антитела

Заключение

Список используемых источников

***Введение***

В течение последнего десятилетия постоянно повышался интерес к паразитарным болезням человека и новым подходам в борьбе с ними. Одной из причин этого был громадный масштаб проблемы. Свыше миллиарда людей в мире поражено паразитарными болезнями. Хотя получение точных статистических данных затруднено, по приблизительным оценкам, более 200 млн человек больны малярией, наиболее тяжелым протозойным заболеванием людей, и только в Африке от малярии ежегодно умирает более миллиона детей. Шистосомозами, болезнью, обусловленной гельминтами, распространяемыми моллюсками, поражено от 200 до 300 млн человек. Примерно такое же количество людей поражено филяриями, а одна из них, Onchocerca volvulus, является второй по значимости причиной слепоты в мире. Trypanosoma cruzi, другое простейшее, служит основной причиной болезней сердца среди населения Южной Америки, а анкилостомидозами поражено свыше 800 млн человек.

# ***Причины***

В связи с процессом модернизации развивающихся стран многие из этих болезней получили большее распространение. Например, стремление к обеспечению энергией, необходимой для индустриализации, ведет к строительству плотин, что в свою очередь приводит к глубоким изменениям местных условий окружающей среды; сооружение плотины на одном из озер привело к увеличению береговой линии на 4000 миль, и наличие там моллюсков, зараженных шистосомозами, повысило пораженность шистосомозами людей, проживающих вблизи от озера, с нескольких процентов до почти 100%. Усовершенствование способов сельскохозяйственного производства часто включает в себя расширение орошаемых площадей, необходимых для возделывания риса. Некоторые из этих проектов были связаны с увеличением передачи малярии комарами, размножающимися в оросительных каналах.

Другой пример непредвиденного воздействия прогресса можно наблюдать в бассейне Амазонки, где расчистка лесов с целью мелиорации земли для развития промышленности и сельского хозяйства привела к значительному росту контактов людей с москитами - переносчиками лейшманиозов.

Другой причиной повышенного внимания к этим болезням со стороны научных работников и врачей является то, что классические мероприятия по борьбе с ними перестали отвечать современным требованиям. Наиболее ярким примером этого служит малярия. После второй мировой войны появилась надежда, что эта болезнь может быть ликвидирована путем уничтожения переносчиков (опрыскивание жилых помещений ДДТ) и лечения больных с применением хлорохина. После проведенной в начале 60-х годов в Шри-Ланке широкой программы по ликвидации малярии в этой стране было зарегистрировано только 18 случаев заболеваний. Однако 5 лет спустя заболевших было уже более полумиллиона. Неудача в ликвидации малярии была обусловлена по меньшей мере тремя факторами: не осуществлялись должным образом меры по эпидемиологическому надзору; у комаров-переносчиков развилась резистентность к ДДТ; появились резистентные к хлорохину штаммы возбудителя. Кроме того, стоимость этих мероприятий оказалась слишком велика.

Увеличение числа людей, пораженных паразитарными болезнями, нарастающие изменения окружающей среды в развивающемся мире и неудачи при использовании классических программ по борьбе с инвазиями стимулировали поиск новых подходов к ликвидации этих болезней. Определенную роль в этом должна сыграть иммунология. В настоящее время специалисты изучают несколько аспектов взаимодействия паразита и хозяина. Предпринимаются попытки определить механизмы, позволяющие паразитам избегать иммунного конфликта с хозяином, изучить механизмы иммунного ответа, обусловливающие патологические изменения.

Иммунологические методы лежат в основе разработки диагностических тестов и, в конечном счете, дают надежду на получение эффективных вакцин против некоторых из этих болезней. В настоящее время не существует вакцины для защиты людей от инвазии, несмотря на наличие ряда эффективных вакцин против паразитарных болезней животных. Наиболее целесообразным представляется рассмотрение проблемы получения противопаразитарных вакцин на примере малярии.

# ***Вакцина против малярии***

Несмотря на то что предпринимаются попытки создать вакцины против многих паразитарных болезней, особенно интенсивная работа осуществляется в отношении вакцины против малярии, вызываемой Plasmodium falciparum, наиболее злокачественным возбудителем. Для правильного понимания проблемы и подходов к ней необходимо кратко рассмотреть жизненный цикл возбудителя малярии (см. гл.154). При укусе комара в кровь человека попадают подвижные спорозоиты, находящиеся в слюнных железах насекомого. Менее чем за 30 мин они покидают кровь и проникают в печень. Далее спорозоиты проходят экзоэритроцитарный цикл развития, претерпевая бесполое деление по типу - шизогонии и продуцируя множество мерозоитов. Последние при разрыве гепатоцитов выходят в кровь и проникают в эритроциты, где дифференцируются в трофозоиты, делятся по типу шизогонии с образованием большого числа мерозоитов, которые вновь проникают в эритроциты, и цикл продолжается. Некоторые мерозоиты развиваются в половые стадии, гамонты. Если комар укусит зараженного человека, гамонты попадут в организм насекомого. Мужские микрогаметы оплодотворяют женские макрогаметы, формируется оокинета, а затем ооциста. Последующее деление в пределах ооцисты приводит к образованию инфективной стадии, спорозоита. Некоторые из этих стадий могут быть мишенью для иммунного воздействия с помощью вакцины.

# ***Спорозоитные вакцины***

Иммунитет к Р. falciparum можно сообщить человеку через возбудителя, находящегося на стадии спорозоитов. Это было показано в опытах с облученными зараженными комарами (содержащими облученных спорозоитов, потерявших способность к делению), которым давали возможность напитаться кровью людей. В результате исследований появилась возможность охарактеризовать один спорозоитный антиген. Моноклональные антитела к этому антигену могут пассивно переносить резистентность к малярии у грызунов и обезьян. С помощью методики рекомбинантной ДНК клонирован ген, ответственный за кодирование протективного спорозоитного антигена Р. falciparum. Протективный эпитоп состоит из 4 аминокислот, повторяющихся 23 раза. Эта повторяющаяся последовательность может быть синтезирована для разработки вакцины. Преимуществами спорозоитной вакцины является то, что она эффективна без адъюванта и обладает протективным действием против различных форм Р. falciparum. Недостатком ее можно считать то, что иммунитет характеризуется феноменом "все или ничего"; если несколько спорозоитов избегут иммунного ответа, человек может заразиться малярией.

# ***Мерозоитная вакцина***

Организм хозяина вступает в контакт с мерозоитами в течение короткого промежутка времени, когда они покидают один эритроцит и проникают в другой. Зараженные эритроциты образуют на своей поверхности новые антигены, возможно, паразитарного происхождения. Мишенью для вакцины могут быть как мерозоиты, так и зараженные эритроциты. При пассивном переносе частичную защиту могут обеспечить моноклональные антитела к мерозоитам и эритроцитам, инфицированным возбудителем малярии грызунов. Эти моноклональные антитела были использованы для выделения антигенов, способных индуцировать Протективный иммунитет. Преимущество подобной вакцины заключалось бы в ее эффективности против стадий паразита, взаимодействующих с организмом хозяина более длительный период времени, чем спорозоиты. В качестве недостатков можно рассматривать то, что для достижения достаточного протективного эффекта требуются адъюванты, а также возможную штаммоспецифичность вакцины.

# ***Гаметная вакцина***

В том случае, если в организме хозяина возникает иммунитет к гаметам (состояние, которое не встречается в естественных условиях, так как гамета изолирована от иммунного воздействия посредством эритроцитарной мембраны), антигаметные антитела при попадании (одновременно с гаметами) с кровью в организм переносчика могут нейтрализовать гаметы при освобождении последних из эритроцитов. По-видимому, по крайней мере два антигена участвуют в этом процессе, так как нейтрализация может иметь место, только когда два различных моноклональных антигаметных антитела действуют совместно, но не тогда, когда они действуют в отдельности. Вакцина, действие которой направлено против гамет, не обладает достаточным протективным эффектом от болезни, но может быть применена в целях снижения ее передачи. В этой связи имело бы смысл включить ее в состав мультивалентной вакцины против малярии.

# ***Механизмы, позволяющие паразитам избежать воздействия иммунного ответа хозяина***

У паразитов выработались различные механизмы ослабления воздействия иммунного ответа хозяина (табл. 152-1). Наиболее ярким примером этого служит механизм антигенных вариаций у африканских трипаносом - жгутиковых простейших, передаваемых мухой цеце, возбудителем сонной болезни. Трипаносома имеет толстую поверхностную оболочку, состоящую из многочисленных молекул одного антигенного гликопротеина. Когда клонируемые организмы, имеющие один и тот же поверхностный антиген, вводятся определенным животным, начинается последовательное развитие волн паразитемии, сходных с теми, которые наблюдают у людей, подвергавшихся укусам зараженных мух цеце. Во время каждого пика преобладают трипаносомы, образующие один вариант поверхностного гликопротеинового антигена (ВПГА), отличного от всех других ВПГА, образованных во время предыдущих пиков паразитемии у того же животного. Клонируемый организм может продуцировать волны возбудителя с более чем 100 различными ВПГА. Каждый пик паразитемии индуцирует выработку растворимых антител против основного ВПГА. Полагают, что антитела элиминируют возбудителей с наличием специфического ВПГА, но трипаносомы, которые смогли переключиться на другие ВПГА, ускользают. Анализ последовательности аминокислот у ряда ВПГА показал, что они имели различия только по нескольким замещениям, что может быть объяснено локальной мутацией, и, наоборот, аминокислотная последовательность каждого ВПГА совершенно различна.

Исследования по генному кодированию ВПГА показали, что каждый ВПГА кодируется с помощью отдельных генов. Каждая трипаносома, несмотря на тип имеющегося в данный момент ВПГА, содержит копию каждого гена ВПГА. Трипаносомы обладают несколькими механизмами для экспрессии ВПГА. Например, возбудители с экспрессией определенного гена ВПГА могут иметь дополнительные, дублирующие копии того же гена; это называется дублированием, связанным с экспрессией. Исследования с помощью рестрикционных ферментов показывают, что дублирование, связанное с экспрессией, перемещается на новое место, являющееся специфичным для экспрессии гена. Если каждый ген представить в виде магнитофонной кассеты в фонотеке, то для экспрессии ВПГА кассета дублируется, дубликат забирают из фонотеки, вставляют в генетический магнитофон и проводят экспрессию.

У некоторых паразитов выработалось множество механизмов, позволяющих им избежать воздействия иммунного ответа. Шистосомы, например, могут терять поверхностные антигены после того, как они попадают в организм хозяина; могут присоединять антигены хозяина и маскироваться под ткани хозяина; могут образовывать определенные внутренние изменения мембраны, обеспечивающие им резистентность к воздействию иммунитета даже при наличии поверхностных антигенов, и, наконец, могут выделять антигены, блокирующие эффекторные клетки и антитела. Ряд паразитов, например токсоплазмозы, после заглатывания макрофагом препятствуют слиянию фагосом с лизосомами. Другие, такие как лейшмании, не могут препятствовать слиянию после поглощения, но обладают устойчивостью к воздействию токсических субстанций в лизосомах макрофагов. Остальные, такие как Trypanosoma cruzi, избегают контакта с лизосомами в цитоплазме.

Некоторые возбудители, такие как филярии, лейшмании и возбудители малярии, индуцируют сильные супрессирующие механизмы, включающие Т-клетки-супрессоры, которые снижают или сводят к нулю эффективность иммунного ответа хозяина. Некоторые паразиты могут разрушать медиаторы, участвующие в воспалительных реакциях, обеспечивающих эффективный иммунный ответ. Например, Taenia разрушают компоненты системы комплемента, амебы продуцируют нейтрализующие факторы против хемотаксических факторов для макрофагов. Другие паразиты, такие как аскариды, по-видимому, обладают поверхностным слоем, играющим роль антигена, и могут индуцировать иммунный ответ, но сами, несмотря ни на что, устойчивы к этому воздействию. Против этих паразитов эффективный иммунный ответ не формируется.

Хотя некоторые паразитирующие организмы могут уклоняться от иммунного ответа, они обладают способностью индуцировать эффективный защитный иммунный ответ к последующему заражению этими же видами. Это называется сопутствующим иммунитетом или нестерильным (инфекционным) иммунитетом.

# ***Эффекторные механизмы хозяина против паразитов***

К числу эффективных механизмов, формирующихся против паразитов, относятся следующие: антитела; цитотоксические Т-клетки; активированные Т-клетками макрофаги; естественные клетки-киллеры и различные клетки, ответственные за антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность. Сюда относится также усиление иммунной системы за счет действия лимфокинов и системы комплемента.

Иммунитет против некоторых паразитов, таких как возбудители малярии, шистосомы и Trypanosoma cruzi, является гуморальным. Однако данные, полученные моделированием на животных, позволяют заключить, что клеточные реакции также участвуют в развитии иммунитета против этих и других паразитов, включая возбудителей лейшманиозов, токсоплазмоза, шистосомозов, филяриатозов и трихинеллеза. В то же время не совсем ясно, развивается ли протективный иммунитет против амеб, африканских трипаносом или анкилостомид. Есть данные о том, что не существует естественно приобретенного иммунитета против аскарид, ришты или Enterobius vermicularis (остриц).

Известны два механизма иммунитета, которые, по-видимому, являются уникальными для гельминтозов. Во-первых, это эозинофилия, во-вторых - активность антител класса IgE.

# ***Эозинофилы и антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (АДСС)***

Уже более 100 лет известно, что эозинофилия всегда сопутствует гельминтозам, но только в последние годы были получены данные, что эти клетки могут функционировать в качестве киллеров. Например, при взаимодействии с покрытыми антителами шистосомулами Schistosoma mansoni in vitro тщательно очищенные эозинофилы губительно действовали на личинок. Образовавшиеся антитела относились к классу IgG, и эозинофилы прикреплялись к Fс-участку IgG посредством клеточного Ес-рецептора. Иммунные комплексы или стафилококковый белок А, препятствующие связыванию эозинофилов с Fс-участками антител, ингибируют эту реакцию. Инкубация при температуре 37°С делает взаимодействие между эозинофилами и покрытыми антителами шистосомулами необратимым. Это было связано с дегрануляцией и высвобождением главного белка, преобладающего белка в эозинофильной грануле, и эозинофильного катионного белка на поверхности шистосомул. Эти белки в свою очередь являются токсичными по отношению к личинкам. Эозинофилы также могут вызывать гибель других гельминтов, таких, как трихинеллы, по-видимому, с помощью сходного механизма.

Эозинофилы больных с эозинофилией обладали способностью вызывать in vitro гибель шистосомул, покрытых антителами; они действовали так, как будто были активированы. Кроме того, имеются растворимые вещества, способные усиливать киллерную способность эозинофилов in vitro. К ним относятся стимулирующий эозинофильный активатор (СЭА); ФКЭ-А, растворимая субстанция, сходная или идентичная фактору; стимулирующему рост колоний эозинофилов; растворимый медиатор, продуцируемый моноцитами и лимфоцитами крови в культуре.

# ***Протективная роль антител класса IgE***

Данные о том, что уровень антител класса IgE у некоторых представителей населения стран тропического региона, особенно у лиц, зараженных гельминтами, повышен, позволяют предположить, что IgE могут способствовать защите хозяина против паразитирующих организмов. Высвобожденные из активированных тучных клеток медиаторы способны действовать непосредственно на паразита или, увеличивая сосудистую проницаемость и выделение эозинофильного хемотаксического фактора, могут вести к накоплению необходимых антител (IgG) и клеток, воздействующих на паразита. IgE-иммунный комплекс может индуцировать макрофаг-опосредованную цитотоксичность к шистосомулам. У крыс со специфическим дефицитом IgE, обусловленным повторными инъекциями антител с антиэпсилоновой цепью, наблюдали значительное снижение резистентности к заражению трихинеллами.

иммунитет вакцина паразитарное заболевание

# ***Иммунопатология***

Роль иммунных механизмов в развитии многих паразитарных болезней достаточно велика. Примерами этого могут служить гранулематозная реакция на яйца S. mansoni, являющаяся основой иммунопатологии при данной инвазии; наличие иммунных комплексов в случае заболевания почек при малярии и висцеральном лейшманиозе; болезни сердца, обусловленные Т. cruzi; непроходимость сосудов и поражение глаз при филяриатозах и онхоцеркозе; патологические изменения в мышцах при трихинеллезе; аллергические реакции на жидкость из разорвавшегося эхинококкового пузыря; поражение легких при миграции личинок нематод. Точно так же как механизмы супрессии вовлекаются в угнетение протективного иммунитета, они принимают участие в модулировании иммунопатологии. Это наблюдается, например, при модуляции гранулем S. mansoni Т-клетками-супрессорами.

# ***Моноклональные и антиидиотипические антитела***

Моноклональные антитела к различным стадиям малярийных плазмодиев могут быть использованы для выявления антигенов, способных индуцировать протективный иммунитет. Кроме того, пассивная защита обеспечивается с помощью моноклональных антител к промастиготам Leishmania mexicana и шистосомулам S. mansoni. С учето" их специфичности Моноклональные антитела могут быть также использованы для диагностики, поскольку существует возможность отобрать их таким образом, чтобы они не давали перекрестных реакций с сыворотками животных, зараженных другими паразитирующими организмами. Например, получены видоспецифические Моноклональные антитела, с помощью которых можно дифференцировать пять различных видов южноамериканских лейшманий при отсутствии перекрестных реакций с Т. cruzi. Антитела в сыворотках крови больных обычно перекрестно реагируют с антигенами всех названных возбудителей. В настоящее время разрабатываются диагностические тесты с использованием моноклональных антител.

Антитело к антигену содержит специфический уникальный в своем роде антиген, который связан с иммуноглобулином. Этот антиген, названный и д и о-типическим, обладает уникальной аминокислотной последовательностью и конфигурацией антигенсвязывающих участков этих антител. Например, можно создать антитело к определенному моноклональному антителу; такое антитело сможет распознавать идиотип и называется антиидиотипическим антителом. Моноклональные антитела будут связываться с антиидиотипическим, или оригинальным, антигеном.

Использование моноклональных антител для индуцирования антиидиотипического антитела позволило бы индуцировать протективный иммунитетпосредством этого антиидиотипа, а не с помощью антител. Преимуществом такого подхода явилось бы исключение необходимости очистки антигенов и последующей наработки их в больших количествах. Эта новейшая стратегия для производства вакцин находится на стадии изучения.

Быстрые темпы исследования регуляторных систем иммунного ответа наряду с успехами в технологии способствует скорейшему появлению возможности создания более напряженного искусственного протективного иммунитета по сравнению с приобретенным естественным путем. Все это позволяет предположить, что удастся получить высокоэффективные вакцины против целого ряда возбудителей паразитарных болезней.

# ***Заключение***

Быстрые темпы исследования регуляторных систем иммунного ответа наряду с успехами в технологии способствует скорейшему появлению возможности создания более напряженного искусственного протективного иммунитета по сравнению с приобретенным естественным путем. Все это позволяет предположить, что удастся получить высокоэффективные вакцины против целого ряда возбудителей паразитарных болезней.

# ***Список используемых источников***

1. Ветеринарный справочник. - 2010. [электронный ресурс]. URL: <http://www.rusmedserver.ru/razdel18/35.html> (дата и время обращения 01.05.13, 12: 00 ч).

. Ветеринарный справочник. - 2010. [электронный ресурс]. <URL:%20http://wiki.mvtom.ru>http://med-books. info/vnutrennie-bolezni\_718/immunitet-pri-parazitarnyih.html <http://med-books.info/vnutrennie-bolezni\_718/immunitet-pri-parazitarnyih.html> (дата и время обращения 01.05.13, 14: 34 ч).