Оглавление:

Введение

Барьеры против вирусных инфекций

Неспецифические факторы защиты

Приобретённый иммунитет

Стратегии противоборства

Список литературы

ВВЕДЕНИЕ.

**И**ммунитет к инфекциям представляет собой постоянное поле сражения между паразитирующими микроорганизмами и защитными механизмами хозяина. Стратегия мутирующих микробов состоит в том, как противостоять действию этих механизмов. Организм здорового человека защищается от болезнетворных агентов с помощью разных физиологических механизмов. К числу таких защитных приспособлений относятся в первую очередь механические (кожа, слизистые оболочки) и химические (кислая среда желудка, жирные кислоты в составе пота, лизоцим в составе слезной жидкости и слюны) барьеры.

**В**о внутренней среде организма присутствуют клетки и молекулы, которые специализируются на защитной функции. Часть из них являются механизмами врожденного иммунитета, т.е. присутствуют в организме еще до встречи с каким-либо болезнетворным организмом или чужеродной молекулой. Их называют факторами неспецифической защиты, т.к. их защитные функции лишены избира-тельности. К ним относятся фагоцитирующие клетки крови и тканей, а также особый класс лимфоцитов, получивший название натуральных киллеров. Неспецифическую защиту организма обеспечивают также многочисленные молекулы, продуцируемые и секретируемые вышеназванными клетками, лимфоцитами, клетками печени (белки системы комплемента, цитокины).

**Н**аряду с этим, внутренняя среда организма защищена от проникающих в нее чужеродных макромолекул, в том числе от патогенных микробов, механизмами иммунного ответа. Эти механизмы представляют специфическую защиту и приобретаются организмом после контакта с конкретным чужеродным веществом, называемым антигеном. Действие этих механизмов строго избирательно и распространяется только на конкретный антиген, который индуцировал иммунный ответ. Реализация иммунного ответа является функцией высокоспециализированной иммунной системы организма. Основные защитные функции иммунной системы - распознавание и элиминацию чужеродных макромолекул - осуществляют иммунокомпетентные клетки (лимфоциты), а также продуцируемые и секретируемые ими макромолекулы - антитела (иммуноглобулины). Иммунный ответ является одним из компонентов общей системы защиты организма, в которой все вышеперечисленные клетки и молекулы взаимосвязаны.

БАРЬЕРЫ ПРОТИВ ИНФЕКЦИЙ.

**П**ервой линией обороны против инфекционных агентов служит кожа и слизистые оболочки, которые препятствуют проникновению микробов в ткани и выделяют вещества, оказывающие бактерицидное действие.

**Б**актерии, адгезировавшие к коже, удаляются при слущивании эпидермиса. При патологических условиях слущивание усиливается, могут отторгаться целые пласты (образование перхоти, шелушение при некоторых инфекционных болезнях). Некоторые авторы считают клетки многослойных эпителиев способными к фагоцитозу, т.е. к активному противодействию микробам (против этой гипотезы свидетельствует бедность этих клеток органеллами, необходимыми для фагоцитарной деятельности). Механическая защита, осуществляемая эпителием, дополняется секреторной деятельностью кожных желез - потовых и сальных. Молочная кислота пота и ненасыщенные жирные кислоты сальных желез обладают бактерицидным действием. Слизь, выделяемая стенками некоторых внутренних органов, действует как защитный барьер, препятствующий прикреплению бактерий к эпителиальным клеткам. Микробы и другие чужеродные частицы, захваченные слизью, удаляются механическим путем - за счет движения ресничек эпителия, с кашлем и чиханием. К другим механическим факторам, способствующим защите поверхности эпителия, можно отнести вымывающее действие слез, слюны и мочи. Во многих жидкостях, секретируемых организмом, содержатся бактерицидные компоненты, такие, как кислота в желудочном соке, продукты расщепления жирных кислот в тонкой кишке, спермин и цинк в сперме, лактопероксидаза в молоке и лизоцим в слезах, носовых выделениях и слюне.

**Ф**ункцию защиты во внешних секретах организма выполняет также секреторный иммуноглобулин класса А (sIgA). Он содержится в секретах и на слизистых оболочках слюнных желез, носа, рта, бронхов, влагалища, кишечника, мочеточников, мочевого пузыря.

**С**екреторный IgA ингибирует адсорбцию и размножение бактерий на слизистых оболочках путем блокады поверхностных антигенов, посредством которых бактерии прикрепляются к слизистой оболочке. Streptococcus mutans, являющийся основным возбудителем кариеса, вырабатывает полимеры декстран и леван, посредством которых он приклеивается к гладкой поверхности зубов. Специфическая антисыворотка против этого вида ингибирует глюкозилтрансферазу, синтезирующую полимер декстран. Антисыворотка ингибирует также прилипание микробных клеток к эпителию слизистых оболочек и к поверхности зубов в результате ее взаимодействия с этим полисахаридом. Защитный эффект sIgA может быть обусловлен также ингибицией нейраминидазной активности бактерий (с помощью нейраминидазы бактерии преодолевают муцинозный слой слизистых, отщепляя от поверхностных гликопротеинов и олигосахаридов эпителиальных клеток сиаловую кислоту, что приводит к изменению поверхностного заряда мембран, а следовательно и транспорта активных катионов, уменьшению межклеточного взаимодействия, нарушению физико-химических и функциональных свойств различных тканей, органов и структур). sIgA оказывает также тормозящее действие на продукцию хондроитинсульфатазы. Механизм антимикробного действия sIgA определяется его способностью блокировать антигенные компоненты и ингибировать прикрепление микробов к слизистым оболочкам, их рост, а также ферментативную активность. Если инфекционный агент все же преодолевает барьер из sIgA, он встречается с другой защитной линией секреторной системы, основную роль в которой играет IgE. Контакт IgE с антигеном приводит к высвобождению медиаторов тучными клетками, привлекающих эффекторные клетки и молекулы иммунного ответа и индуцирующих острое локальное воспаление.

**В** последнее время показано, что эпителиальные клетки слизистых оболочек способны вырабатывать в ответ на бактериальную инвазию хемотактические цитокины, привлекающие в участок инфицирования лейкоциты. Так, клетки кишечного и цервикального эпителия в ответ на инфицирование секретировали интерлейкин-8 (IL-8) - высокоэффективный хематтрактант и активатор лейкоцитов (нейтрофилов, базофилов, Т-лимфоцитов).

**О**собой формой защиты от инфекции является механизм микробного антогонизма, связанный с нормальной бактериальной флорой человека. Эти бактерии, в норме постоянно присутствующие на слизистых оболочках, угнетают рост многих потенциально патогенных микроорганизмов и грибов вследствие конкуренции за необходимые питательные вещества или выработки кислот. Например, патогенная флора влагалища угнетается молочной кислотой, которая вырабатывается одним из видов бактерий-комменсалов. Эти бактерии метаболизируют гликоген, секретируемый клетками влагалищного эпителия. Если защитные комменсалы повреждены антибиотиками, то чувствительность к возможному инфицированию Candida и Clostridium difficile возрастает.

**Т**аким образом, барьерные устройства организма нельзя считать пассивными образованиями, лишь ограждающими остальные органы и ткани от внешней среды. Многие из покровных клеточных элементов слизистых оболочек способствуют защите от микробов, выделяя иммуноглобулины и лизоцим, а также слизь и другие вещества, помогающие предохранять организм от потенциально опасных представителей микрофлоры. Все же в полной мере активная клеточная и гуморальная защита проявляется при попадании микробов во внутреннюю среду организма.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ

**( врожденный иммунитет ).**

**Р**ассмотренные выше барьеры служат надежной преградой для большинства микробов, населяющих внешнюю среду или входящих в состав нормальной микрофлоры организма. Однако, кожа и слизистые оболочки нередко испытывают повреждения, открывающие доступ в ткани инфекционным агентам. Некоторые патогенные микробы приобрели способность самостоятельно или при помощи кровососущих насекомых проникать через эпителиальные покровы. В таких случаях вступают в действие особые механизмы защиты внутренних органов и тканей. Ее осуществляют клеточные элементы, способные к фагоцитозу, и гуморальные факторы - лизоцим, комплемент, а также антитела, постоянно имеющиеся в плазме крови.

***Ф****агоцитоз* *(в данном случае)* - поглощение частиц специальными подвижными и фиксированными клетками крови и тканей. Будучи первичным способом поглощения пищи одноклеточными организмами, в процессе эволюции фагоцитоз превратился в высокоэффективный способ защиты внутренней среды организма от чужеродных макромолекул и клеток у всех видов животных.

У млекопитающих фагоцитоз осуществляют две системы клеток - полиморфонуклеары, или гранулоциты, и мононуклеарные фагоциты, или макрофаги. Распознавание «чужого» агента фагоцитами осуществляется непосредственно или при помощи антител и комплемента.

**П**олиморфноядерные фагоциты (гранулоциты) имеют общего костно-мозгового предшественника с другими форменными элементами крови и доминируют среди других лейкоцитов у человека. Предшественники активно пролиферируют, а в резерв входят неделящиеся, созревающие гранулоциты. Выход полиморфонуклеаров из костного мозга может повышаться в несколько раз под влиянием воспалительных стимулов, что расценивается как признак острой инфекции. Такой усиленный выход гранулоцитов из резерва могут индуцировать бактериальные липополисахариды, противовоспалительные цитокины (IL-1, TNF), С3-фракция активированного комплемента, кортикостероиды. Полиморфноядерные лейкоциты первыми мобилизуются в очаг воспаления и от их активности зависит элиминация возбудителя. В крови продолжительность жизни этих клеток составляет несколько дней, в тканях - несколько часов. По строению и морфологическим особенностям ядерного аппарата и по способности гранул окрашиваться гранулоциты разделяют на нейтрофилы, базофилы и эозинофилы. 90-95% всех гранулоцитов в крови человека составляют нейтрофилы. Макрофаги образуются из промоноцитов костного мозга, которые после дифференцировки в моноциты крови в конце концов задерживаются в тканях в виде зрелых макрофагов, и формируют систему мононуклеарных фагоцитов. К ней относятся гистиоциты рыхлой соединительной ткани, купферовские клетки печени, перитониальные макрофаги брюшной полости, альвеолярные макрофаги легких, клетки Лангерганса в эпидермисе, клетки микроглии в нервной ткани, остеокласты и хондрокласты, а также макрофаги стромы тимуса, селезенки, лимфатичческих узлов. В отличие от полиморфоядерных лейкоцитов макрофаги - долгоживущие клетки. Фиксированные макрофаги, способные к фагоцитозу и богатые лизосомальными ферментами, обладают ограниченной фагоцитарной активностью и малым числом мишеней. Их фагоцитарная способность связана с функцией данного органа или ткани. Так, альвеолярные макрофаги ответственны за очищение от вдыхаемых чужеродных частиц различной природы, клетки ретикуло-эндотелиальной системы тимуса фагоцитируют только лимфоциты, остеокласты - только элементы костной ткани и т.д. К системе мононуклеарных фагоцитов относят также образующиеся в результате слияния макрофагов многоядерные гигантские клетки, обнаруживающиеся в очагах воспаления.

**Ц**иркулирующие моноциты-макрофаги привлекаются в очаги повреждения хемотаксическими факторами, которые происходят из системы комплемента, образуются Т-лимфоцитами или бактериями. Здесь они дифференцируются в тканевые макрофаги и активируются, что сопровождается повышением метаболической и бактерицидной активности.

Макрофаги принимают самое активное участие в неспецифической защите от патогенных микроорганизмов, в раннем воспалительном ответе на инфекцию, а также в запуске специфического иммунного ответа (посредством презентации MHC-антигена II класса T-хелперам), в клеточно-опосредованном иммунном ответе и в эффекторной фазе гуморального имунного ответа. В процессе кооперативного взаимодействия с другими клетками макрофаги синтезируют и выделяют многие цитокины, регулирующие имунный ответ. Т.о., макрофаги занимают промежуточное положение между специфическими и неспецифическими защитными реакциями и являются как бы связующим звеном между этими двумя типами ответа организма на инфекцию.

**Ч**тобы осуществился фагоцитоз, должна произойти адгезия микроба на поверхности нейтрофила или макрофага. Это достигается либо за счет примитивного механизма узнавания, основанного на взаимодействии углеводных остатков, либо при помощи опсонинов. Опсонизирующие реакции повышают фагоцитарную активность в отношении микробов, а также способствуют разрушению малигнизированных и инфицированных вирусами клеток. Наиболее выраженное опсонизирующее действие оказывают IgG, C3b-компонент комплемента, а также фибронектин и С-реактивный белок. Опсонины связываются с чужеродными частицами и с рецепторами для Fc-фрагмента Ig или для С3-компонента комплемента на мембране фагоцитов. Возникший при этом сигнал воспринимается системой цитоскелета фагоцита, вследствие чего вдоль опсонизированных частиц вытягиваются псевдоподии и заключают их в вакуоль (фагосому). Захваченная клетка или макромолекула подвергается действию целого ряда бактерицидных механизмов обезвреживания.

**Р**яд микробов, будучи фагоцитированы, погибают в анаэробных условиях цитоплазмы. Бактерицидность обусловлена также снижением в вакуолях рН до 4,0 при котором многие бактерии погибают. Кроме того, при таком рН более активны лизосомальные ферменты: лизоцим, липазы, нуклеазы, пероксидазы, протеазы, эстеразы, карбогидразы, фосфорилазы, В-глюкоуронидаза, нейраминидаза и др. Все эти энзимы, вызывающие деструкцию бактериальных клеток, обнаружены в гранулах макрофагов и нейтрофилов. Весь процесс катаболизма происходит внутри вакуоли, поэтому собственные вещества клетки не перевариваются. Помимо лизосомальных ферментов кислороднезависимая бактерицидность фагоцитов обусловлена катионными белками и лактоферрином. Катионные белки разрушают бактериальную мембрану как за счет протеиназного эффекта (нейтральная протеиназа катепсин G), так и за счет непосредственного присоединения к поверхности микроорганизма (например, дефенсины, встраиваясь в бактериальную мембрану, перфорируют её, образуют неконтролируемый канал, что ведет к гибели клетки). Лактоферрин, содержащийся в специальных гранулах нейтрофилов, связывает железо, необходимое для метаболических процессов бактерий, чем подавляет их рост. Такое же действие оказывает калпротектин нейтрофилов, связывающий цинк. Весь набор ферментов нейтрофилов может действовать не только внутри клетки, но и высвобождаться в окружающие ткани, уничтожая таким образом паразитов, не подвергающихся фагоцитозу по своим размерам.

**Н**а дегрануляции основана и защитная функция эозинофилов и базофилов. Особенностью эозинофилов является экспрессия на их мембранах Fc-рецепторов, специфичных для IgЕ. В связи с этим их эффекторная функция проявляется в основном в противопаразитарном иммунном ответе, при котором образуются специфические антитела, относящиеся к классу IgE. При помощи Fc-рецепторов эозинофилы прикрепляются к паразитам, покрытым соответствующими антителами, через Fc-фрагмент или при помощи CR1-рецепторов - к паразитам, опсонизированным С3b-компонентом комплемента. После этого происходит дегрануляция эозинофилов с выбросом катионных белков, пероксидазы, арилсульфатазы, фосфолипазы, гистаминазы, а также главного основного белка (MBP), который обладает выраженным паразитоцидным действием.

**Б**азофилы среди лейкоцитов крови представляют собой функциональные аналоги тучных клеток тканей. На мембранах базофилов экспрессированы Fc-рецепторы для IgE, при перекрестном сшивании которых антигеном, происходит дегрануляция клеток и запуск местного воспалительного ответа. Гранулы базофилов содержат гепарин, препятствующий свертыванию крови, которое ограничивало бы поступление клеток в очаг, гистамин и серотонин, расширяющие кровеносные сосуды, повышающие их проницаемость, способствующие миграции лейкоцитовв из кровяного русла в очаг воспаления, а также фактор привлечения эозинофилов и некоторые ферменты (пероксидаза, супероксиддисмутаза, химотрипсин, арилсульфатаза, галактозидаза). Быстрый воспалительный ответ, запущенный базофилами является защитным, т.к. способствует быстрой мобилизации фагоцитов и антител в очаг инфекции. Для проявления кислородзависимой бактерицидности фагоцитов нужны метаболические изменения. Усиление метаболизма, вызванное процессом фагоцитоза, интенсифицирует окисление глюкозы (гексозомонофосфатный шунт). В результате генерируется НАДФ**.**Н, который используется для восстановления молекулярного кислорода, связанного с уникальным мембранным цитохромом. Это вызывает бурное потребление О2 . В результате образуется супероксиданион (О-), пероксид водорода (Н2О2), синглетный активный кислород (О**.**) и гидроксильные радикалы (ОН-), оказывающие мощное бактерицидное действие. Более того, сочетание пероксила, миелопероксидазы и ионов галогенов создает мощную систему галогенирования, способную вызвать гибель как бактерий, так и вирусов. Микробные клетки обычно погибают в фагоцитах в течение нескольких минут. После переваривания бактерий продукты деградации высвобождаются из клетки, либо содержимое вакуоли растворяется в цитоплазме и фагоцит аутолизируется.

**Ф**агоцитоз является довольно надежным механизмом защиты организма от инфекционных агентов, но следует помнить, что “включение” этой системы возможно только при условии сближения фагоцита и микроорганизма, адгезии микроорганизма на поверхности фагоцита и активации мембраны фагоцита, которая приводит к поглощению микроорганизма. Ряд бактерий действительно продуцирует химические соединения, направленно привлекающие фагоциты, некоторые бактерии сами прикрепляются к поверхности фагоцита, а другие способны спонтанно подать мембране индуцирующий сигнал. Однако, патогенные микроорганизмы постоянно претерпевают мутации и способны настолько видоизменяться, что выходят из под контроля защитных механизмов. Решить эту проблему помогает другая эволюционно древняя система защиты организма от инфекционных агентов - система комплемента.

***Система комплемента*** - это комплекс растворимых белков и белков клеточной поверхности, взаимодействие которых опосредует разные биологические эффекты: разрушение (лизис) чужеродных клеток, привлечение лейкоцитов в очаг воспаления (хемотаксис), облегчение фагоцитоза (опсонизация) и др. Большая часть компонентов комплемента синтезируется гепатоцитами и мононуклеарными фагоцитами. Компоненты комплемента циркулируют в крови в неактивной форме. При определенных условиях самопроизвольный каскад ферментативных реакций ведет к последовательной активации каждого из компонентов системы комплемента.

**С**уществуют два взаимосвязанных пути активации комплемента: классический и альтернативный.

***К****лассический путь* начинается связыванием с комплексом антиген-антитело (IgG или IgM) компонента C1qrs, который при этом активируется и приобретает способность расщеплять С4 на С4a и С4b, а С2 на С2а и С2b. При этом образуется комплекс С4bС2а, который выполняет функции С3/С5-конвертазы и расщепляет С3 на С3а и С3b, а С5 на С5а и С5b. Фракция С5b может самостоятельно прикреплятся к клеточной мембране и созлавать ядро для формирования литического мембранатакующего комплекса (МАК). С С5b на мембране последовательно связываются С6,С7,С8,С9. Компонент С9 по структуре и свойствам напоминает белок перфорин - цитотоксин натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. МАК (как и перфорин) формирует в мембране клетки-мишени канал, полностью проницаемый для электролитов и воды. За счет высокого коллоидно-осмотического давления внутри клетки в нее поступают ионы натрия и вода, что и приводит к осмотическому разрыву (лизису) патогенной клетки.

***А****льтернативный путь* начинается с фракции С3b, которая присутствует в сыворотке крови в низкой концентрации. Фактор B связывается с С3b, образуя комплекс С3bB, который служит субстратом для фактора D. Под влиянием фактора D фактор B в этом комплексе расщепляется на Ва и Вb, причем в составе комплекса остается Bb. Этот комплекс обладает протеолитическим действием на С3, который расщепляется на С3а и С3b. Комплекс С3bBb очень нестабилен и для сохранения активности комплексируется еще с белком сыворотки крови пропердином. Этот комплекс эффективно стабилизируют полисахариды, гликолипиды, гликопротеины поверхности микроорганизмов. При этом комплекс связывается с микробной поверхностью и катализирует продукцию больших количеств С3b. В дальнейшем образовавшийся комплекс приобретает свойства С5-конвертазы и запускает формирование литического комплекса. Но защитная и повреждающая роль активированной системы комплемента не исчерпывается лизисом клеток-мишеней. В процессе активации системы комплемента образуются отдельные фракции, обладающие биологической активностью. Фракция С3b оказывает опсонизирующее действие, т.е. способствует фагоцитозу бактерий, на поверхности которых идет активация системы комплемента. Такие опсонизированные комплементом бактерии прикрепляются к фагоцитирующим клеткам через особые рецепторы к С3b - CR1-рецепторы, легче захватываются и перевариваются фагоцитами. Свойствами сильнейшего хематтрактанта для фагоцитов обладает фракция С5а. Кроме того, фракции С3а и С5а получили название “анафилотоксины” в связи с присущими им провоспалительными свойствами, способностью повышать проницаемость сосудов, вызывать спазм гладкой мускулатуры, агрегацию тромбоцитов, отек тканей, рекрутирование и активацию фагоцитов, а также деструкцию тканей. Таким образом, система комплемента обладает многосторонней биологической активностью и вносит значительный вклад в процесс элиминации инфекционных агентов из организма.

**К** **гуморальным факторам** неспецифической защиты организма наряду с каскадом комплемента относятся лизоцим, лизин, белки острой фазы, интерфероны. Очень распространенный бактерицидный фермент лизоцим является мурамидазой, расщепляющей основное вещество клеточной стенки бактерий - муреин. Лизоцим содержится во многих секретах человека (а также теплокровных и холоднокровных животных): в слюне, слезной жидкости, молоке, кишечной слизи, тканях различных внутренних органов, а также в скелетных мышцах, мозге, лейкоцитах. Предполагают, что основная масса лизоцима синтезируется тканевыми макрофагами и молодыми нейтрофилами. Макрофаги синтезируют и секретируют лизоцим постоянно и более интенсивно, чем другие клетки, хотя наиболее высокое содержание лизоцима выявляется в нейтрофилах, где он содержится в лизосомах и освобождается при их дегрануляции.

***Л****изоцим* стимулирует фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами. Это обусловлено изменениями, которые возникают на поверхности микробных клеток под влиянием лизоцима, и, возможно, нарушением целостности их поверхностных структур. Также лизоцим стимулирует синтез антител. Удаление лизоцима из крови вызывает снижение в сыворотке крови уровня комплемента, пропердина, лизинов.

***Л****изины,* содержащиеся в сыворотке крови, оказывают бактерицидное действие в основном на грамположительные бактерии. Имеются предположения, что лизины выделяются тромбоцитами в процессе свертывания крови. Бактерицидное действие лизинов, по-видимому, обусловлено тем, что они индуцируют аутолиз клеточной стенки ферментами цитомембраны. Эти белки сыворотки крови проявляют активность в отсутствие комплемента и антител, в то время как активность лизоцима в присутствии комплемента и антител повышается. Лизины активны только в присутствии ионов Са++, в то время как активность лизоцима от этих ионов не зависит.

**В** ответ на инфекцию или повреждение тканей резко увеличивается концентрация некоторых других белков плазмы крови, имеющих общее название - белки острой фазы. К этим белкам относятся: С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный А-белок, антитрипсин, макроглобулин, фибриноген, церулоплазмин, компонент комплемента С9 и фактор B.

**В** процессе инфекции продукты жизнедеятельности микробов (эндотоксины) стимулируют выработку моноцитами-макрофагами IL-1, который увеличивает эффективность защитных механизмов, вызывает повышение температуры тела, а также действует на печень, усиливая синтез и секркцию СРБ до такой степени, что его концентрация в плазме крови может увеличиваться в 1000 раз.

**В**ажное свойство *СРБ* - способность связываться при участии Са++ с некоторыми микроорганизмами, у которых в состав мембраны входит фосфорилхолин. Образовавшийся комплекс активирует систему комплемента (по классическому пути), что приводит к связыванию С3b с поверхностью микроба, и в результате последний опсонизируется, т.е. подготавливается к фагоцитозу.

***И****нтерфероны* (IFNα,β) являются антивирусными агентами широкого спектра действия и продуцируются лейкоцитами и макрофагами в ответ на воздействие вирусов (а также риккетсий, некоторых простейших и бактерий). Синтезированный IFN секретируется в межклеточное пространство, где связывается со специфическими рецепторами соседних клеток. Воздействие интерферона стимулирует синтез белков, которые присоединяются к рибосомам и ингибируют трансляцию вирусных РНК. Существенный вклад в предупреждение распространения вирусной инфекции вносят натуральные (или естественные) киллеры (NK), которые также являются важным компонентом неспецифической защиты организма.

***NK****-клетки* представляют собой популяцию лимфоцитов, происходящих из костно-мозговых предшественников. Предполагается, что NK узнают определенные структуры высокомолекулярных гликопротеинов, которые экспрессируются на мембране инфицированных вирусом клеток. В результате узнавания клетки-мишени и сближения с ней натуральные киллеры активируются и содержимое их гранул выбрасывается во внеклкточное пространство. Считается, что главная роль здесь принадлежит перфорину, имеющим некоторое структурное сходство с компонентом комплемента С9. Подобно С9, перфорин встраивается в мембрану клетки-мишени и образует трансмембранную пору, что приводит к гибели клетки. NK-клетки способны лизировать клетки, инфицированные другими внутриклеточными возбудителями, а также некоторые опухолевые клетки. К тому же они продуцируют и секретируют некоторые иммунорегуляторные цитокины (IFN-γ, TNF, GM-CSF), чем вносят вклад в осуществление специфических форм иммунного ответа.

ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

**(формы иммунного ответа).**

**П**оскольку в процессе эволюции некоторые паразиты обрели способность преодолевать неспецифическую устойчивость организма-хозяина, произошло такое же эволюционное становление новых механизмов защиты, направленной уже против определенных микробов. Механизмы специфической защиты (иммунного ответа) приобретаются организмом после контакта с конкретным чужеродным веществом (антигеном). Иммунный ответ помимо проявления собственных механизмов элиминации микробов из организма усиливает механизмы неспецифической защиты, делая их более целенаправленными.

**Р**азличают две основные формы осуществления иммунного ответа: **гуморальный** и **клеточный**. Гуморальный иммунный ответ подразумевает продукцию специфических антител в ответ на воздействие чужеродного антигена. Основную роль в реализации гуморального ответа играют В-лимфоциты, которые под влиянием антигенного стимула дифференцируются в антителопродуценты (плазматические клетки). Однако, В-лимфоциты, как правило, нуждаются в помощи Т-хелперов и антигенпредставляющих клеток (АПК), которые стоят на границе между неспецифической и специфической иммунологической защитой организма. Клеточный (клеточно-опосредованный) иммунный ответ подразумевает накопление в организме клона Т-лимфоцитов, несущих специфические для данного антигена антиген-распознающие рецепторы и ответственных за клеточные реакции иммунного воспаления - гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), в которых, кроме Т-лимфоцитов, участвуют макрофаги.

**О**собой формой специфического иммунного ответа на контакт иммунной системы с чужеродным антигеном является формирование иммунологической памяти, которая проявляется в способности организма отвечать на повторную встречу с уже изветстным антигеном, более быстро и сильно, так называемый вторичный иммунный ответ. Эта форма иммунного ответа связана с накоплением клона долгоживущих клеток памяти, как Тп так и Вп, способных распознать только ***один*** антиген, ранее встречавшийся их «прародителям», и ответчать на него немедля, не проходя стадию активации Т-хелперами.

**И**ммунный ответ, направленный против внеклеточно паразитирующих бактерий (стафилококки, стрептококки, клостридии, возбудители дифтерии, кишечных инфекций и др.), а также некоторых крупных вирусов (кори, полиомиелита), преследует две цели: *элиминацию* самих возбудителей и *нейтрализацию* их токсинов. Главную протективную роль при этом играет гуморальный иммунный ответ, проявляющийся синтезом специфических антител - иммуноглобулинов. В реализации такого ответа участвуют В-лимфоциты, Т-хелперы (CD4 Т-лимфоциты) и антигенпредставляющие клетки.

**С**пецифические Т-клеточные рецепторы (TcR) способны распознавать чужеродный антиген только в комплексе с собственными клеточными антигенами главного комплекса гистосовместимости (MHC) на поверхности вспомогательных антигенпредставляющих клеток. Професиональными АПК организма являются макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты. Их роль в различных типах иммунного ответа неодинакова. Так, в гуморальном иммунном ответе в основном функцию АПК осуществляют В-лимфоциты. В-лимфоциты способны распознавать антиген в растворе и связывать белковые, полисахаридные и липопротеидные растворимые антигены с помощью специфических IgМ-рецепторов (а также рецепторов CR1 к C3b-компоненту комплемента, который в свою очередь может быть связан с микробом), тогда как CD4 Т-лимфоциты могут распознать только короткие (15-20 а/к) пептидные фрагменты белковых антигенов в комплексе с молекулами MHC II класса. Таким образом, чтобы Т-лимфоцит распознал антиген и активировался, необходим “процессинг” антигена/MHC II антигенпредставляющей клеткой. При этом антиген фагоцитируется АПК и расщепляется в кислой среде фаголизосомы. Среди образовавшихся фрагментов идет отбор по способности комплексироваться с молекулами MHC II, пресинтезированными в эндоплазматическом ретикулуме той же клетки. Специальная молекула - шаперон - переносит MHC II внутрь эндосомы, где и образуется ее комплекс с пептидом, который далее презентируется на мембране клетки. Комплекс антигенного пептида с MHC II распознается TcR при участии корецепторной молекулы CD4. Причем начальный контакт между АПК и Т-лимфоцитом обеспечивается взаимодействием адгезионных молекул B7 и CD28, которые играют также роль костимулирующих факторов. Дополнительным сигналом активации CD4 Т-лимфоцита служит выделяемый активированной антигенпредставляющей клеткой IL-1β . (IL-1β продуцируется многими клетками организма в ответ на инфекцию, действие микробных токсинов, воспалительных агентов, некоторых других цитокинов, активированных компонентов комплемента и обладает способностью стимулировать Т- и В-лимфоциты, повышать продукцию гепатоцитами острофазных белков, продукцию и секрецию других цитокинов различными клетками, усиливать клеточную пролиферацию).

**И**так, после активации в результате распознавания антигена CD4 Т-лимфоцит дифференцируется в Т-хелпер (Тх). Причем, при гуморальной форме иммунного ответа, осуществляемой против ***внеклеточных*** инфекционных агентов, наблюдаются реакции воспаления в рыхлой соединительной ткани. В ней участвуют базофилы и тучные клетки, которые при активации выделяют интерлейкин-4. В присутствии IL-4 CD4 Т-лимфоциты (Тх0) дифференцируются в Т-хелперы II типа (Тх2) и начинают сами синтезировать IL-4, который является главным фактором роста Тх2 и В-лимфоцитов. В результате образуется клон Тх2, способных активировать специфические В-лимфоциты, связавшие конкретный антиген, вызвавший данный иммунный ответ. При этом Тх2 распознает с помощью CD4 молекулы антиген, ассоциированный с MHC II, адгезионными молекулами в данном случае являются CD40L и CD40. Вторым сигналом для активации В-лимфоцитов служит выделяемый Тх2 IL-4, а также необходимо присутствие на мембране В-лимфоцитов иммуноглобулинового рецептора, связанного с антигеном. Активированные Тх2 специфические В-лимфоциты начинают усиленно продуцировать соответствующие по специфичности антитела - иммуноглобулины. Антитела в свою очередь могут участвовать в различных способах элиминации инфекционных агентов: опсонизации бактерий и усиления их фагоцитоза через FcR и CR1-рецепторы фагоцитов; нейтрализации бактериальных экзотоксинов; активации системы комплемента с последующим действием ее мембранатакующего комплекса. Кроме того, специфические антитела класса IgA, присутствующие на поверхности слизистых оболочек (sIgA), препятствуют колонизации поверхности слизистых бактериями и участвуют в нейтрализации их токсинов.

**О**сновная протективная роль в иммунном ответе, направленном против ***внутриклеточных*** паразитов (Micobacterium tuberculosis, грибов, простейших, вирусов), принадлежит клеточным механизмам. Способность перечисленных микробов переживать и размножаться внутри клеток делает их защищенными от действия антител и системы комплемента. Для элиминации таких микробов необходим специфический клеточно-опосредованный ответ, который может осуществляться двумя способами в зависимости от природы возбудителя.

**Противовирусный иммунный ответ** осуществляется при инфицировании организма вирусами и некоторыми простейшими (токсоплазма, листерия), когда антиген локализуется в цитоплазме инфицированных клеток. Преимущественно презентацией антигена в таком случае занимаются дендритные АПК. Их происхождение до сих пор является спорным вопросом: они могут дифференцироваться либо из отдельной клетки-предшественника, либо из общего предшественника моноцитарно-макрофагального ряда. Дендритные клетки содержатся в строме лимфатических узлов и селезенки, а также в некоторых нелимфоидных тканях: в эпидермисе кожи и слизистых оболочках воздухоносных путей, где они называются клетками Лангерганса, в слизистых желудочно-кишечного и урогенитального трактов, в интерстисиальных тканях сердца, почек и других органов.

**Б**елковый антиген (например, вирусный капсид) в ходе процессинга расщепляется в протеосомах цитоплазмы, транспортируется с помощью белков-трансмитеров (TAP 1,2) в ЭПС, где образуется его комплекс с пресинтезированной молекулой MHC I. Этот комплекс затем переносится через аппарат Гольджи на поверхность клетки для презентации CD8 Т-лимфоцитам. TcR CD8 цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ или Т-киллеры) распознают антиген в комплексе с MHC I при помощи молекулы CD8 и адгезионных молекул B7 и CD28. Вторым сигналом активации ЦТЛ является секреция антигенпредставляющей клеткой IL-1 в подтверждение того, что МНС ассоциирована с вирусным пептидом. После активации ЦТЛ начинает секретировать IL-2 и экспрессирует рецепторы для IL-2, который является главным фактором роста Т-лимфоцитов. В результате образуется клон цитотоксических лимфоцитов с TcR, специфичными для антигена, вызвавшего данный иммунный ответ. ЦТЛ, после контакта с клеткой-мишенью, быстро убивают ее и отделяются от нее, чтобы атаковать следующую мишень. Однако в период, пока ЦТЛ связан с клеткой-мишенью при участии TcR, создаются условия фокусирования эффекторных молекул, секретируемых лимфоцитом, точно в месте контакта клеток. Цитотоксические функции CD8 Т-лимфоцитов обусловлены секрецией пресинтезированных цитотоксинов: *фрагментинов*, индуцирующих апоптоз в клетке-мишени, и *перфоринов*, поры-образующих белков. ЦТЛ также продуцируют и выделяют:

* **IFNγ**, активирующий макрофаги (фагоцитируют последствия работы лимфоцитов) и пролиферацию Т-х1;
* **IL-2**, фактор роста Т-лимфоцитов (Т-киллеров, Т-х1 и Т-клеток памяти), а также ускоряющий синтез MHC антигенов и представление в комплексе с ними чужеродных антигенов;
* **TNFα**, увеличивающий проницаемость сосудов, но при избыточной концентрации приводящий к сосудистому шоку;
* **TNFβ** (лимфотоксин), имеющий собственный цитотоксический эффект (приводит к механизму апоптоза).

**В**торой механизм клеточно-опосредованного иммунного ответа – **хроническое воспаление**. Он развивается на патогены, развивающиеся внутри вакуолей клеток (некоторые бактерии, микобактерии - возбудители туберкулеза и проказы, некоторые простейшие - лейшмания). Презентацию антигена осуществляют в основном макрофаги в ассоциации с MHC II класса. Процессинг антигена происходит также, как при гуморальном иммунном ответе - в визикулярной фракции. Активированные антиген-представляющей клеткой CD4 Т-лимфоциты (Тх0) дифференцируются в Т-хелперы 1 типа при участии IL-2. Дифференцировка Тх0 именно в этом направлении определяется присутствием IL-2, продуцируемого активированными макрофагами, и IFN, продуцируемого натуральными киллерами, активированными в раннюю фазу ответа на внутриклеточно паразитирующие возбудители. В результате образуется клон специфических Тх1, активирующих систему мононуклеарных фагоцитов. Макрофаги получают от Тх1 два сигнала активации: IFN секретируется Тх1 и действует через специфический рецептор, а второй сигнал исходит от мембраносвязанной формы TNF или секретируемого TNF . Хотя все макрофаги имеют рецепторы для IFN, активироваться при контактах с Тх1 будут, в первую очередь, инфицированные макрофаги, несущие на мембране распознаваемый TcR антиген. Итак, эффекторным механизмом при такой форме иммунного ответа является скопление привлеченных в очаг макрофагов. Причем, может происходить слияние части клеток между собой с образованием гигантской многоядерной синцитиальной структуры, в результате чего объединяются метаболические аппараты макрофагов, увеличивается продукция активных форм кислорода и лизосомальных ферментов. Если и это не помогает уничтожить возбудителя, используется другой механизм обезвреживания патогена: изоляция. С помощью фибробластов формируется фиброзная сумка (гранулема), которая может пропитываться солями кальция. Гранулема является неотъемлимой чертой хронического воспаления при персистировании инфекции. Любая форма иммунного ответа начинается с распознавания чужеродного антигена, т.е. его связывания со специфическим рецептором на мембране зрелого лимфоцита. Такие специфические рецепторы предсуществуют на лимфоцитах до встречи с антигеном. Огромное их разнообразие обеспечивает широкий репертуар клонов лимфоцитов и возможность распознать любой чужеродный антиген. Специфическое распознавание и связывание антигена с антиген-распознающим рецептором влечет за собой активацию лимфоцита, которая проявляется его усиленной пролиферацией (клональной экспансией), т.е. накоплением клона антиген-специфических лимфоцитов, и последующей дифференцировкой лимфоцитов с приобретением ими эффекторных функций. Результатом эффекторной фазы иммунного ответа является элиминация антигена при участии активированных лимфоцитов, их продуктов, а также других клеток и механизмов неспецифической защиты, вовлекаемых лимфоцитами в иммунный ответ: фагоцитирующих клеток, натуральных киллеров, системы комплемента.

# СТРАТЕГИИ ПРОТИВОБОРСТВА.

Многочисленные механизмы защиты организма от инфекции кажутся настолько эффективными, что вообще удивляет существование инфекционных заболеваний. Дело в том, что многие патогенные микроорганизмы в процессе эволюции паразитизма приобрели факторы стратегии, позволяющие им преодолеть действие защитных механизмов хозяина.

Некоторые микроорганизмы, вероятно, для того, чтобы уклониться от нежелательных контактов с фагоцитирующими клетками, прикрепляются к поверхности наружных слизистых покровов тела и заселяют их. Так, поверхность слизистого эпителия служит местом пребывания у человека гонококков, холерных вибрионов, возбудителей коклюша, а также таких простейших,как лямблии и трихомонады, и Candida albicans - представителя патогенных грибов. Функцию защиты на слизистых оболочках выполняет секреторный IgA, который препятствует адгезии и размножению возбудителей путем блокады поверхностных антигенов. Однако некоторые бактерии (Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae) секретируют ферменты, которые избирательно разрушают sIgA.

Другие возбудители, поселяющиеся в тканях хозяина, пытаются избежать

поглощения фагоцитирующими клетками. Так, полисахаридная капсула предохраняет

пневмококков от взаймодействия с рецепторами фагоцитирующих клеток, что

затрудняет адгезию. Иногда в капсуле содержатся вещества, которые и в случае

адгезии микробов к фагоцитам эффективно ингибируют фагоцитоз. Некоторые бактерии

секретируют коагулазу, которая вызывает образование вокруг бактерии защитного слоя фибрина, или токсины, убивающие фагоциты.

Защитные механизмы хозяина в таких случаях основаны на специфичности и разнообразии антител. Циркулирующие в крови антитела способны нейтрализовать антифагоцитарные продукты бактерий и другие экзотоксины путем присоединения вблизи активного центра токсина и стереохимического блокирования его взаимодействия с субстратом. В комплексе с антителами токсин теряет способность к диффузии в тканях и может стать объектом фагоцитоза. Связываясь с поверхностью микробов, антитела не только не позволяют им избежать фагоцитоза, но и облегчают (путем опсонизации) их поглощение полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами. Некоторые возбудители инфекционных заболеваний пытаются избежать действия иммунной системы организма, приспособившись обитать и размножаться внутри самих фагоцитов. В этом случае микробы не только не избегают захвата этими клетками, но, проникнув в организм, даже устремляются к тканевым гистиоцитам или выделяют хемотактичнские факторы, привлекающие фагоциты. Не исключена возможность, что некоторые из них, не ожидая фагоцитоза, сами внедряются в клетки типа макрофагов. Внутриклеточное паразитирование микроорганизмов может осуществлятся разными способами. Некоторые риккетсии, простейшие (Tripanosoma cruzi) избегают гибели, находясь не в пищеварительной вакуоли (фагосоме), а прямо в цитоплазме инфицированной клетки. Этот способ основан на том, что лизосомы не способны опорожнять свое содержимое на паразита, не отделенного мембраной от клеточных структур, что привело бы к повреждению и гибели самой клетки.

Некоторые микробы (микобактерии, хламидии, токсоплазмы) ингибируют слияние

фагосом, в которых они находятся, с лизосомами. Другие приспосабливаются к

бактерицидным веществам и протеолитическим ферментам лизосом. Микобактерии

имеют оболочку, резистентную к лизосомальным ферментам, а также продуцируют ряд

ферментов, нейтрализующих реактивные кислородные радикалы фагоцитов. Лейшмании

секретируют протеазы, инактивирующие лизосомальные ферменты, или ингибируют

респираторный взрыв. Некоторые бактерии продуцируют экзотоксины, получившие

название лейкоцидины, которые вызывают дезинтеграцию лизосом внутри макрофагов,

что ведет к разрушению клеточных органелл и к гибели клеток. Многие из внутри-

клетчно паразитирующих бактерий, простейших и вирусов внутри макрофагов

по-разному интерферируют со сложной системой внутриклеточной трансдукции

сигналов. Вызванное ими нарушение взаимосвязей между протеинкиназами, фосфо-

липазами и другими молекулами внутриклеточных вторичных мессенджеров приводит

к деактивации макрофагов. При этом снижается переработка (процессинг)

захваченных антигенов, экспрессия антигенов гистосовместимости MHC II,

презентация антигена, продукция цитокинов, страдают и защитные функции макрофагов.

У людей, инфицированных плазмодиями или трипаносомами, а также микобактериями, было описано появление “супрессивных” макрофагов, секретирующих цитокин, который ингибировал и секрецию IL-2, и экспрессию IL-2R на Т-лимфоцитах. Существование микробов в клетках типа макрофагов, как правило, приводит к развитию полиморфных заболеваний, часто с острой стадией, но с характерным длительным персистированием возбудителя, с чередованием периодов относительного благополучия и обострений. Так заболевания, вызываемые микобактериями (туберкулез, проказа), характеризуются очень высокой степенью инфицированности и низкой частотой развития у инфицированных клинически выраженного заболевания. Тогда как инфицированные Mycobacterium tuberculosis составляют одну треть всего населения земного шара, болезнь развивается лишь у незначительного числа из них.

У некоторых лиц болезнь развивается сразу же после инфицирования, тогда как

у других она может сохраняться в субклиническом состоянии персистирования на

протяжении многих лет и даже десятилетий их жизни до момента ее клинического

проявления. Однако паразиты, нечувствительные к микробицидным факторам макрофагов

(или поселившиеся в каких-нибудь других клетках), далеко не всегда обладают устойчивостью к более активным фагоцитам - полинуклеарам (в нейтрофилах могут длительно сохраняться и размножаться только менингококки и гонококки, но и это является спорным). Микробу, находящемуся внутри живой клетки, полиморфноядерные лейкоциты не опасны: на собственную клетку, покрытую неповрежденной оболочкой, они не действуют. Но после разрушения клетки-хозяина вокруг нее скапливаются нейтрофилы и активно фагоцитируют возбудителя. Для внутриклеточных паразитов безопасны не только фагоциты, но и гуморальные факторы защиты организма: специфические антитела не проникают в зараженную клетку. Для врачебной практики особенно важно, что таким микробам не особенно угрожают и некоторые лекарственные вещества, в частности антибиотики. И хотя некоторые из них все же могут проходить сквозь клеточные мембраны, радикальная терапия инфекций, вызываемых внутрикле-точными паразитами, остается трудной задачей.

С иммунологической точки зрения вирусные инфекции отличаются от других (протозойных, бактериальных) тем, что генетическая информация вируса тесно связывается с геномом инвазированной клетки. Вирусы не имеют собственных механизмов для синтеза белков и репликации и используют для этого соответствующие механизмы клетки хозяина. Поэтому с точки зрения существования вида вируса выгодна длительная его персистенция в организме хозяина. Многие вирусы защищены от воздействия иммунологических механизмов в случаях, когда они размножаются в недоступной для лимфоцитов ткани. Такие вирусы вообще не индуцируют иммунный ответ. Это так называемые медленные вирусы, развивающиеся в мозге и вызывающие инфекции с очень длительным инкубационным периодом. При обусловленных этими вирусами инфекциях (скрепи) иммунитет не возникает вовсе: не выявлено ни антител, ни клеточного иммунитета. Эти вирусы не чувствительны и к интерферону. Вирусы, размножающиеся в ороговевшем эпидермисе, также не подвергаются давлению механизмов иммунной защиты, т.к. лимфоциты и антитела не могут туда проникать.

“Латентные” вирусы способны длительно (годами и десятилетиями) сохраняться в организме, оставаясь внутри клеток и не выходя за их пределы (например, герпес симплекс, вирус Эпштейна-Барра). При таких инфекциях, как и при внутриклеточном паразитировании бактерий, в течение десятков лет чередуются периоды латентности без явных проявлений и повторные воспаления, вызывающие клинические симптомы. Очень часто вирусы и непосредственно влияют на осуществление механизмов иммунной защиты. Так, геном аденовирусов кодирует белок, препятствующий транскрипции и трансляции молекул МНС I, играющих существенную роль в противо-вирусном иммунном ответе. Другой продукт гена аденовируса может связываться непосредственно с MHC I в клетках и препятствовать их экспрессии на клеточных мембранах. Это приводит, соответственно, к снижению экспрессии молекул MHC I на поверхности клеток и предохраняет инфицированные клетки от атаки цитотоксическими Т-лимфоцитами. Герпес-вирусы тоже способны снижать экспрессию антигенов MHC I и II классов, а также адгезионных молекул ICAM-1 и LFA-3, участвующих в первичном заякоривании иммунокомпетентных клеток с другими (АПК, инфицированными клетками). Риновирусы связываются с ICAM-1 на эпителиальных клетках, используя эти адгезионные молекулы в качестве собственных рецепторов.

А цитомегаловирус человека стимулирует образование макрофагами цитокинов,

которые у нин, посредством которого вирус прикрепляется к клетке, и

нейраминидазу, освобождающую новообразованные вирусные частицы от поверхностных

сиаловых кислот зараженной клетки. Постепенные изменения антигенных свойств гемагглютинина происходят в результате точечных мутаций вирусного генома (антигенный дрейф), тогда как значительные изменения возникают в результате обмена генетическим материалом с другими вирусами других хозяев (антигенный шифт). Когда антигенная специфичность гемагглютинина изменяется настолько, что приобретенный в прошлую эпидемию иммунитет станет неэффективным, начинается новая эпидемия гриппа. Некоторые вирусы в ходе антигенных вариаций образуют набор квазивидов с мутантными белками, которые не узнаются ЦТЛ, либо вообще не транспортируются из цитозоля в ЭПР.

Такие паразиты как простейшие и гельминты также выработали в процессе эволюции весьма сложные способы защиты от многочисленных механизмов иммунитета. Среди них очень распространено изменение антигенного состава паразита в процессе онтогенеза. Яйца, личинки и взрослые особи ряда гельминтов представляют значительные антигенные различия и это выгодно паразиту, т.к. с переходом к новой стадии его развития какое-то время не срабатывает существующий в организме хозяина механизм специфической защиты, необходимо его перестраивать и дополнять. Например, во внешнем слое покровов взрослых паразитов не останется антигенов, распознаваемых антителами, специфичными по отношению к предшествующим стадиям развития паразита. Антигенные вариации используют для избегания губительного действия антител Trypanosoma brucei и некоторые виды Plasmodium. Большое значение имеют процессы мимикрии - покрытие поверхности паразита антигенами хозяина. Например, взрослые шистосомы обладают рецепторами для Fc-фрагмента иммуноглобулинов хозяина. Даже специфический IgE безвреден для такого паразита, т.к. Fc-фрагмент, через который к нему присоединяются эозинофилы, оказывается занят. Более того, шистосомы могут быстро вызывать отделение Fab-фрагментов от Fc-фрагмента, причем отделившиеся Fab-фрагменты оказывают сильное супрессивное действие, в частности подавляют зависимую от IgE цитотоксичность макрофагов по отношению к шистостомулам in vitro. Фрагмент Fc остается прикрепленным к паразиту, продолжая способствовать мимикрии. Кроме иммуноглобулинов паразиты способны сорбировать на своей мембране другие антигены хозяина: гликолипиды и гликопротеины эритроцитов, молекулы MHC, что также способствует маскировке паразита и нарушает эффективное действие механизмов иммунитета.

Паразитирующие внутриклеточно простейшие, также как и бактерии, блокируют нормальные механизмы уничтожения таких микробов макрофагами. Toxoplasma gondii, например, подавляет слияние фагосом с лизосомами, каким-то способом “выстраивая” вдоль мембраны фагосомы митохондрии клетки-хозяина. Trypanosoma crusi высвобождается из фагосомы в цитоплазму, а Leishmania окружены электроноплотным материалом, который, видимо, защищает их от “дыхательного взрыва”. Макрофаги тем не менее могут уничтожать этих паразитов, если будут активированы лимфокинами (IFN), которые продуцируют Т-лимфоциты. Большинство паразитарных инфекций (впрочем, как и многих других) сопровождается иммунодепрессией. Некоторые гельминты способны к поликлональной активации В-лимфоцитов, продуцирующих IgE, что дает преимущество паразиту и соответственно ослабляет иммунитет хозяина: высокие концентрации неспецифического IgE, связываясь с тучными клетками, могут вытеснить специфичные к паразиту молекулы IgE и тем самым снизить возможность активации тучных клеток специфическим антигеном. Другие выделяют факторы, которые могут вызвать сдвиг соотношение Тх1/Тх2 клеток-хелперов в направлении, благоприятном для выживания возбудителя. Крайним случаем вторжения паразитов в функционирование иммунной системы является использование некоторыми из них (главным образом трипаносоматидами) иммунорегуляторных белков хозяина - цитокинов - в качестве собственных ростовых факторов.

Избираемые паразитическими организмами стратегии противодействия иммунной системе хозяина не менее многочисленны, сложны и остроумны, чем собственно механизмы защиты от них. Именно эти стратегии и позволяют инфекционным агентам не только выживать, но порой и процветать в организме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

* *Беклемишев Н.Д.* Иммунопатология и иммунорегуляция (при инфекциях, инвазиях, аллергиях). М.,Медицина,1986.
* *Вершигора А.Е.* Общая иммунология. Киев, Вища школа, 1990.
* *Войно-Ясенецкий М.В.* Биология и патология инфекционных процессов. Л., Медицина, 1981.
* *Галактионов В.Г.* Графические модели в иммунологии. М., Медицина, 1986.
* *Ройт А.* Основы иммунологии. М., Мир, 1991.
* *Фрейдлин И.С.* Иммунная система и ее дефекты. СПб, НТФФ “Полисан”, 1998.
* *Фримель Х., Брок Й*. Основы иммунологии. М., Мир, 1986.
* *Шлегель Г.* Общая микробиология. М., Мир, 1987.
* *Colston M.* The immune response to tuberculosis // J. Pharm. and Pharmacol., 1997, vol.49, Suppl.n.1., P.37-41.
* *Eckmann L., Fierer L., Kagnoff M.*  Epitelial cell secrete interleukin-8 in response to bacterial entry // J. Cell. Biochem., 1994, Suppl.18A, P.59.
* *Michelson S.* Interaction of human cytomegalovirus with monocytes/macrophages: A love-hate relationship // Pathol. Biol., 1997, vol.45, N2, P.146-158.
* *Oldstone M.* How viruses escape from cytotoxic T lymphocytes: molecular parameters and players // Virology, 1997, vol.234, N2, P.179-185.
* *Overath P., Stierhof Y.-D., Wiese M.* Endocytosis and secretion in trypanosomatid parasites - tumultuous traffic in a pocket // Trends in Cell Biology, 1997, vol.7, N1, P.27-32.
* *Riffkin M., Seow H.-F., Jackson D., Brown L., Wood P.* Defence against the immune barrage: Helminth survival strategies //Immunol. and Cell Biol., 1996, vol.74, N6, P.564-574.
* *Van Heyningen T., Collins H., Russell D.* IL-6 produced by macrophages infected with Mycobacterium species suppresses T cell responses // J. Immunol., 1997, vol 158, N1, P.330-337.