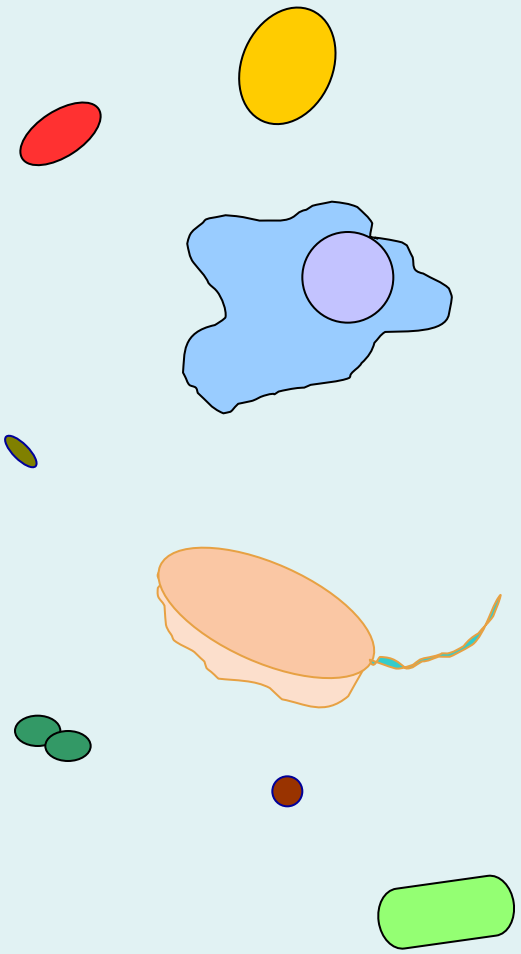
ИММУНИТЕТ И ИНФЕКЦИЯ

ДИНАМИЧНОЕ ПРОТИВОСТОЯНИЕ ЖИВЫХ СИСТЕМ

Лекция 11
(2015)

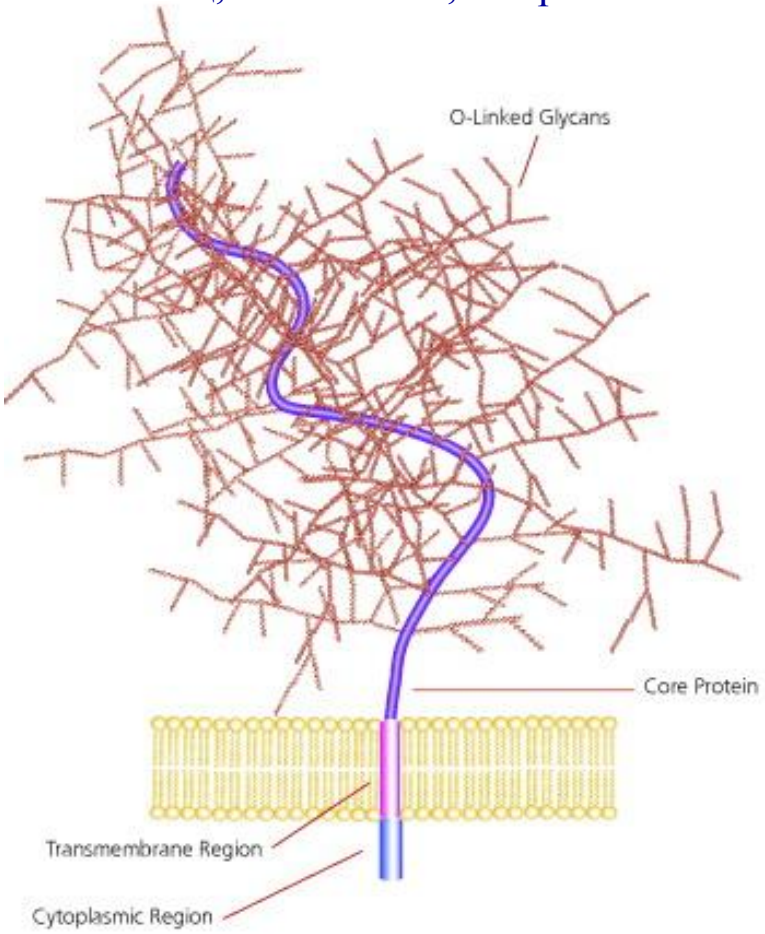
Многоклеточное в мире микробов и простейших

Как защититься?



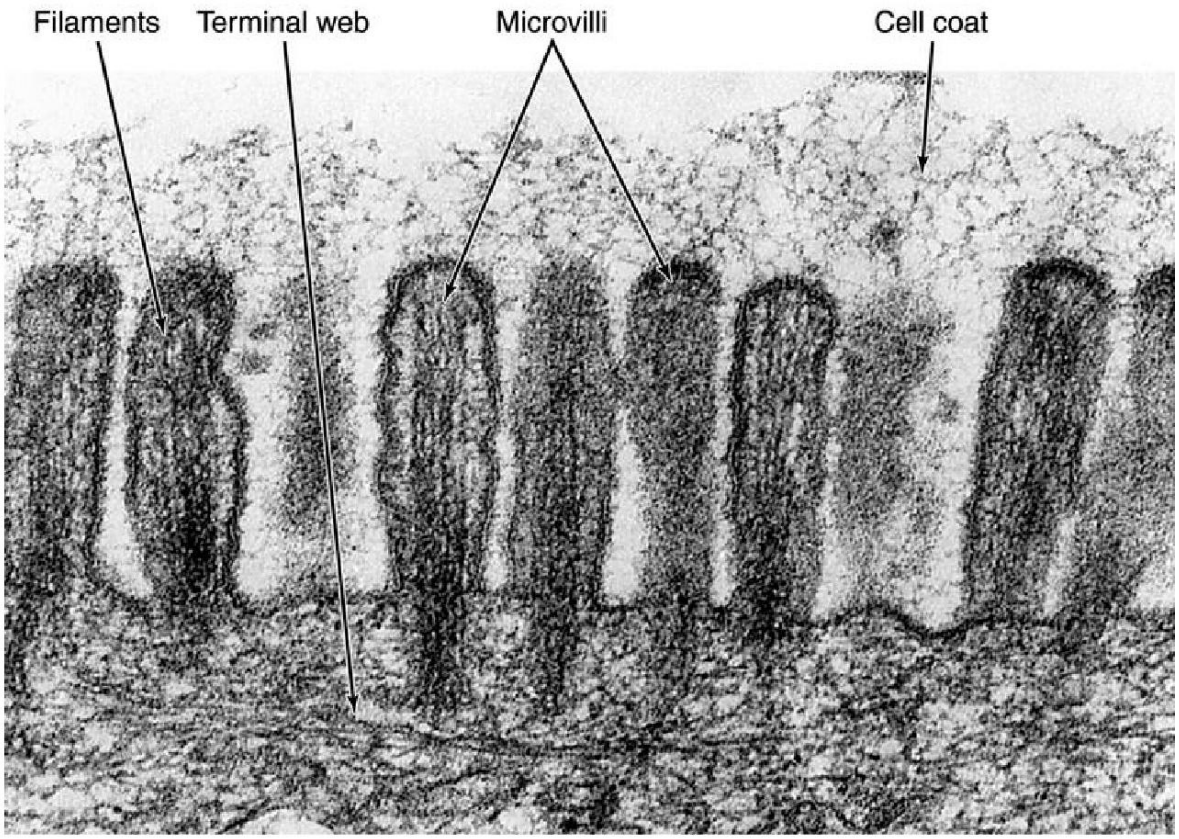
Гликокаликс на клетках эпителия

Встроенный в клеточные мембраны муцин – основной элемент гликокаликса – создает преграду, трудно преодолимую для любых частиц, в том числе, микробов

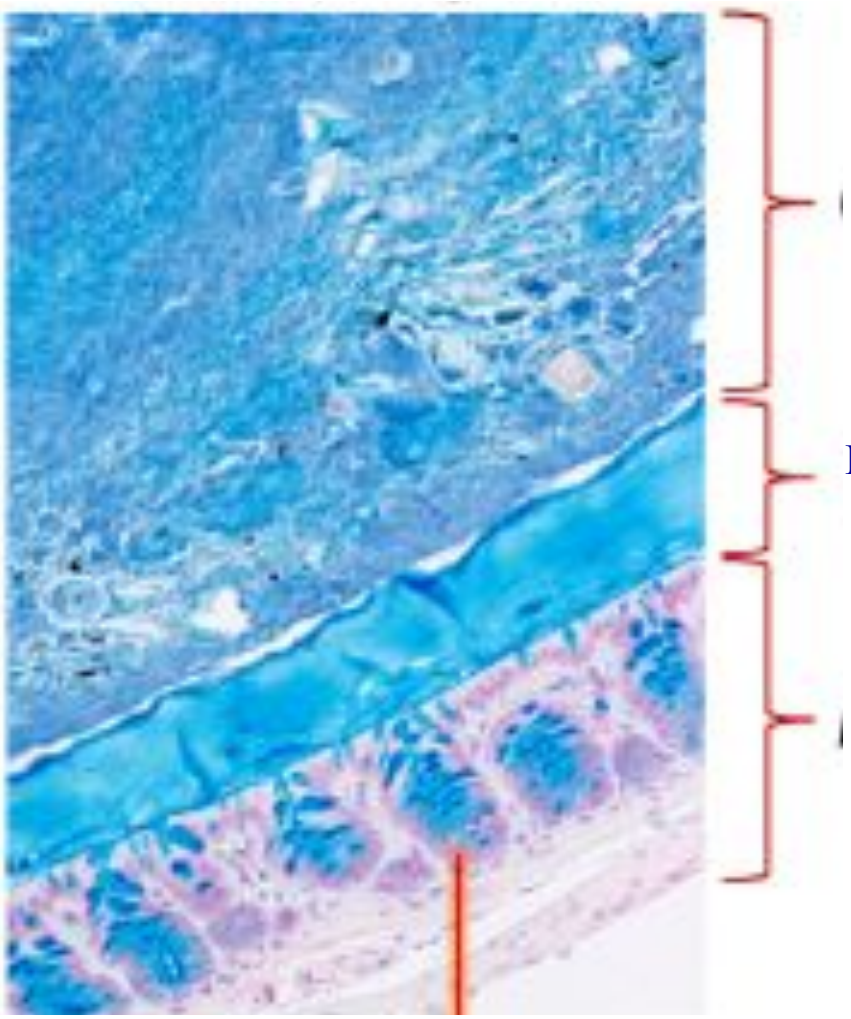


Поверхность эпителия густо покрыта мембранными молекулами гликоконъюгатов – молекул с большим содержанием олигосахаридных цепочек

Гликокаликс
~50-100 нм



Слизь образует гель. Вблизи эпителия – плотный и вязкий, подальше от эпителия - рыхлый

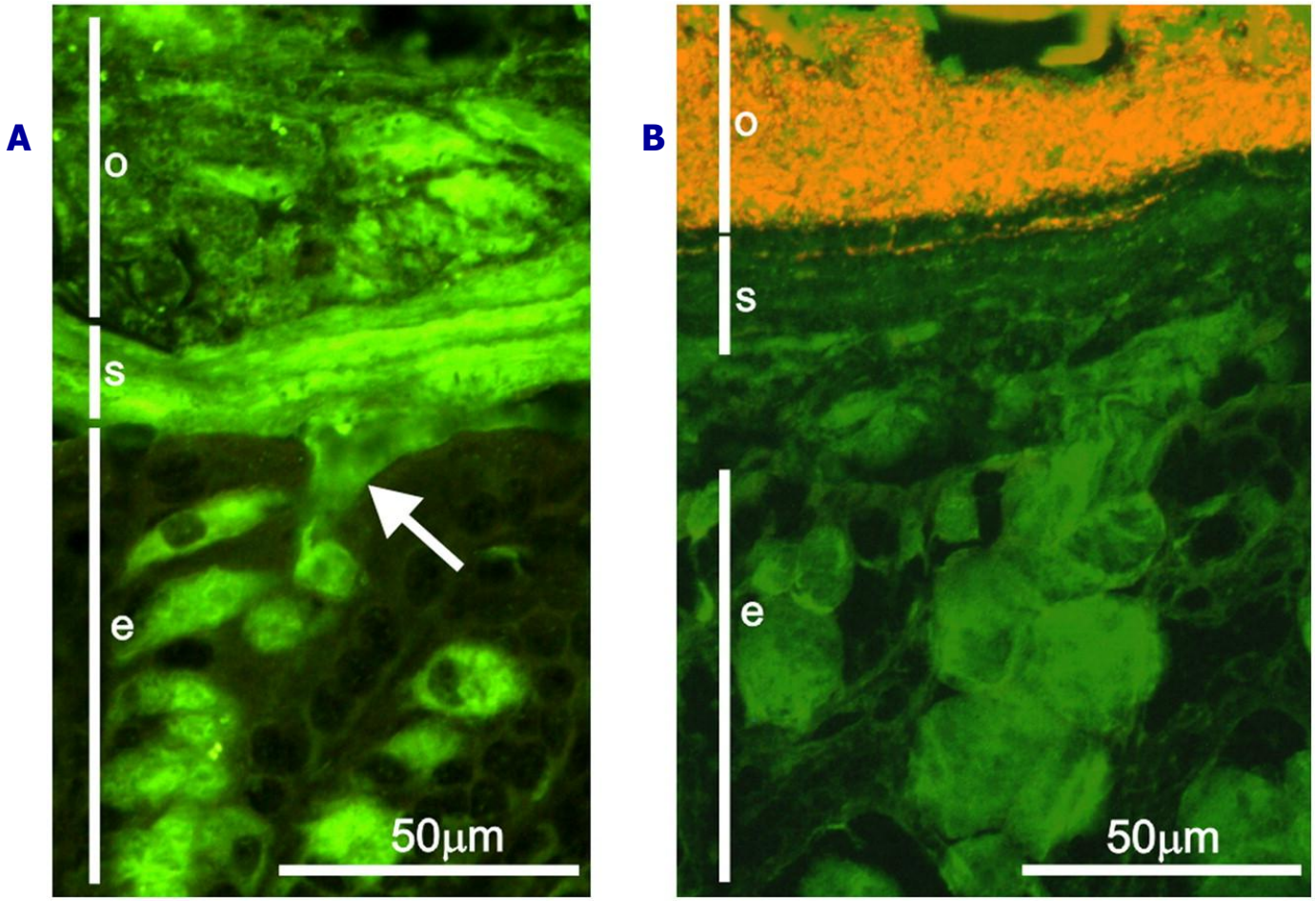


Внешний слой слизи

Внутренний слой слизи

Эпителий

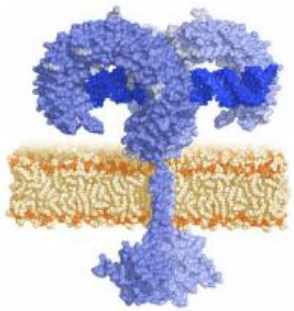
Муцин образует плотный слой (S – stratified) слизи толщиной 50 мкм вблизи поверхности эпителия толстой кишки, и еще 150 мкм более рыхлой слизи над этим слоем



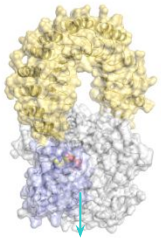
Слизь в бокаловидных клетках и в просвете толстой кишки - зеленая, микробы в просвете кишечника – оранжевые.

Johansson M E V et al. PNAS 2011;108:4659-4665

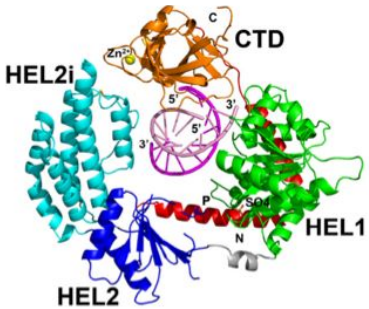
Молекулярные сенсоры инфекций и повреждений



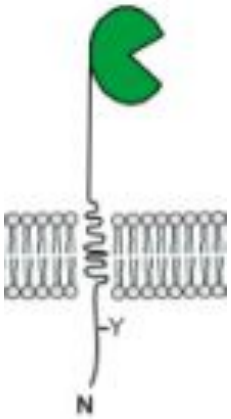
Toll-like receptors



NOD-like receptors



RIG-like receptors
(helicase, POL-III)



C-type lectins

Scavenger receptors

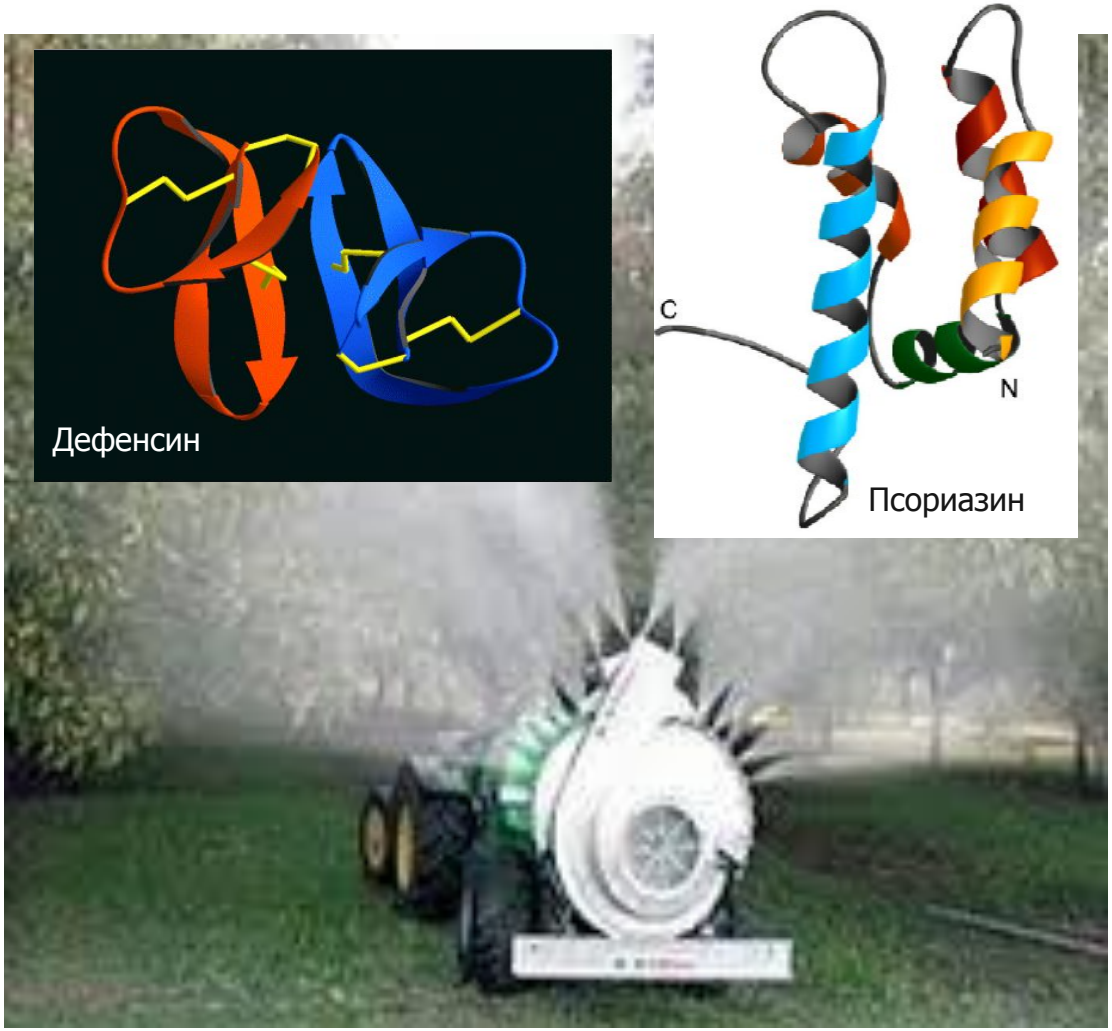
Несколько десятков типов молекулярных рецепторов позволяет нашим клеткам детектировать вирусы, бактерии, грибы и другие инфекции

Если инфекция обнаружена, наши клетки выбрасывают вещества, токсичные для микробов

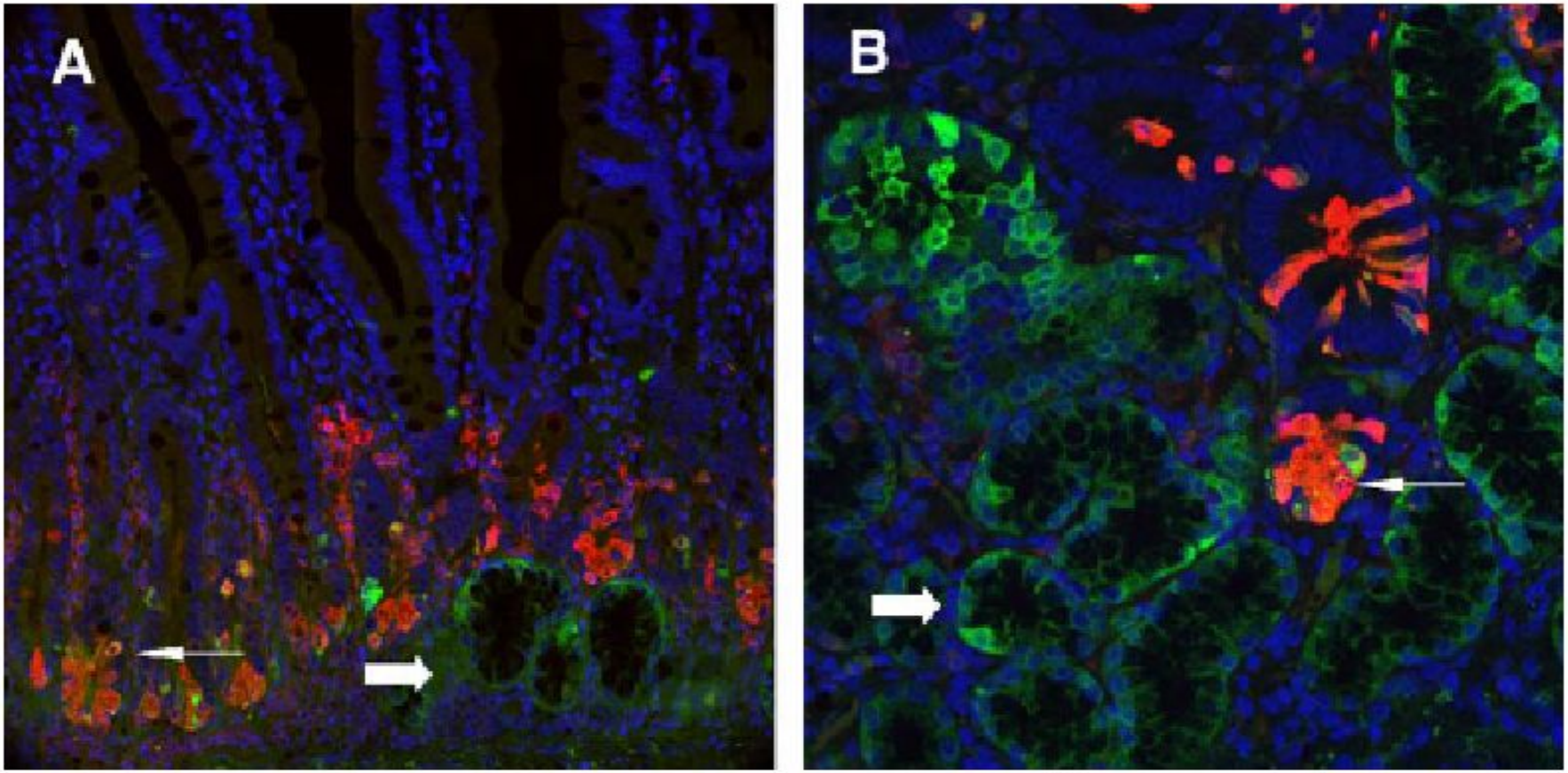
Эндогенные антибиотики – защитные вещества белковой и пептидной природы наиболее активно выделяются на границах нашего тела

- Дефенсины
- Кателицидины
- Гистатины
- Лактоферрин
- Лизоцим
- Псориазин
- Дермцидин

и многие другие…



Продукция альфа-дефенсина в стенке тонкой кишки здорового человека

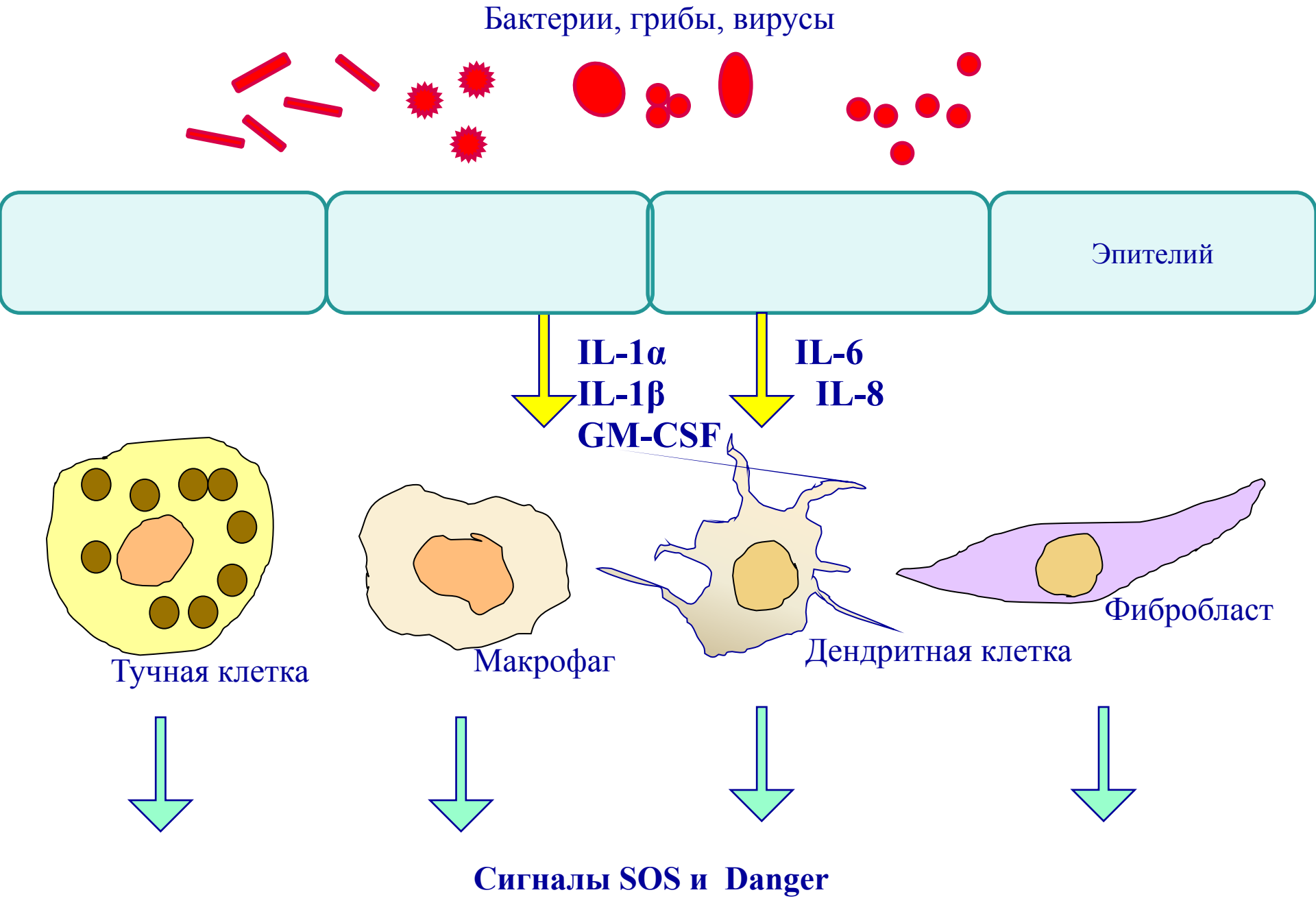


Дефенсин-α5 (красный) и лизоцим (зеленый) в слизистой кишки.
Широкие стрелки указывают клетки, в которых обнаруживается только лизоцим.
Узкие стрелки – клетки Панета, в которых дефенсин-α5 и лизоцим.

J. Wehkamp et al. / FEBS Letters 580 (2006) 5344–5350

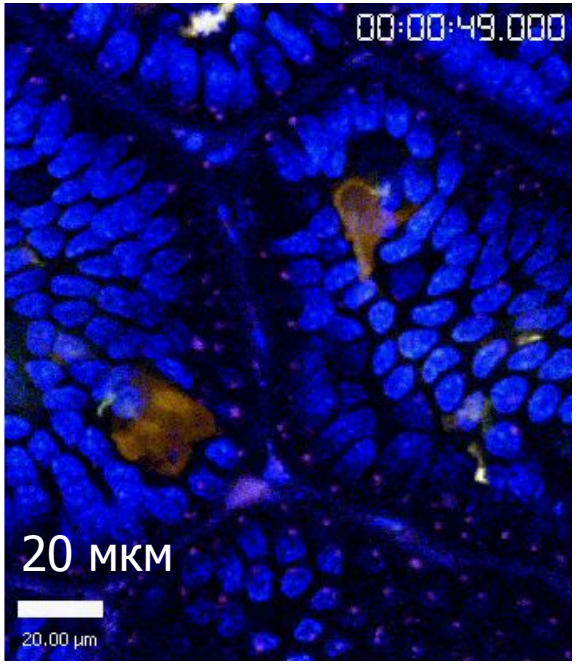
Клетки эпителия, обнаружившие инфекцию, сообщают соседним клеткам (под эпителием) о том, что произошло вторжение инфекции

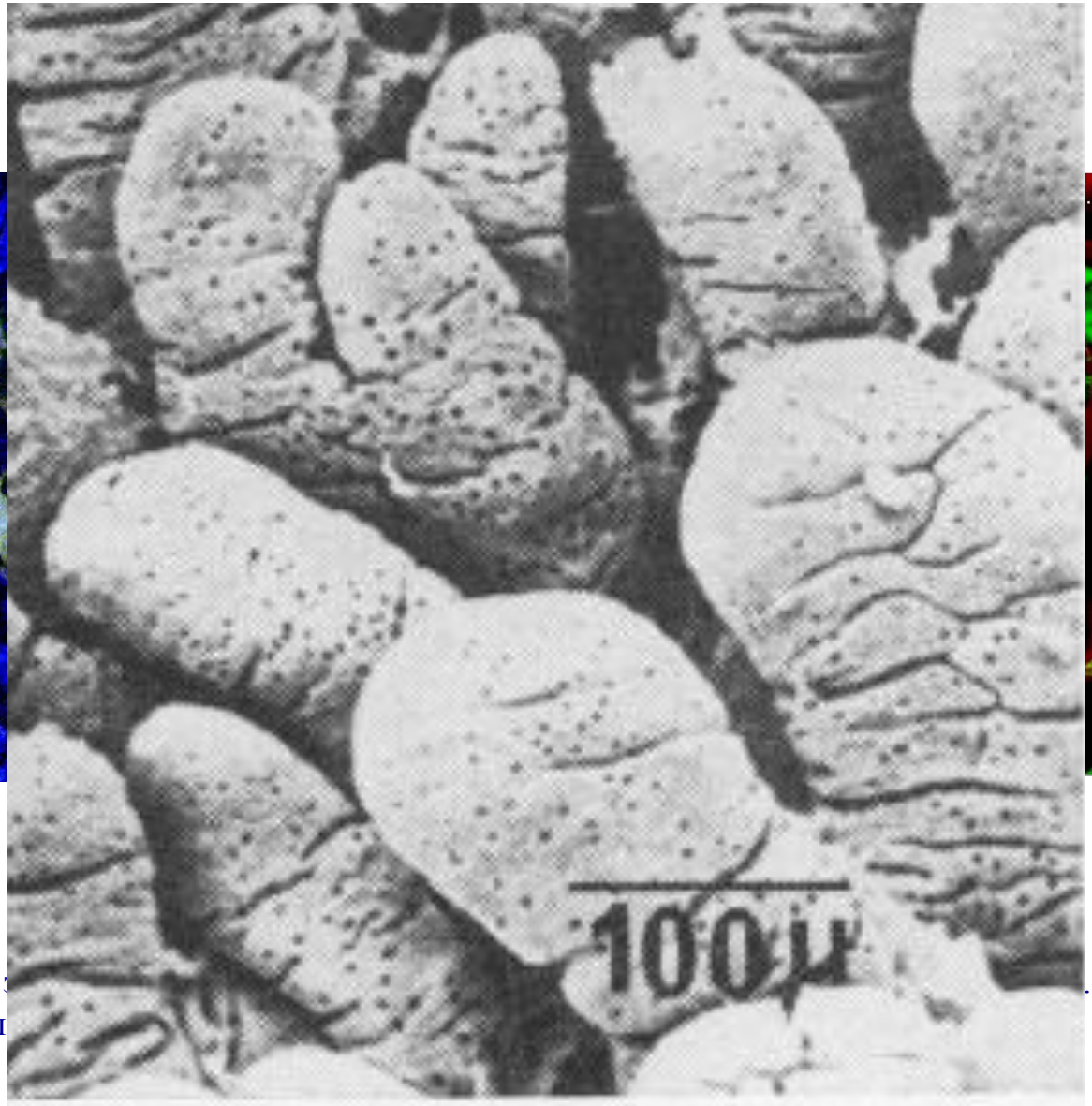
Сообщения отправляются в виде химических сигналов – небольших белков, которые называют «цитокины»


Бактерии, грибы, вирусы
Эпителий
IL-1α
IL-1β
GM-CSF
IL-6
IL-8
Тучная клетка
Макрофаг
Дендритная клетка
Фибробласт
Сигналы SOS и Danger

В кишечнике – под эпителием находятся макрофаги и дендритные клетки

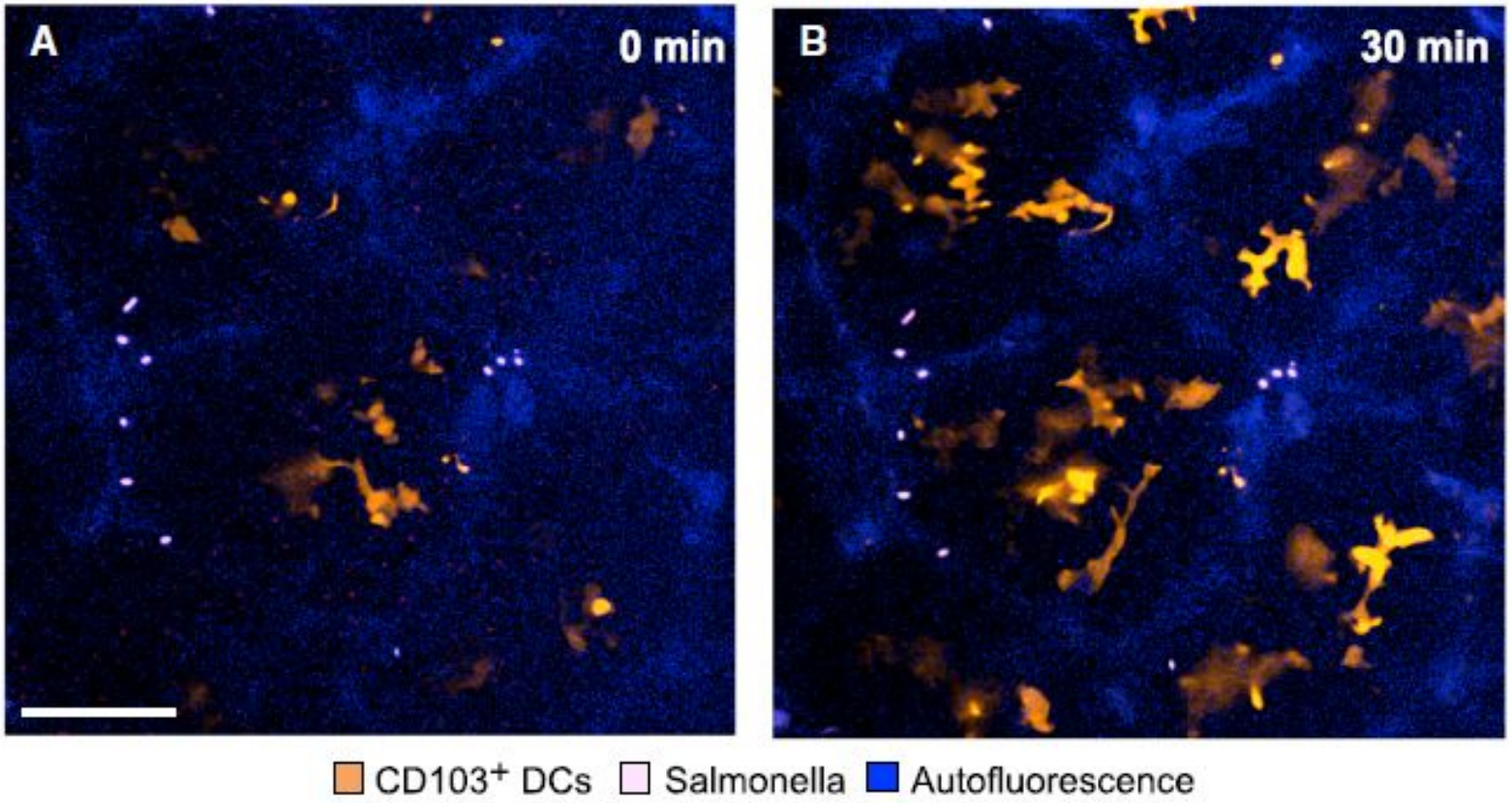
Апикальная поверхность ворсинки





Слева и посредине : синие - ядра
Справа : зеленые – дендритные кл

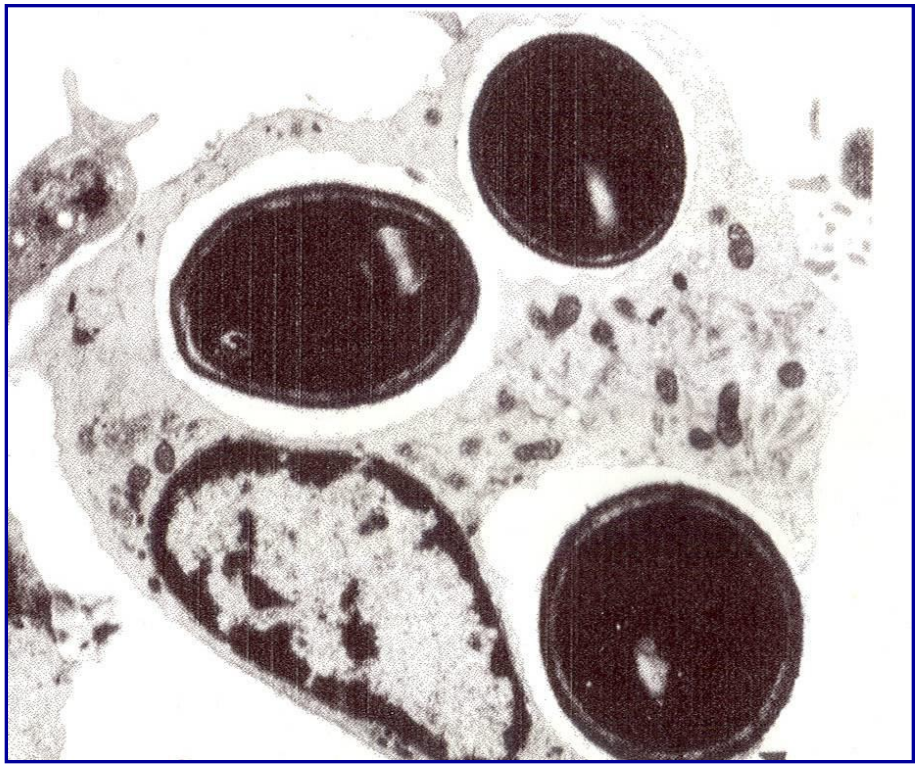
Через 30 минут после внесения в просвет кишки инвазивных сальмонелл дендритные клетки вышли на инфицированную поверхность эпителия



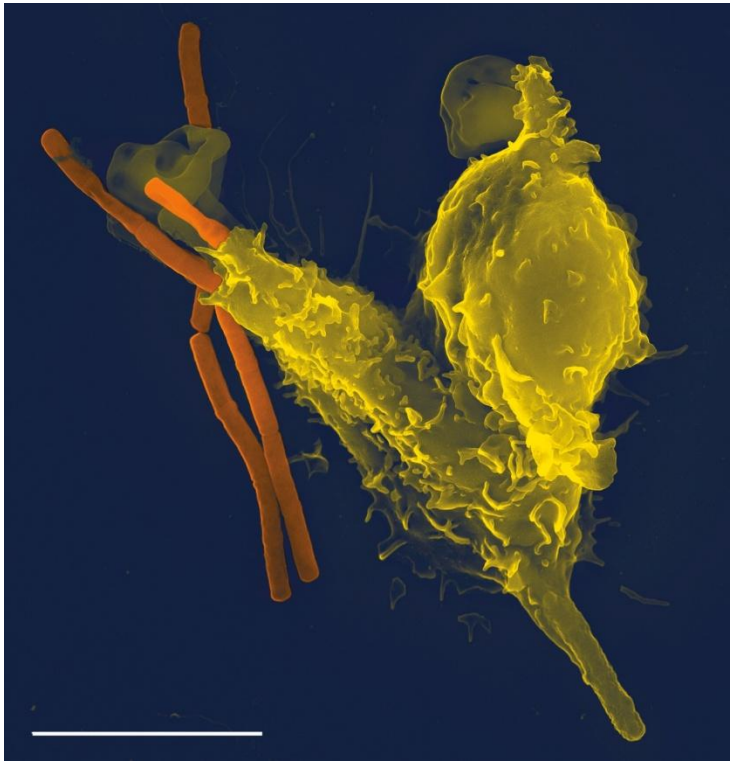
Клетки, встретившиеся с инфекцией, зовут фагоцитов. Сигналы – небольшие белки «хемокины»

Макрофаги, встретив микробов или вещества микробной природы, активируются и начинают усиленно секретировать цитокины (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.)

Клетки-пожиратели (фагоциты), придя в очаг инфекции, поглощают микробов



Макрофаг поглотил 3 клетки гриба *Candida*



Нейтрофил поглощает бактерии сибирской язвы (*Anthrax*)

Фагоциты, активированные при контакте с инфекцией, выделяют цитокины (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8).

Эти цитокины действуют на ближайшие тучные клетки и клетки стенки кровеносных сосудов

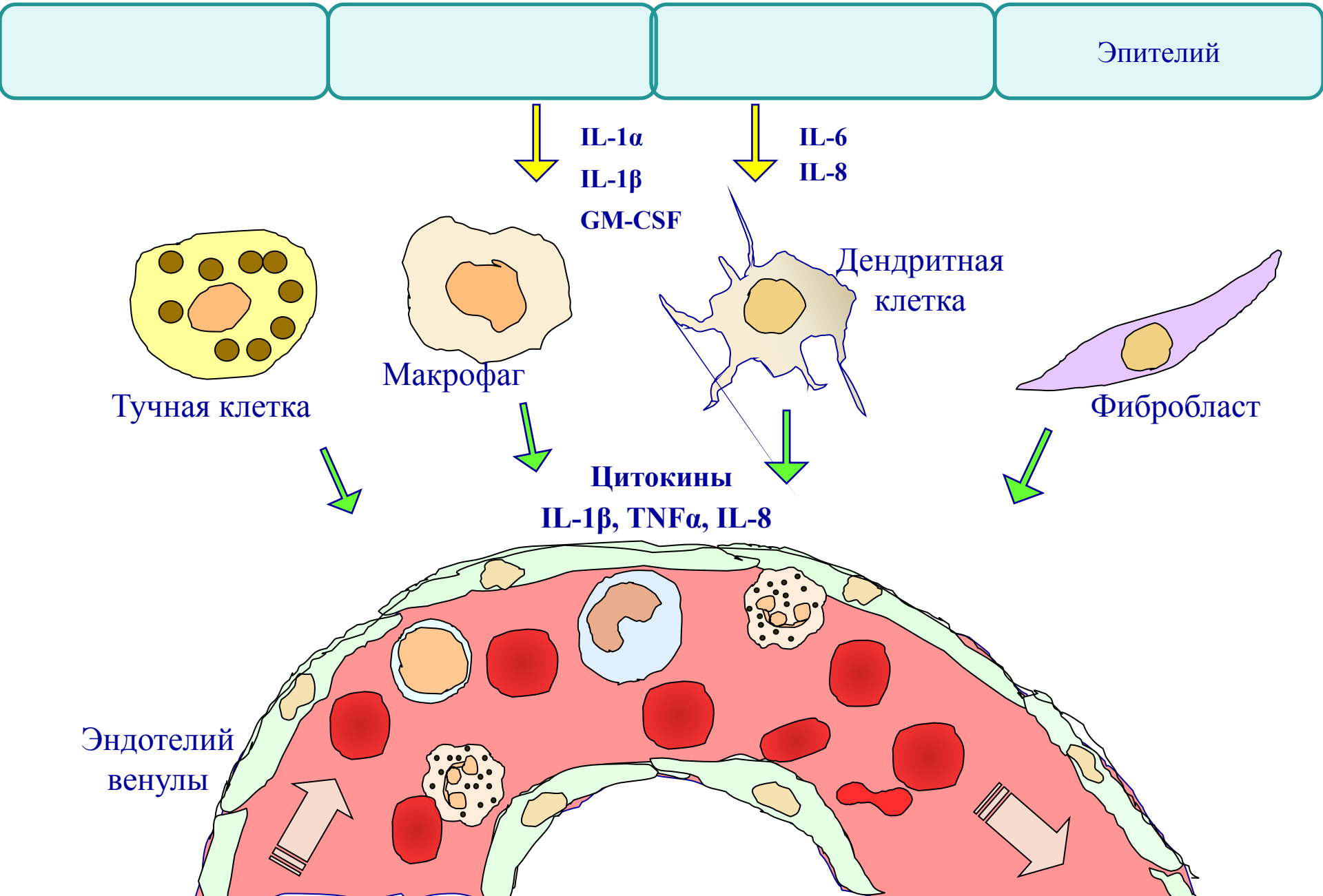
Тучные клетки высвобождают содержимое своих гранул (дегрануляция), в которых содержатся разные вещества, в том числе, гистамин.

Гистамин вызывает изменение свойств клеток эндотелия, выстилающих кровеносный сосуд изнутри. Контакты между клетками эндотелия становятся изменяются, проницаемость для крупных молекул возрастает за 1-2 минуты.

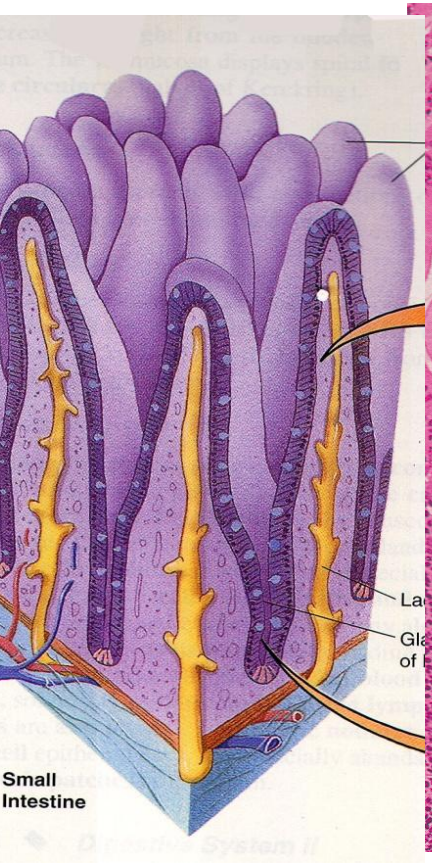
Цитокины фагоцитов тоже действуют на клетки эндотелия ближайших кровеносных сосудов. Активированные цитокинами клетки эндотелия выставляют на своей поверхности рецепторы , с помощью которых они отлавливают из кровотока лейкоциты.

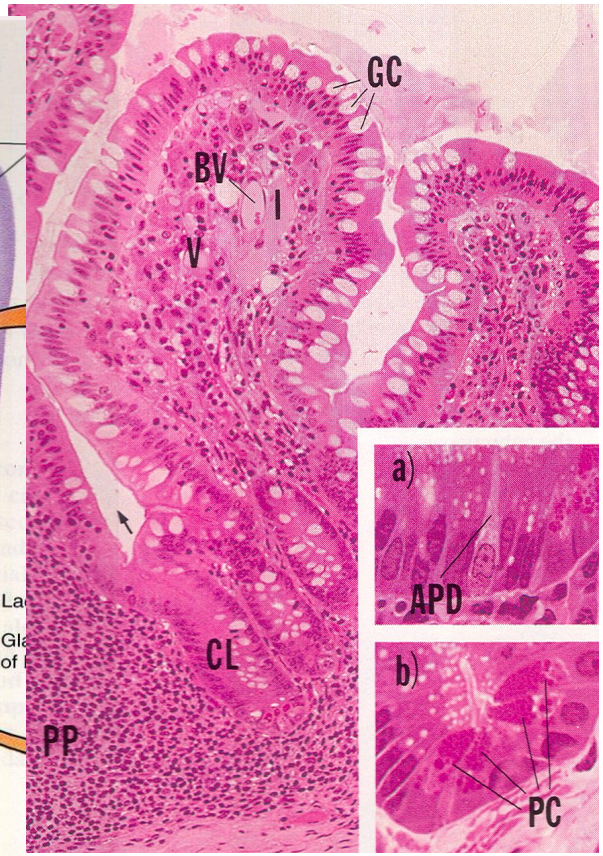
Цепляясь за рецепторы клеток эндотелия, лейкоциты останавливаются, распластываются, проникают между клетками эндотелия и ползут в направлении большей концентрации хемокинов, исходящих из очага инфекции (хемотаксис).

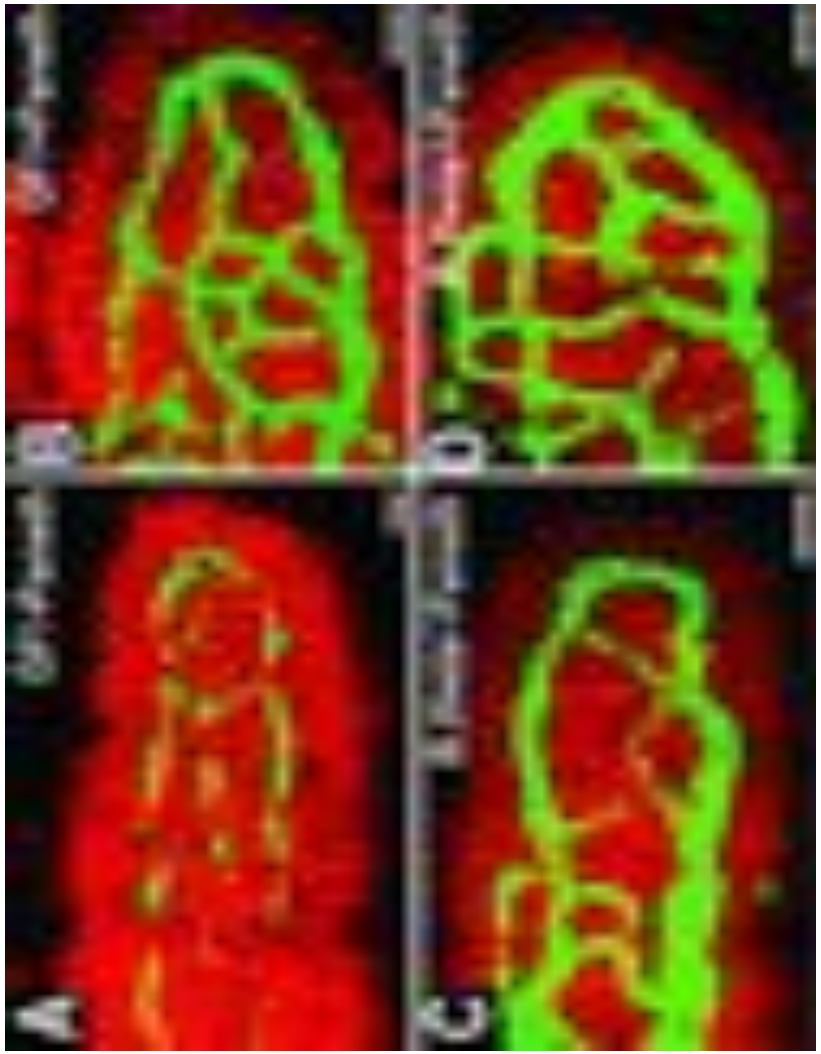
Клетки, активированные в очаге инфекции (повреждения), действуют на ближайшие кровеносные сосуды



Кровеносные сосуды всегда рядом с очагом инфекции, на расстоянии нескольких клеточных размеров.







Два следствия активации эндотелия кровеносных сосудов вблизи очага инфекции:

1. Повышение проницаемости стенки сосуда для крупных молекул

2. Выход лейкоцитов из кровотока – в очаг инфекции

Вещества, которые выделяют тучные клетки (гистамин), повышают проницаемость стенки кровеносных сосудов.

В течение нескольких минут через стенку сосудов начинают проникать крупные биополимеры (например, полисахариды с мол массой 2 млн Дальтон)

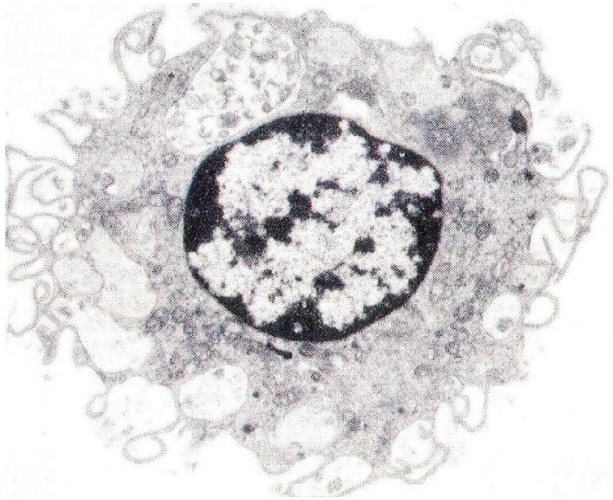
Факторы, которые высвобождает тучная клетка

Содержимое гранул:

гистамин, гепарин, хондроитин-сульфат, протеазы

Цитокины:

ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8



Синтез de novo:

Активация фосфолипазы

↓

Арахидоновая кислота

Циклоксигеназа

↓

- **простагландины**
- **тромбаксаны**

Липоксигеназа

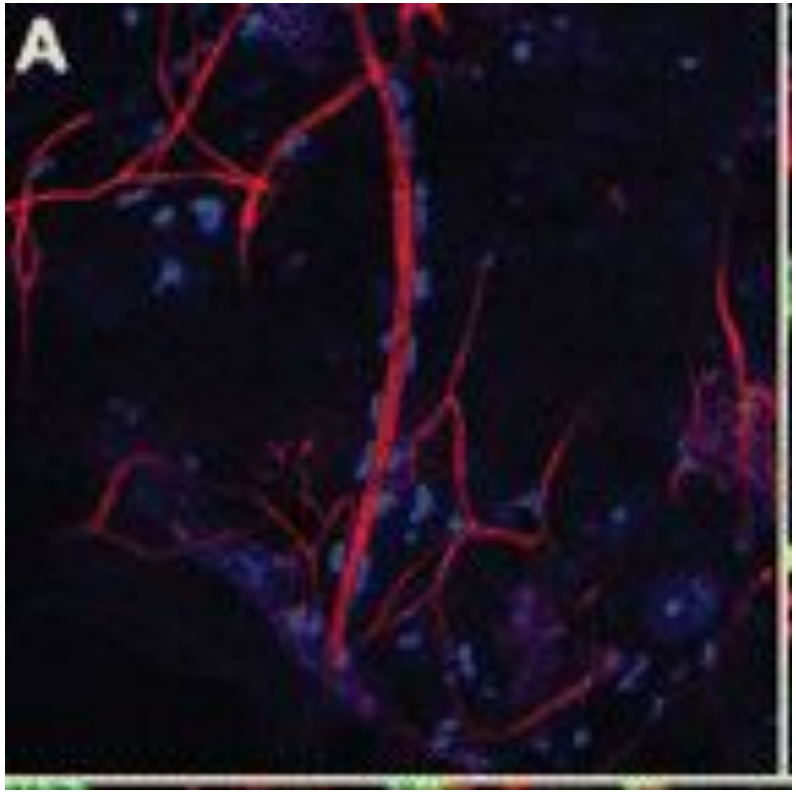
↓

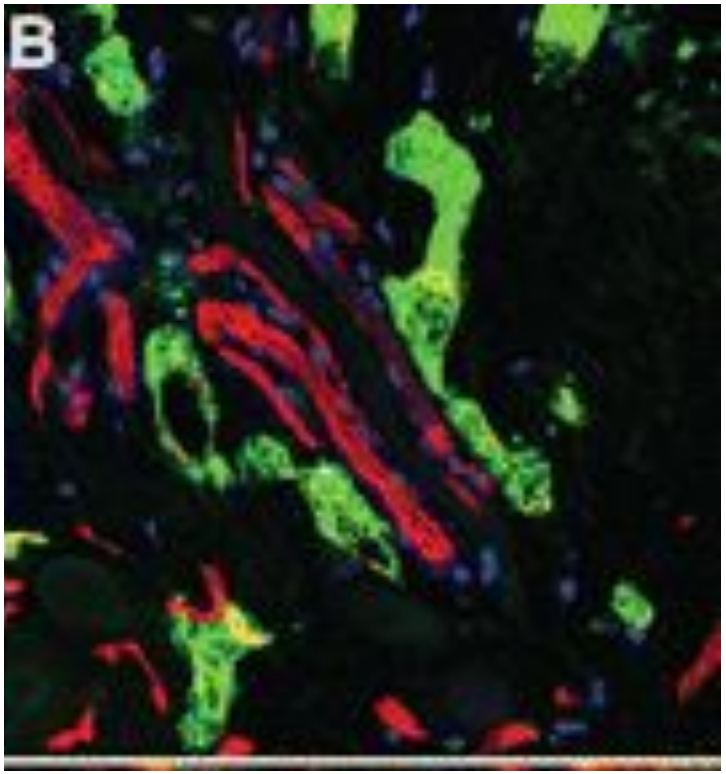
Лейкотриены

LTB4
LTC4
LTD4
LTE4

} **SRS-A**

Большое количество тучных клеток в непосредственной близости от мелких кровеносных сосудов (кожа, ухо мыши)



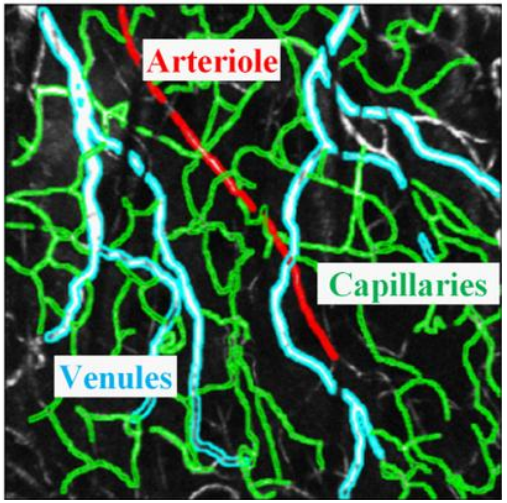


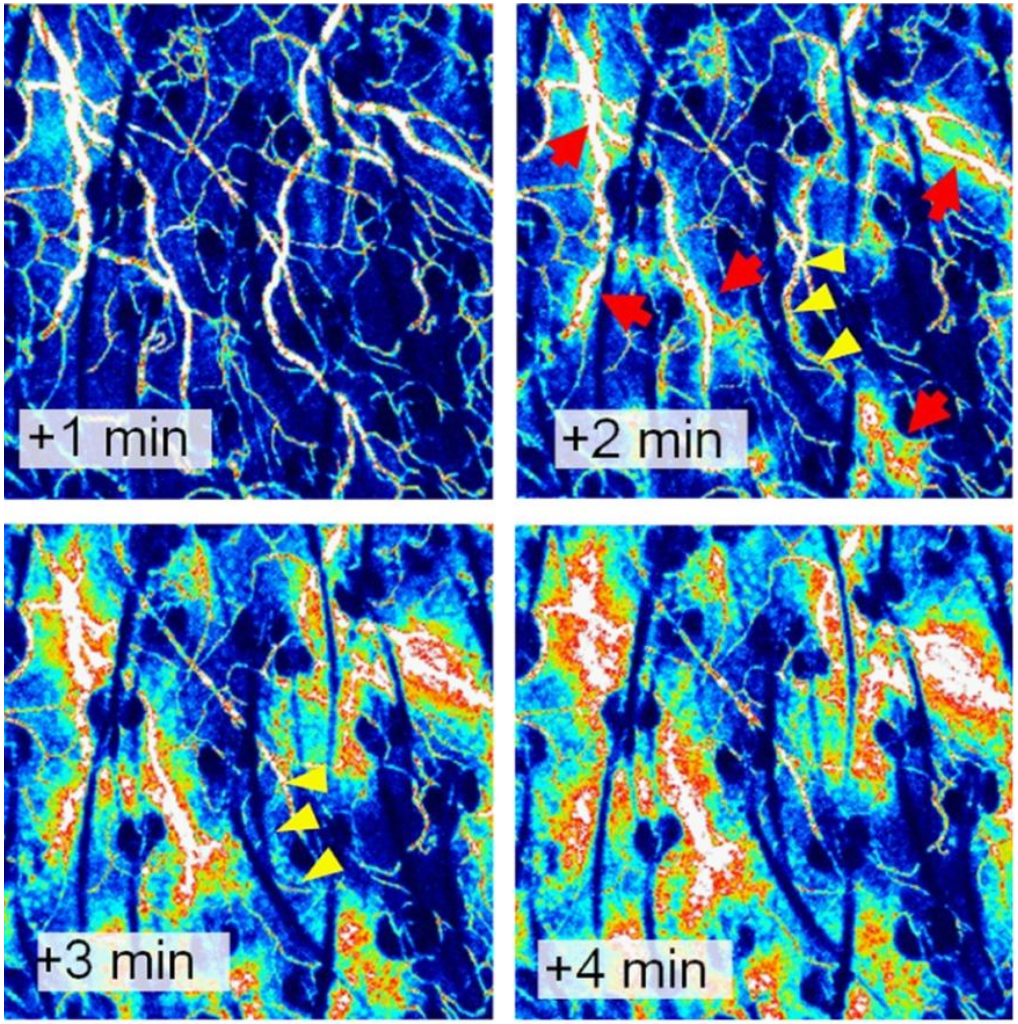
Голубые – тучные клетки (окраска по рецептору гистамина)
Красные – клетки эндотелия кровеносных сосудов (CD31)
Зеленые – лимфатические сосуды

Mast cell modulation of the vascular and lymphatic endothelium
Christian A. Kunder,1Ashley L. St John,1,2 and Soman N. Abraham1-4

Blood. 2011;118(20):5383-5393

Гистамин повышает проницаемость пост-капиллярных венул





Intravital analysis of vascular permeability in mice using two-photon microscopy

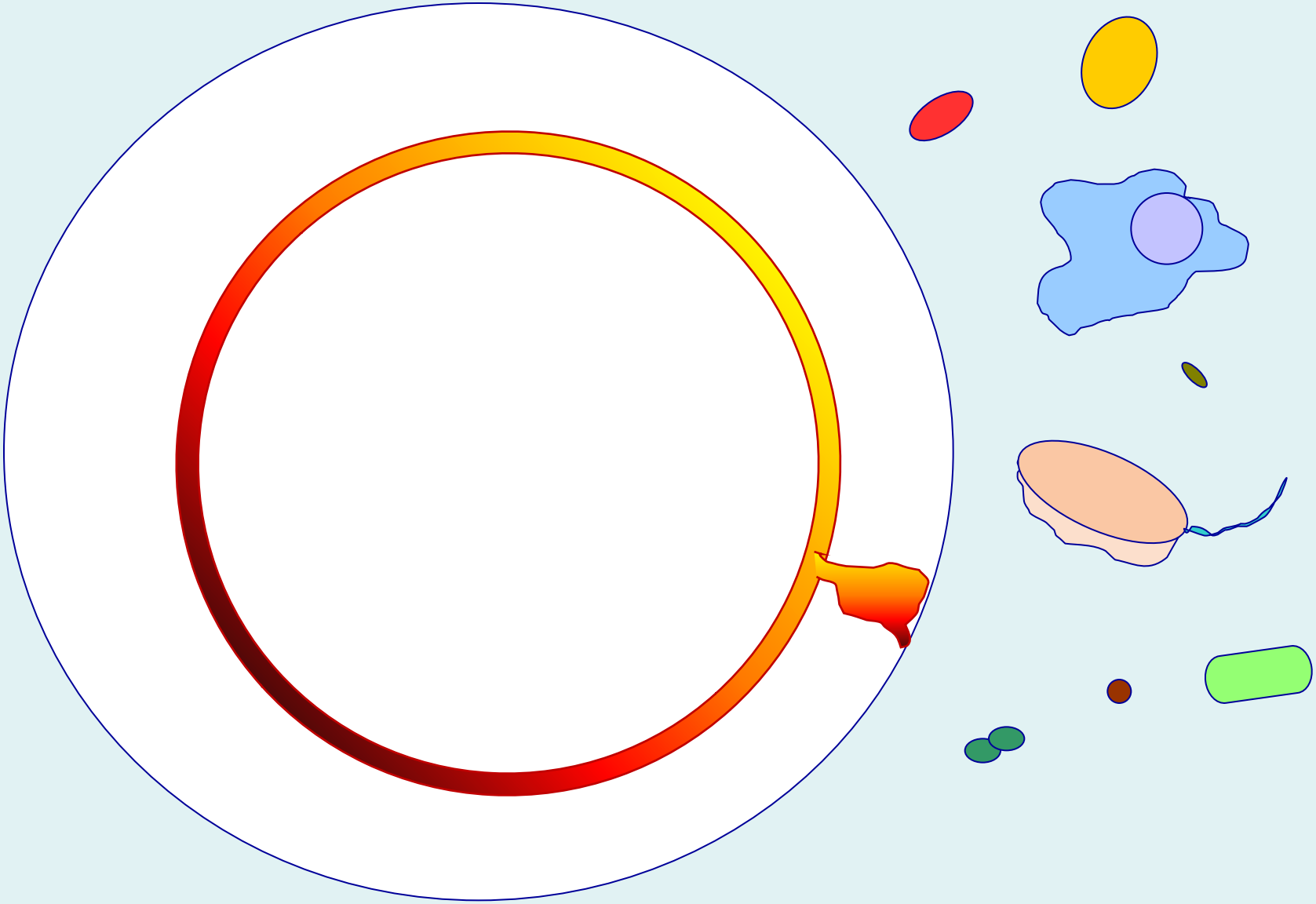
- Gyohei Egawa et al
- Scientific Reports, 3, 2013 doi:10.1038/srep01932

(A) Microvasculature in the ear skin. Arteriole (red), capillaries (green), and post capillary venules (blue) are shown. (B) Sequential images after histamine injection. Elapsed time is shown in the bottom left of each image. Red arrows indicate initiation sites of leakage from postcapillary venules. Some areas of postcapillary venules became undetectable thereafter (yellow arrowheads). (C) Kinetics of the MFI in the area of arterioles (red), capillaries (green), and post capillary venules (blue) after histamine injection. Arrow denotes the timepoint of histamine injection.

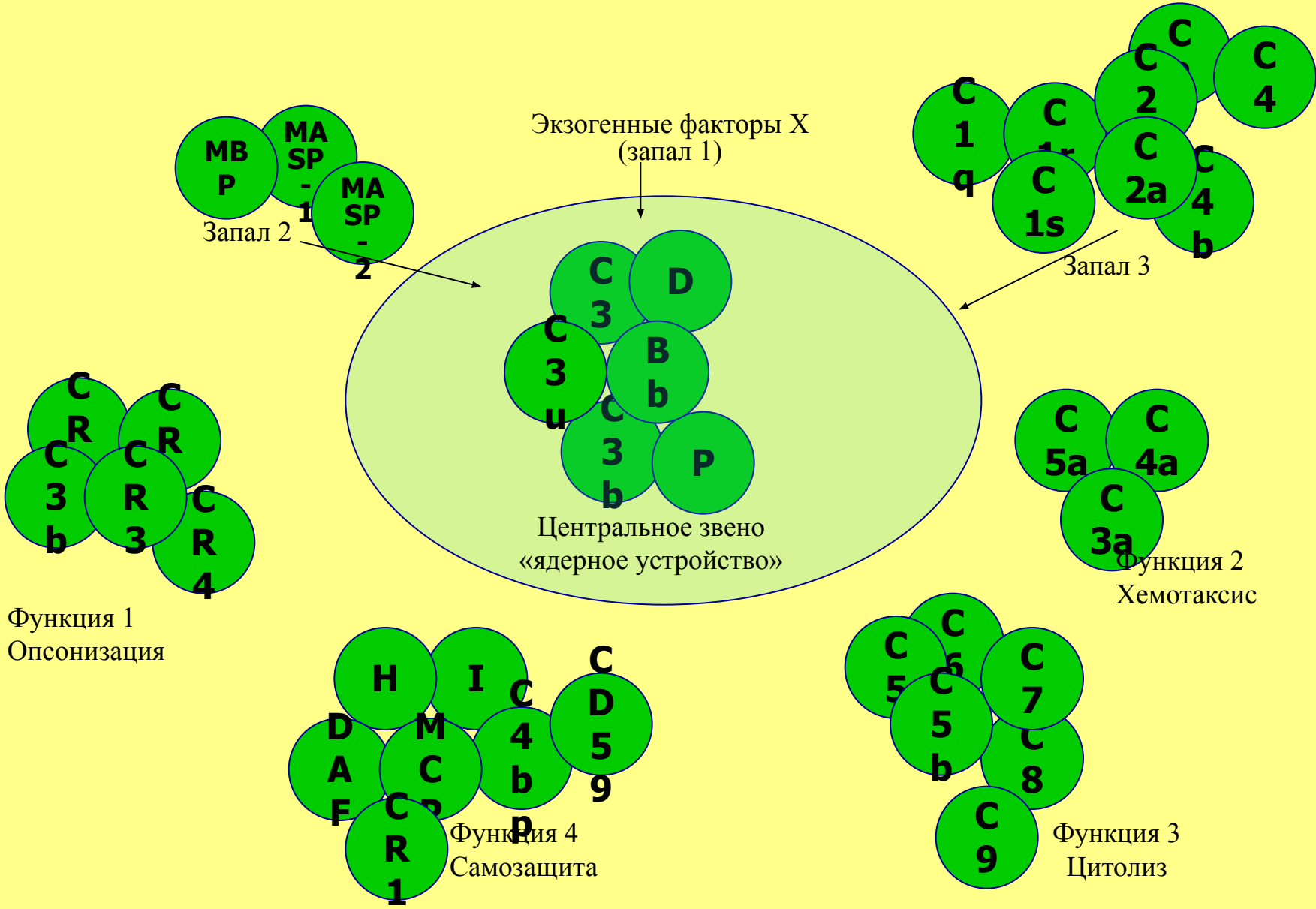
Крупные молекулы, выходя из кровотока в очаг инфекции, защищают нас от инфекции.

Среди защитных молекул, имеющих крупные размеры – белки комплемента и антитела

Комплемент – защита, точно локализованная в пространстве и времени

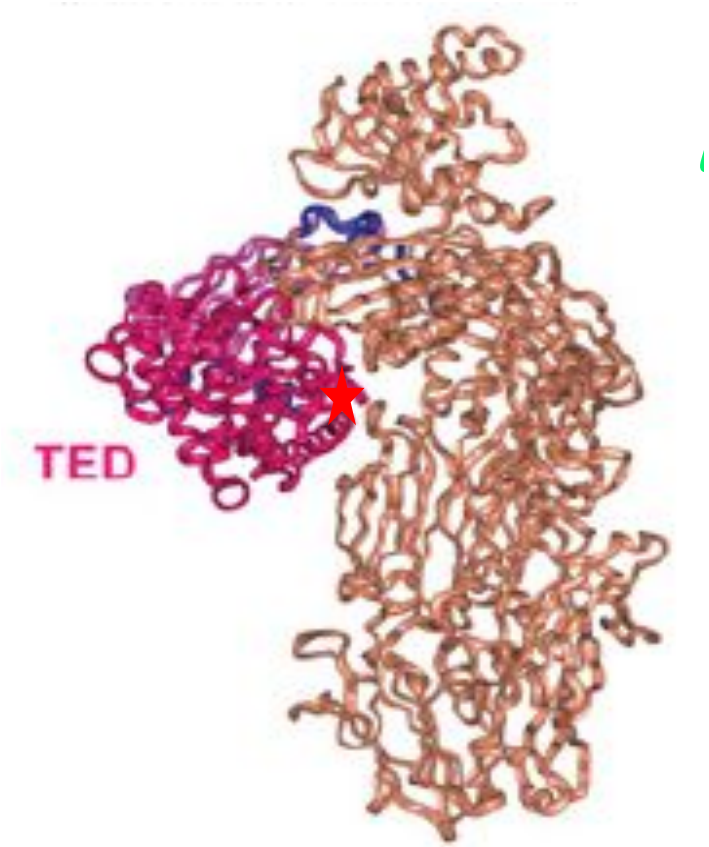


Функциональные блоки системы комплемента



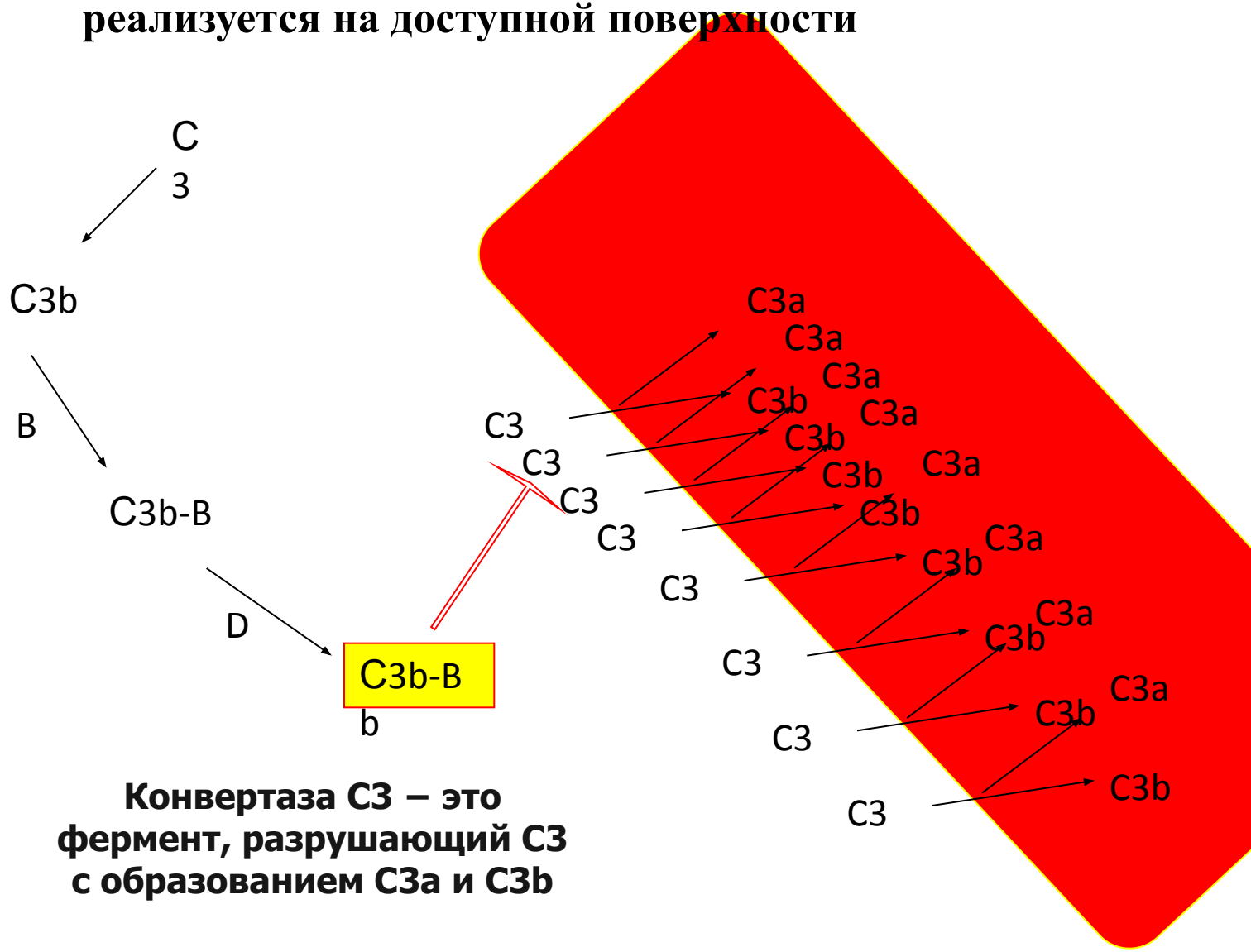
При спонтанном гидролизе тиоэфирной группы
домены TED и CUB отодвигаются от остальной части молекулы ***C3***.
Открывается место для посадки фактора ***B.*** Протеаза ***D*** отщепляет один из доменов фактора ***B***.
Образуется активный фермент ***C3u+Bb,*** он способен разрушать новые молекулы ***C3***

C3



Тиоэфирная группа

Размножение C3b реализуется на доступной поверхности



Конвертаза C3 – это фермент, разрушающий C3 с образованием C3a и C3b

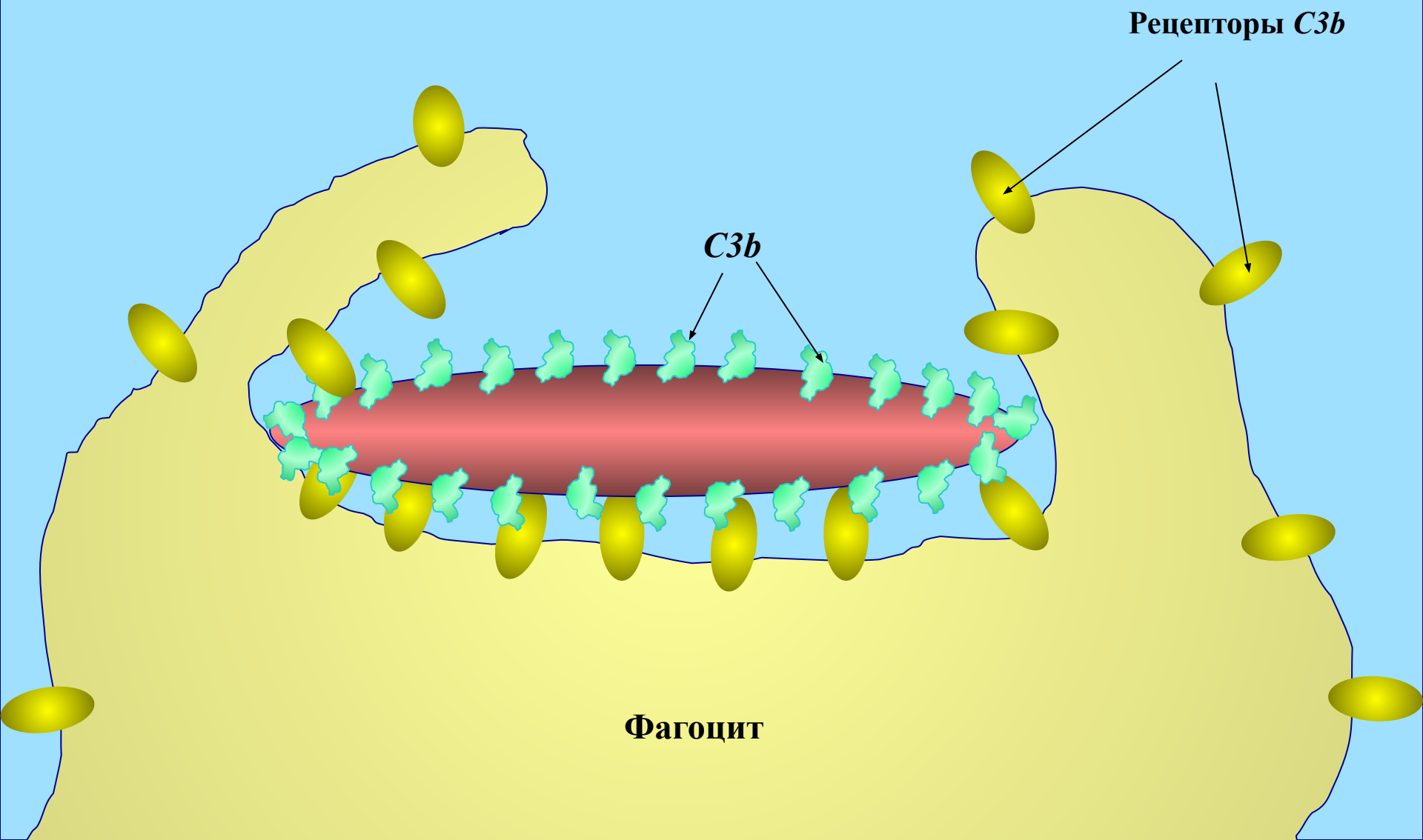
Три защитных действия комплемента:

1. ОПСОНИЗАЦИЯ ЧАСТИЦ (например, бактериальная частица), на которых активировался комплемент. Поверхность модифицируется химически (ковалентно пришитыми молекулами C3b)

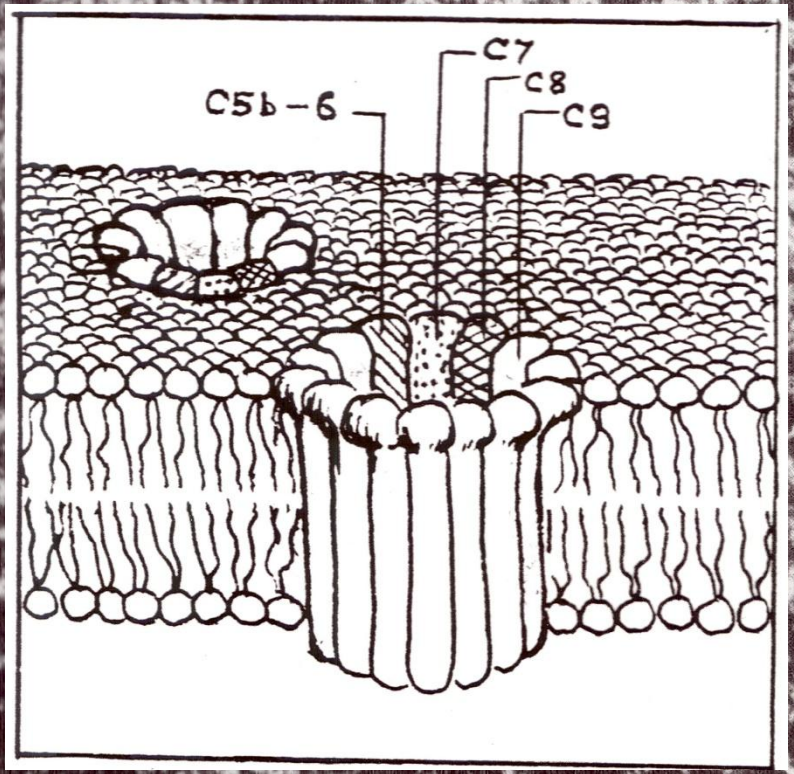
2. ХЕМОТАКСИС. От поверхности частицы, на которой активировался комплемент, исходит поток небольших фрагментов C3a. Создается градиентное поле химического вещества, привлекающего фагоциты к месту, где активировался комплемент, то есть в очаг инфекции.

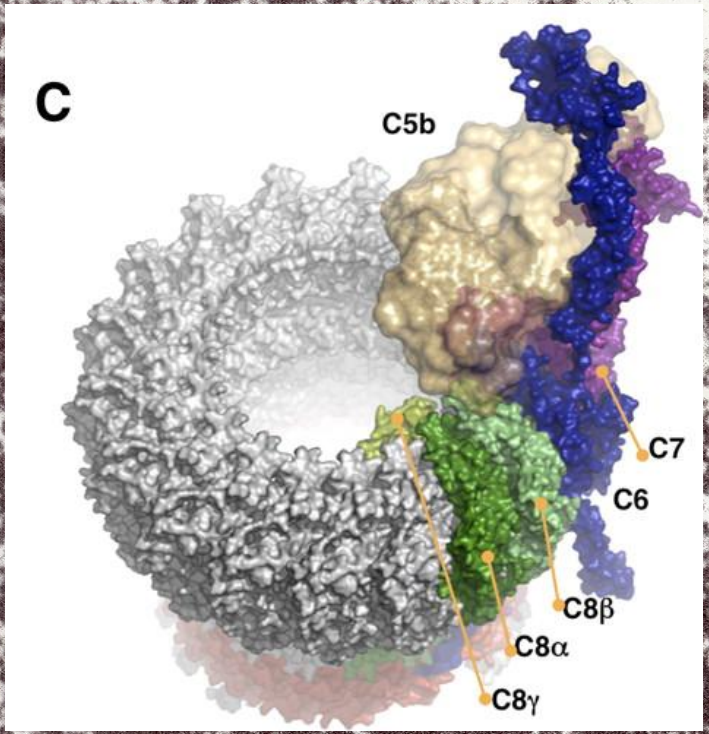
3. ЛИЗИС КЛЕТКИ, на поверхности которой произошла активация комплемента.

ФАГОЦИТОЗ ОПСОНИЗИРОВАННОЙ МИКРОБНОЙ ЧАСТИЦЫ



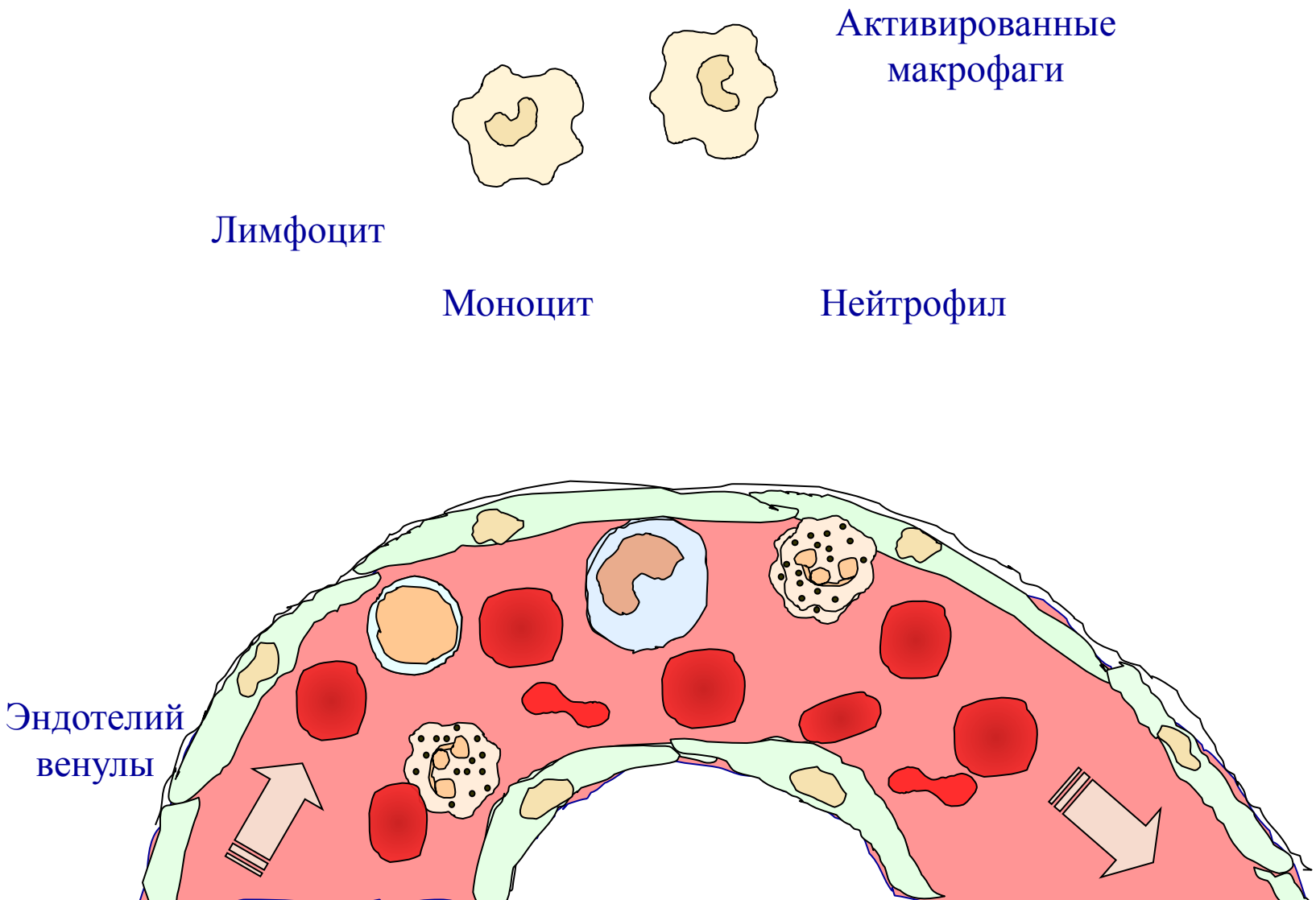
Конвертаза С5 образует мембрану-атакующий комплекс и вскоре – пору, через которую из клетки вытекают соли и белки, а в клетку устремляется вода. Клетка набухает и разрывается – это лизис.



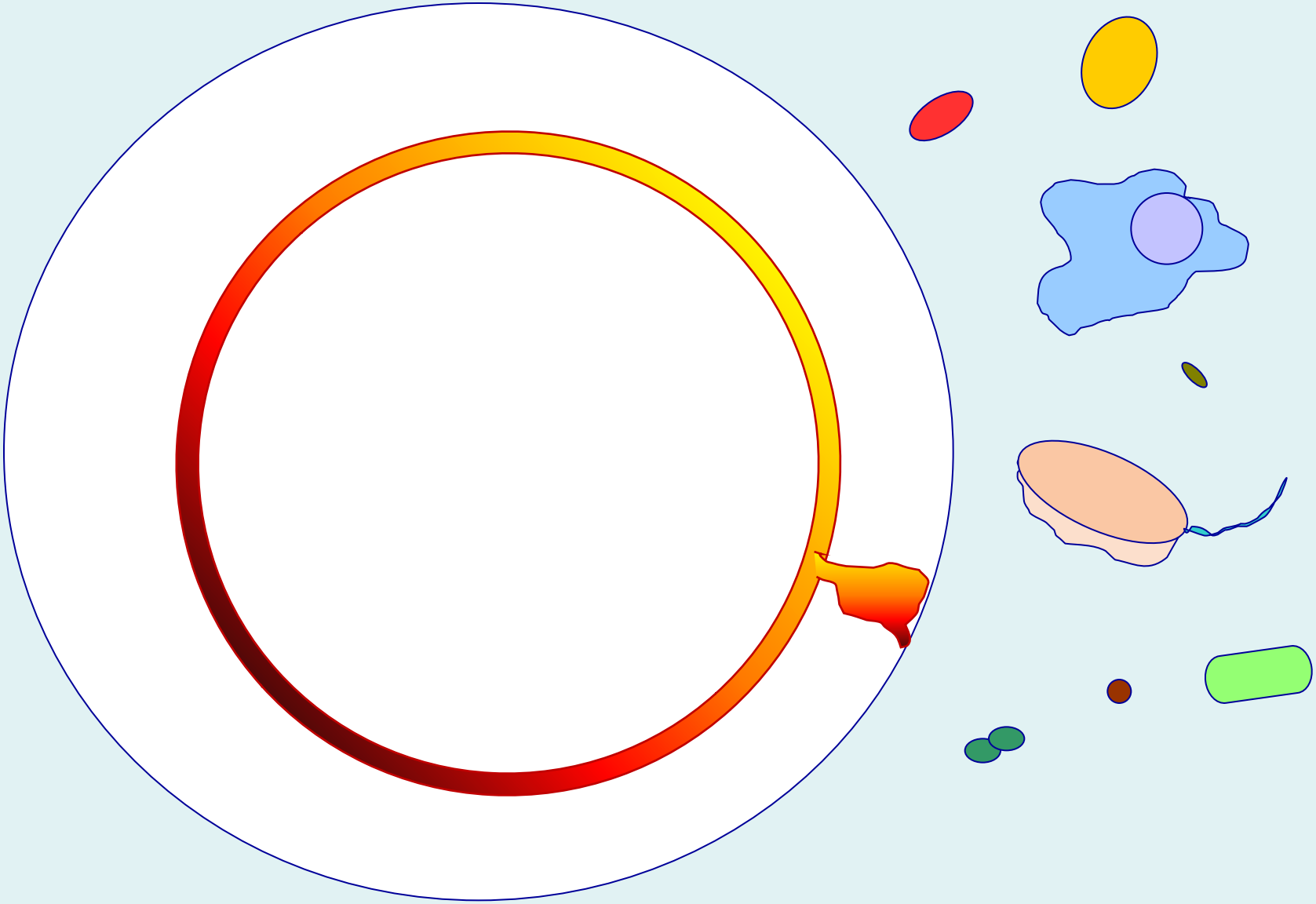


Второе следствие активации эндотелия кровеносных сосудов вблизи очага инфекции – это выход лейкоцитов из кровотока

Последовательные волны миграции клеток в очаг инфекции. Реакция воспаления.



Организм направляет в очаг инфекции защитные молекулы и защитные клетки

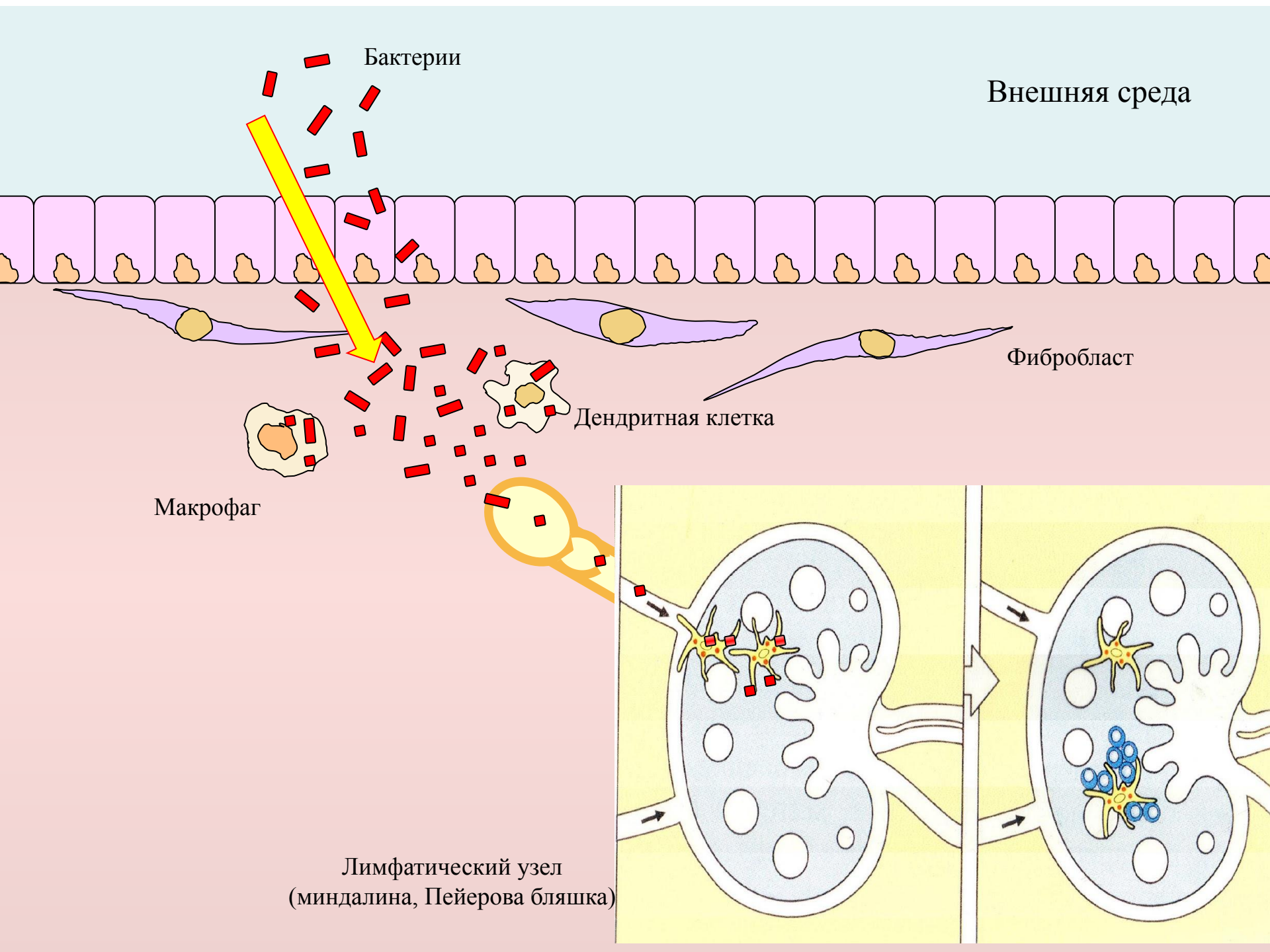


Адаптивная иммунная защита

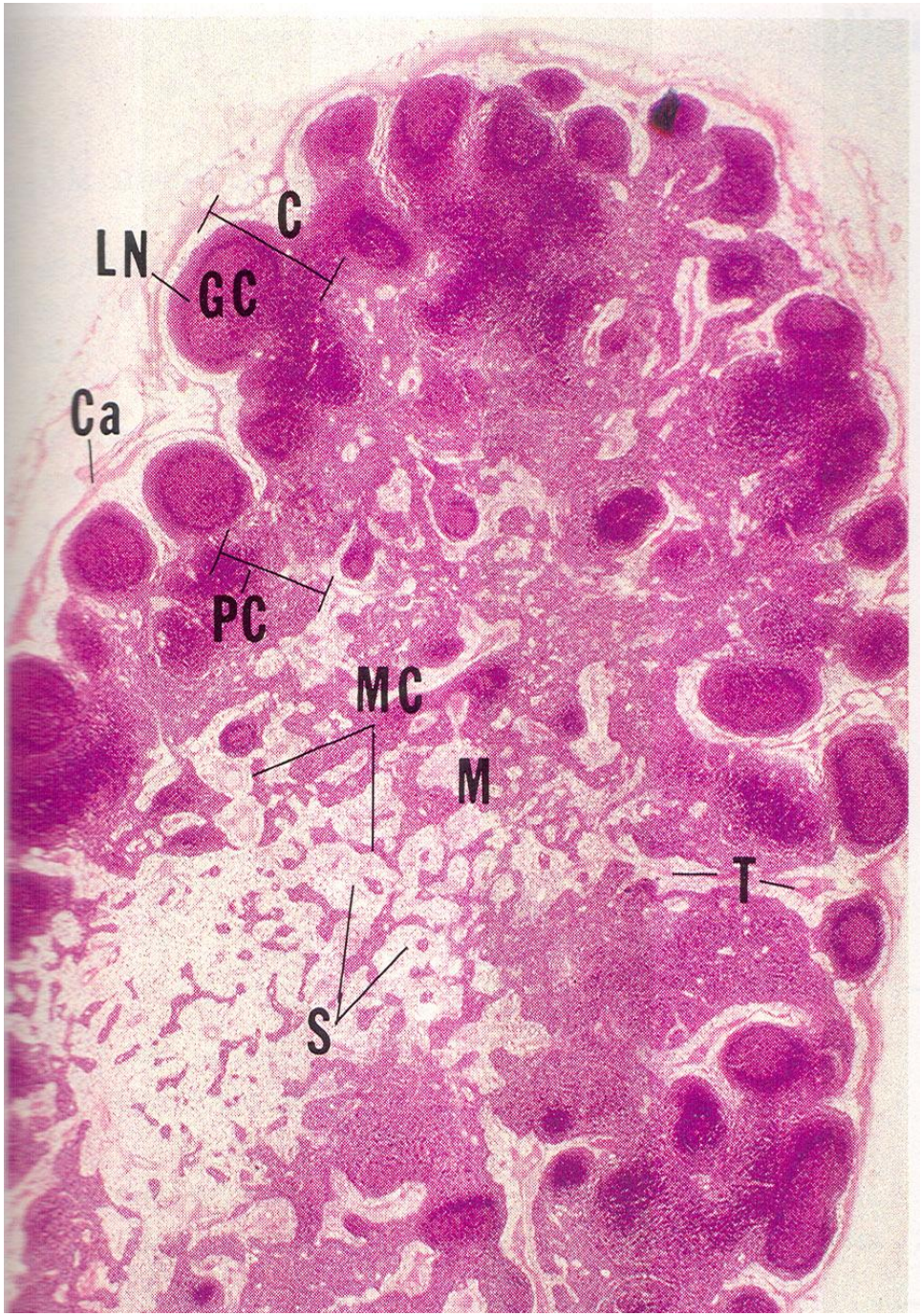
Если микробы или вещества микробной природы с током тканевой жидкости проникли в лимфатический узел или еще дальше – в кровь, то организм включает особую защиту – адаптивные иммунные реакции, которые осуществляют В- и Т-клетки.

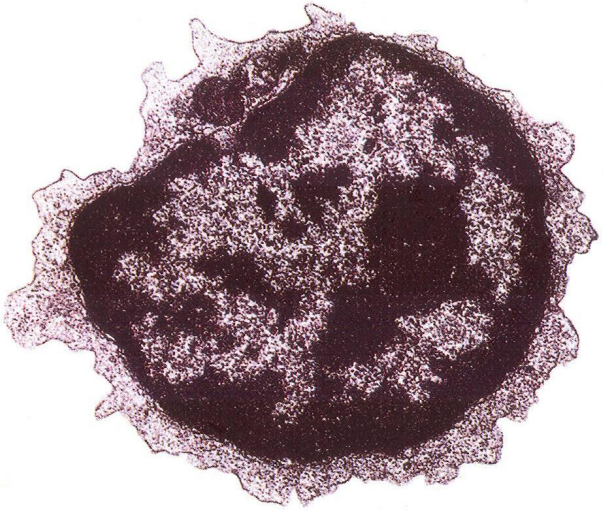
Наивные лимфоциты, способные реагировать на вторгшийся антиген, размножаются и превращаются в клетки-эффекторы (плазматические клетки, Т-киллеры, Т-хелперы)

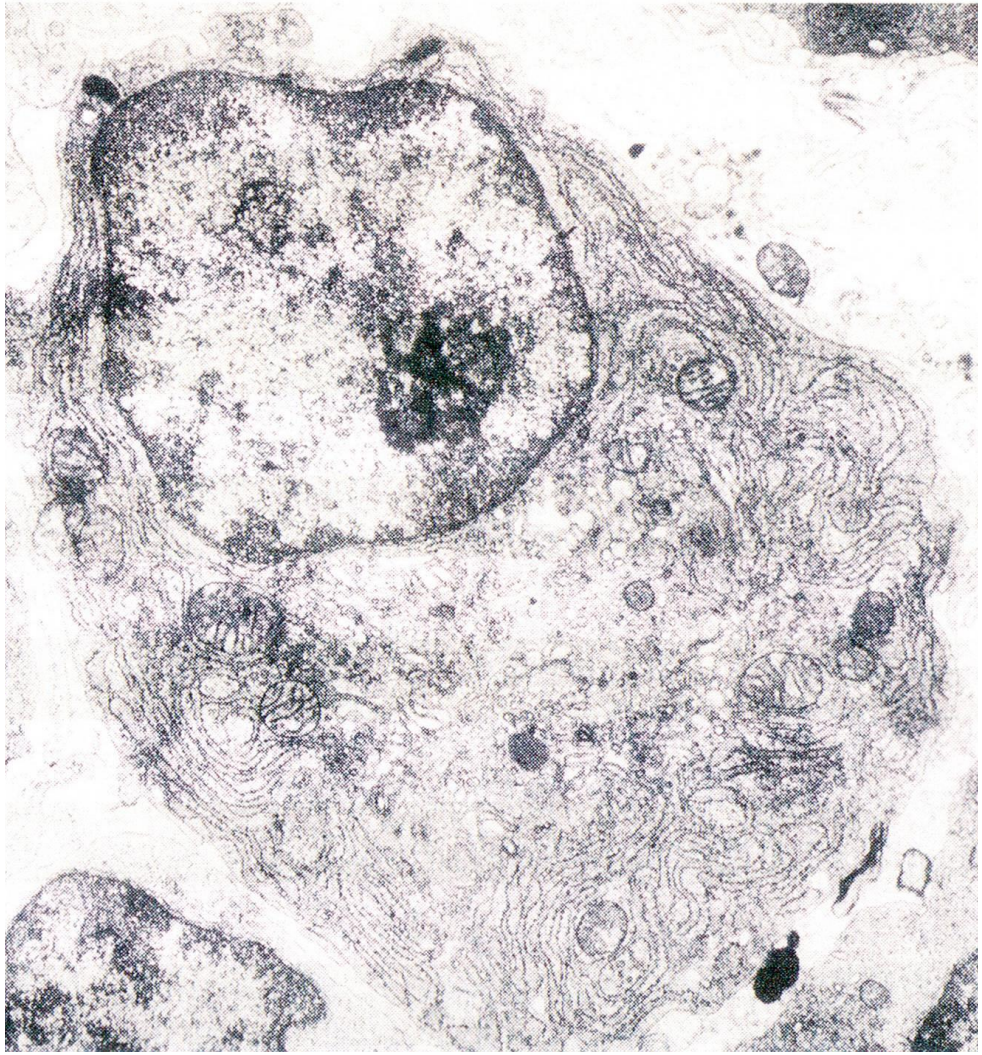
Клетки-эффекторы уходят из лимфатического узла в кровоток, а затем – в очаг инфекции.


Бактерии
Внешняя среда
Фибробласт
Дендритная клетка
Макрофаг
Лимфатический узел
(миндалина, Пейерова бляшка)

В-клетки живут
в фолликулах
лимфатических узлов



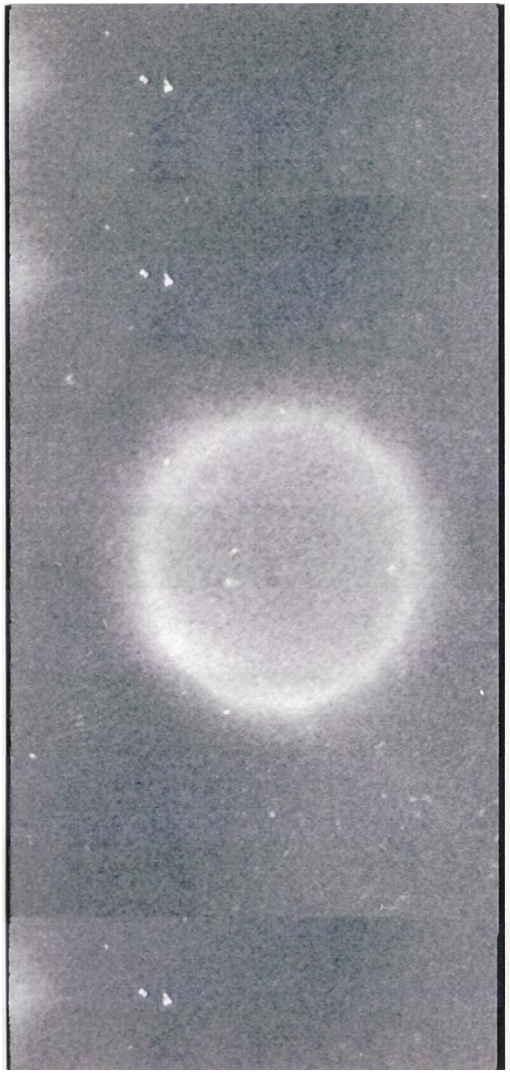


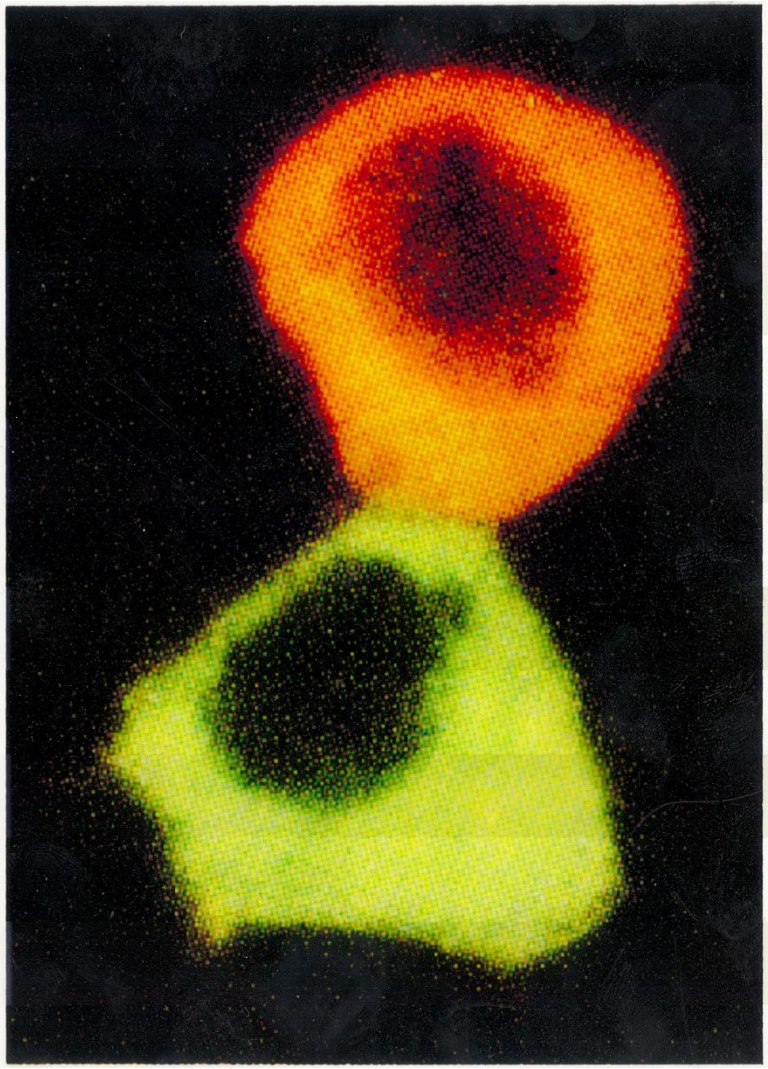


В клетка

клетка

Плазматическая

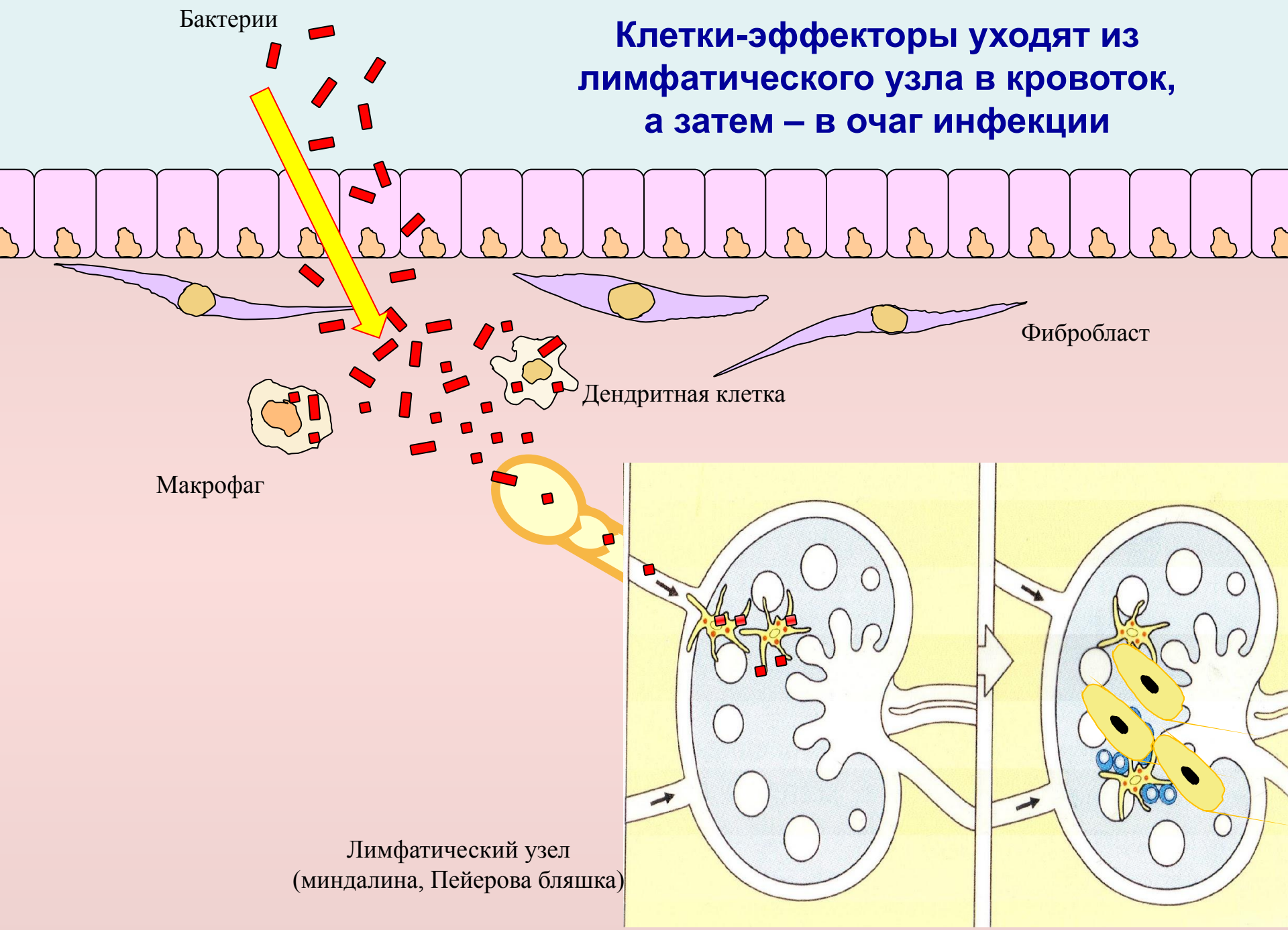


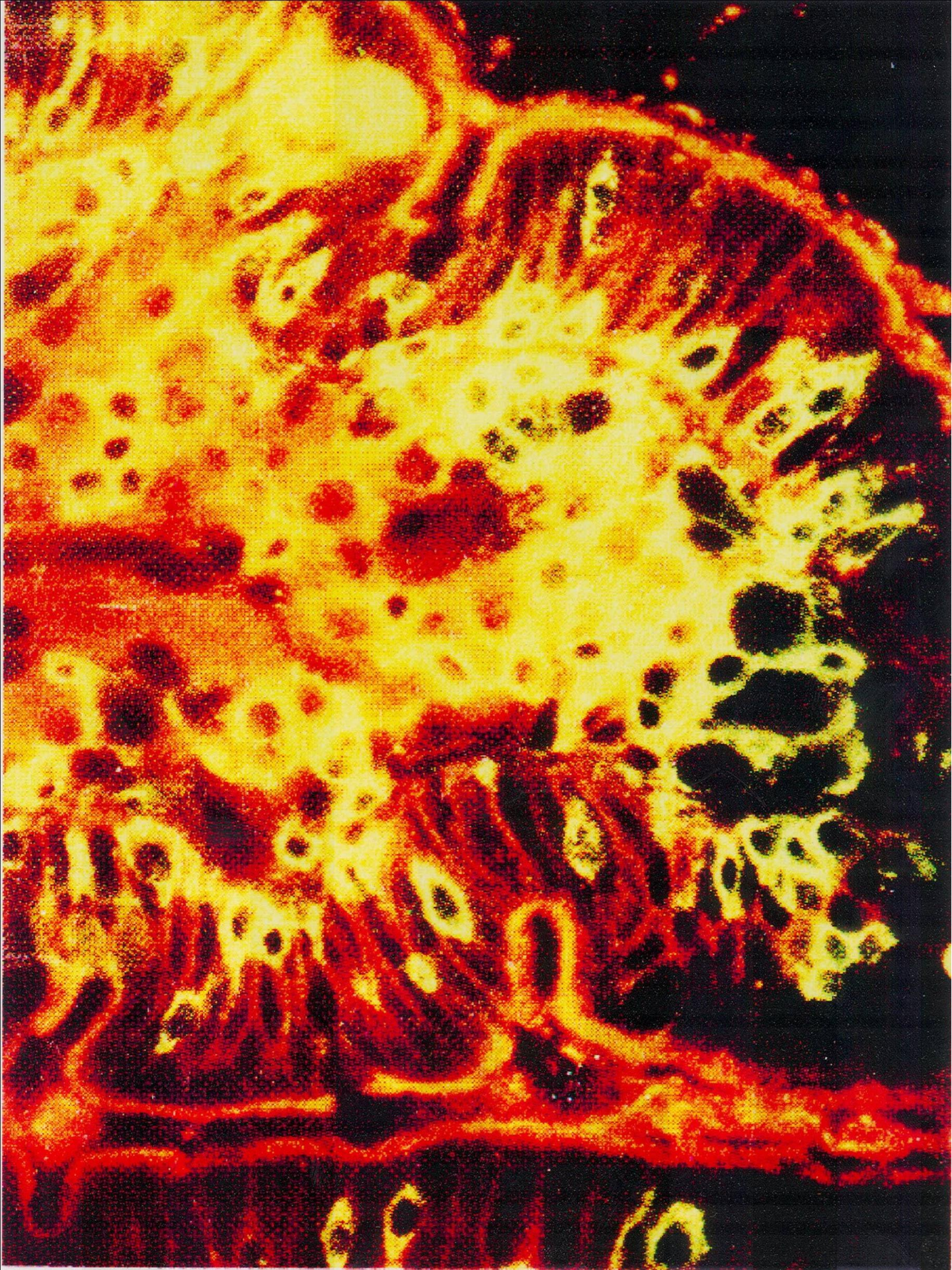


Ig на клеточной мембране

Ig в цитоплазме

Клетки-эффекторы уходят из лимфатического узла в кровоток, а затем – в очаг инфекции





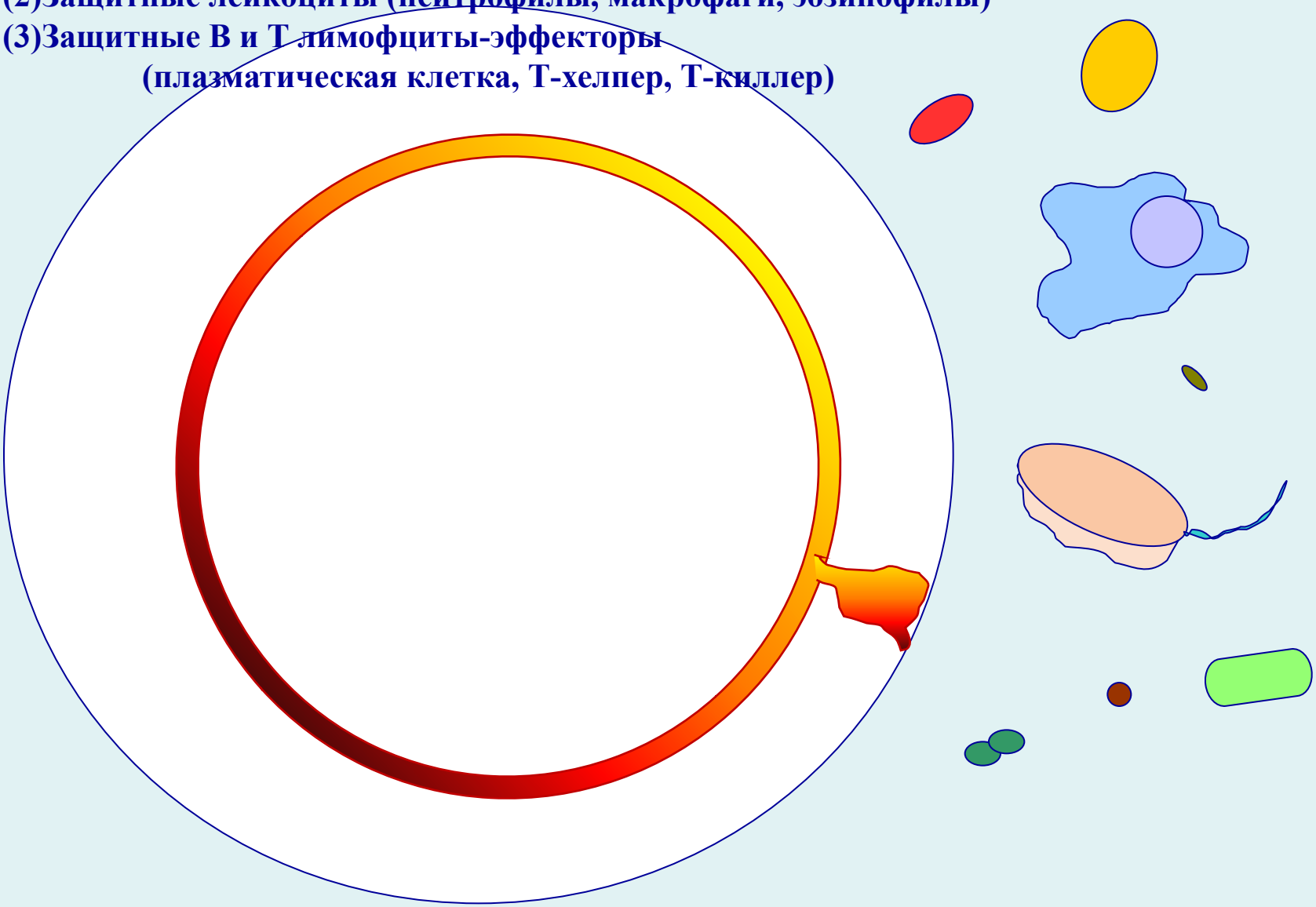
В очаг инфекции направляются три типа защиты:

(1)Защитные молекулы – комплемент, антитела

(2)Защитные лейкоциты (нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы)

(3)Защитные В и Т лимофциты-эффекторы

(плазматическая клетка, Т-хелпер, Т-киллер)



Инфекция не уступает нам в оснащенности.
Это – сильный, динамичный, умный и даже
социально организованный противник

СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ИНФЕКЦИИ

Использовать макроорганизм
в качестве среды обитания

⇩

Размножиться

⇩

Инфицировать следующий макроорганизм

ТАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ ИНФЕКЦИИ

Проникнуть в макроорганизм

⇩

Избежать ударов иммунной защиты или защититься от них

⇩

Выжить и размножиться

СТРАТЕГИЧЕСКАЯ ЦЕЛЬ МАКРООРГАНИЗМА

Не допустить вторжения инфекции

Эффективно защититься от инфекции, если вторжение произошло

ЗАДАЧИ ИММУНИТЕТА
В ОТНОШЕНИЯХ С ИНФЕКЦИЕЙ

Не впустить инфекцию

⇩

Убить инфекцию

⇩

Удалить инфекцию из организма

⇩

Залечить повреждения, нанесенные инфекцией

АРСЕНАЛ ИНФЕКЦИИ

1. **Факторы, позволяющие проникать в клетки хозяина**
2. **Факторы, способные убивать клетки хозяина**
3. **Факторы, разрушающие тканевой матрикс**
4. **Факторы, позволяющие ускользнуть от иммунной атаки**
5. **Факторы, защищающие от иммунной атаки**
6. **Факторы, парализующие (повреждающие) иммунную защиту**

АРСЕНАЛ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ОТ ИНФЕКЦИИ

1. Эндогенные антибиотики (около 100 веществ)
2. Комплемент
3. Интерфероны
4. Фагоциты
5. Натуральные киллеры (NK)
6. Т клетки-киллеры (более 10^8 вариантов)
7. Антитела (более 10^8 вариантов)
8. Динамические реакции защиты (хемотаксис, воспаление, гранулема, «зудящие» реакции)
9. Сочетания указанных инструментов защиты

ИММУННАЯ СИСТЕМА

1. Изобретает принципиальные виды защиты в процессе эволюции биологических видов

2. Нарабатывает огромное разнообразие вариантов защитных средств в течение жизни индивида (создание новых В клеток и Т клеток продолжается всю жизнь)

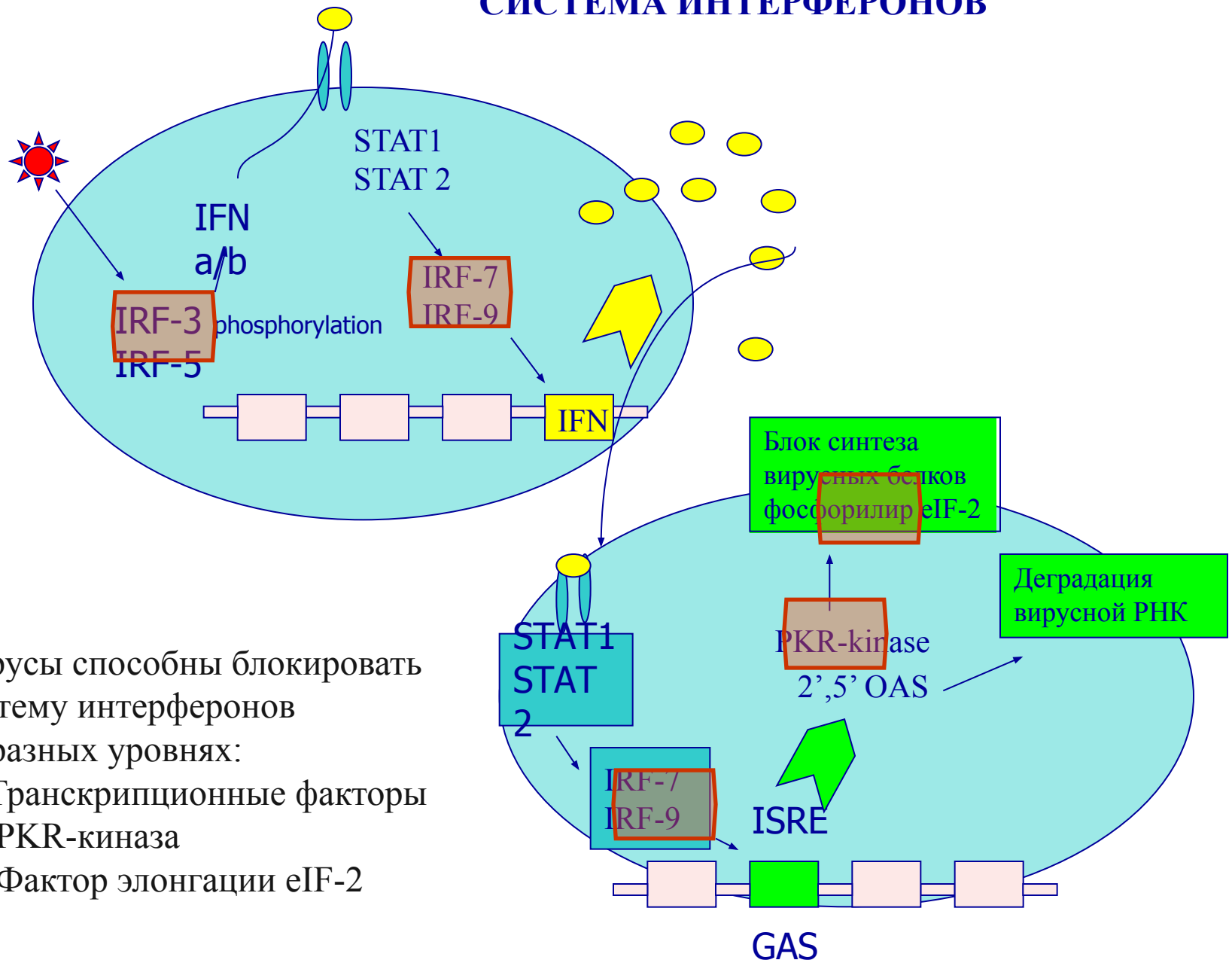
3. Значительно совершенствует защитные средства иммунитета непосредственно во время инфекции (например, повышение аффинности антител в результате соматических гипермутаций)

Инфекция тоже активно генерирует разнообразие факторов защиты, чтобы ускользнуть от иммунной атаки

Вирусы против системы интерферонов

Вирус	Эффекторная молекула	Механизм действия	Эффект	Ссылка
Influenza virus	***NS1*** белок	Блокирование dsRNA	Подавляет продукцию интерферонов	J Virol., 2000, 74, 6203
Rotavirus	***NSP3***-белок			J Virol., 1994, 68, 3821
Reovirus	***σ3***-белок			PNAS, 1988, 85, 7887
Vaccinia virus	***E3L*** белок			PNAS, 1992, 89, 4825
Human herpes virus 8	***vIRF***s белки	Гомолог IRF-1, IRF-3, IRF-7		J Virol., 2000, 74, 8194
Human papillomavirus type 16	***E6*** белок ***E7*** белок	Связываются с IRF-3 и IRF-9		Genes Dev., 1998, 12, 2061
		Ингибирует CBP-p300 ко-активатор транскрипции		EMBO J., 1999, 18, 5061
Adenovirus	***E1A*** белок	Конкур. с IRF-3 за CBP-p300 ко-активатор транскрипции		PNAS, 1998, 95, 9837
Vaccinia virus	***E3L*** белок	Ингибитор PKR-киназы	Блокирует эффект интерферонов	Mol Cell Biol, 1998, 18, 7304
Hepatitis C virus	***NS5A*** белок	Блокирует PKR-киназу		Mol Cell Biol, 1998, 18, 5208
	E2 белок	Конкур. с eIF-2α за PKR		Science, 1999, 285, 107
Herpes simplex virus 1	***US11*** белок	Блокирует PKR-киназу		J Virol., 1999, 73, 3375
	ICP 34.5	Дефосфорилирован. eIF-2α		PNAS, 1997, 94, 843
HIV-1	***Tat*** белок	Конкур. с eIF-2α за PKR		Science, 1990, 247, 1216
Baculovirus	***PK2*** белок	Конкур. с eIF-2α за PKR		PNAS, 1998, 95, 4164

СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНОВ



Вирусы способны блокировать систему интерферонов на разных уровнях:

(1)Транскрипционные факторы

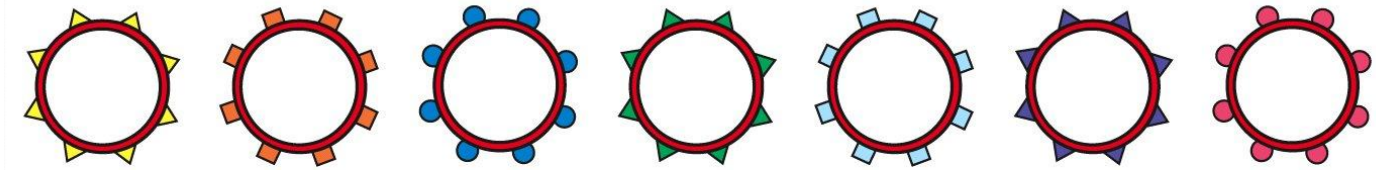
(2) PKR-киназа

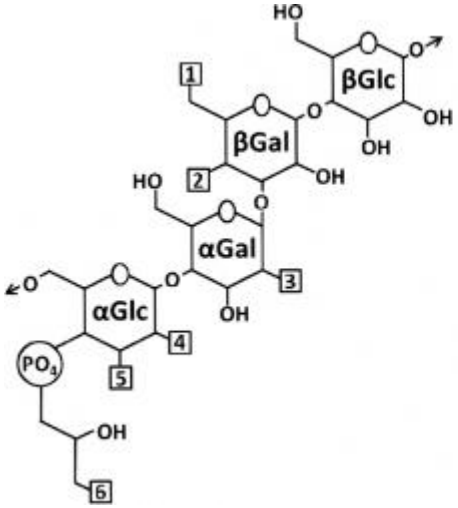
(3) Фактор элонгации eIF-2

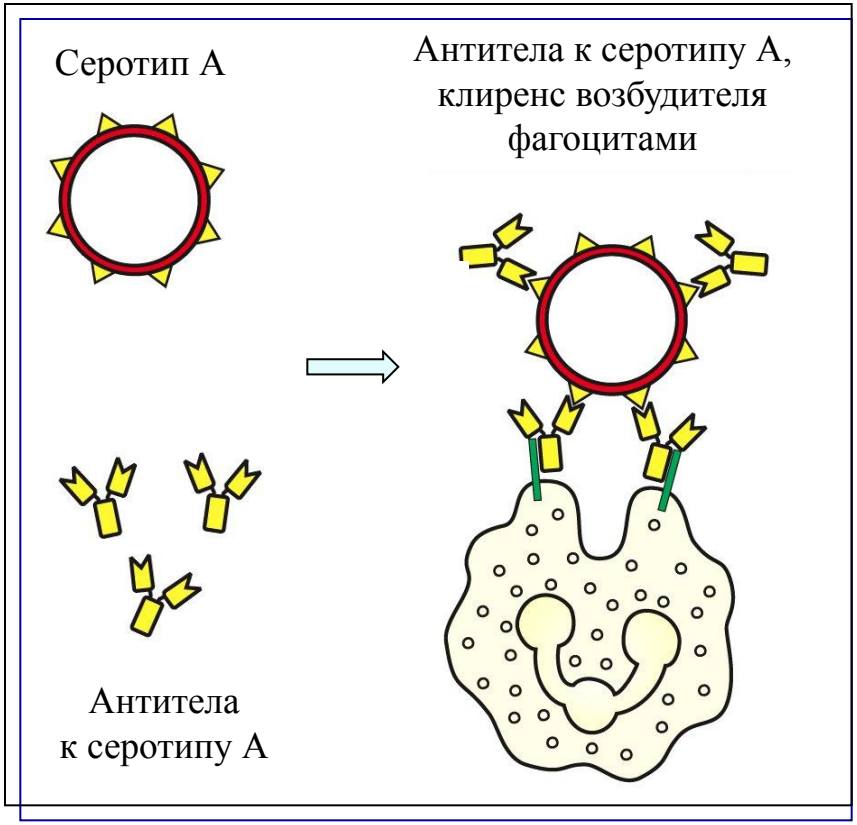
БАКТЕРИИ УСКОЛЬЗАЮТ ОТ АНТИТЕЛ, ИЗМЕНЯЯ АНТИГЕНЫ СВОЕЙ ПОВЕРХНОСТИ

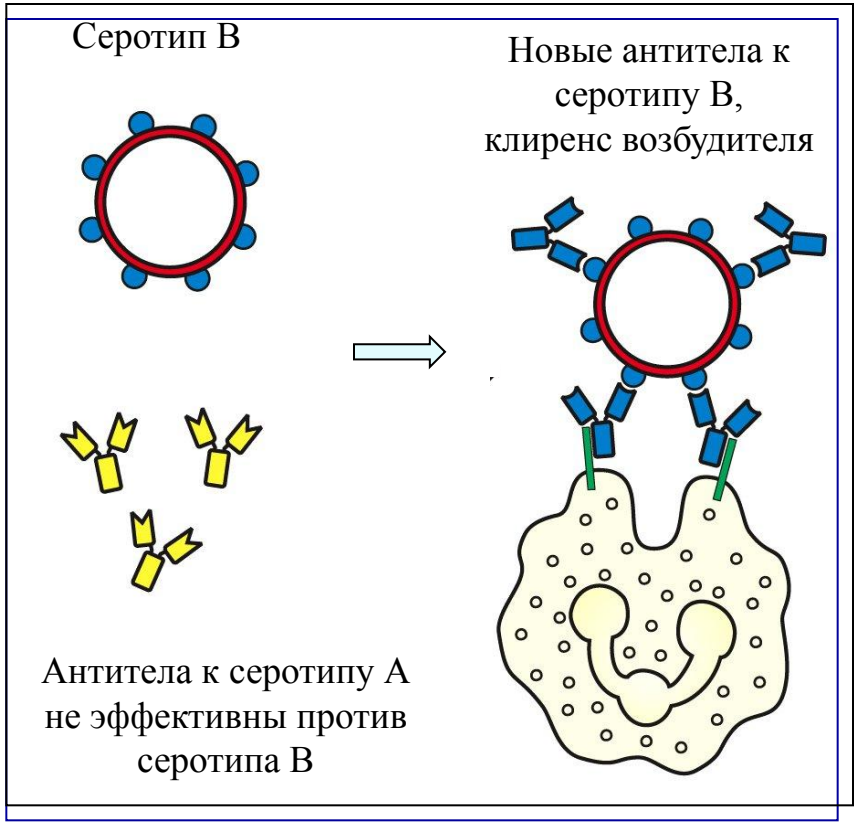
Streptococcus pneumoniae имеет

84 антигенных варианта капсульных полисахаридов

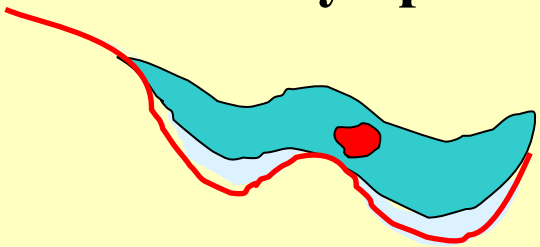


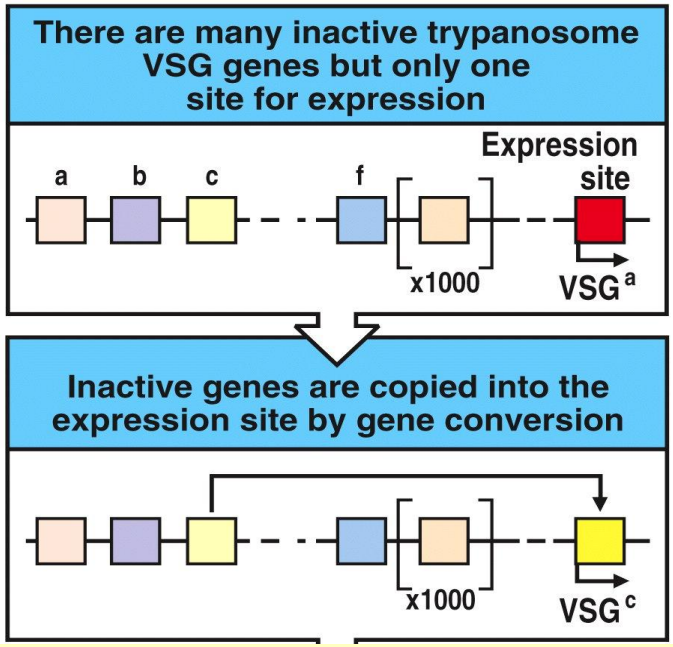


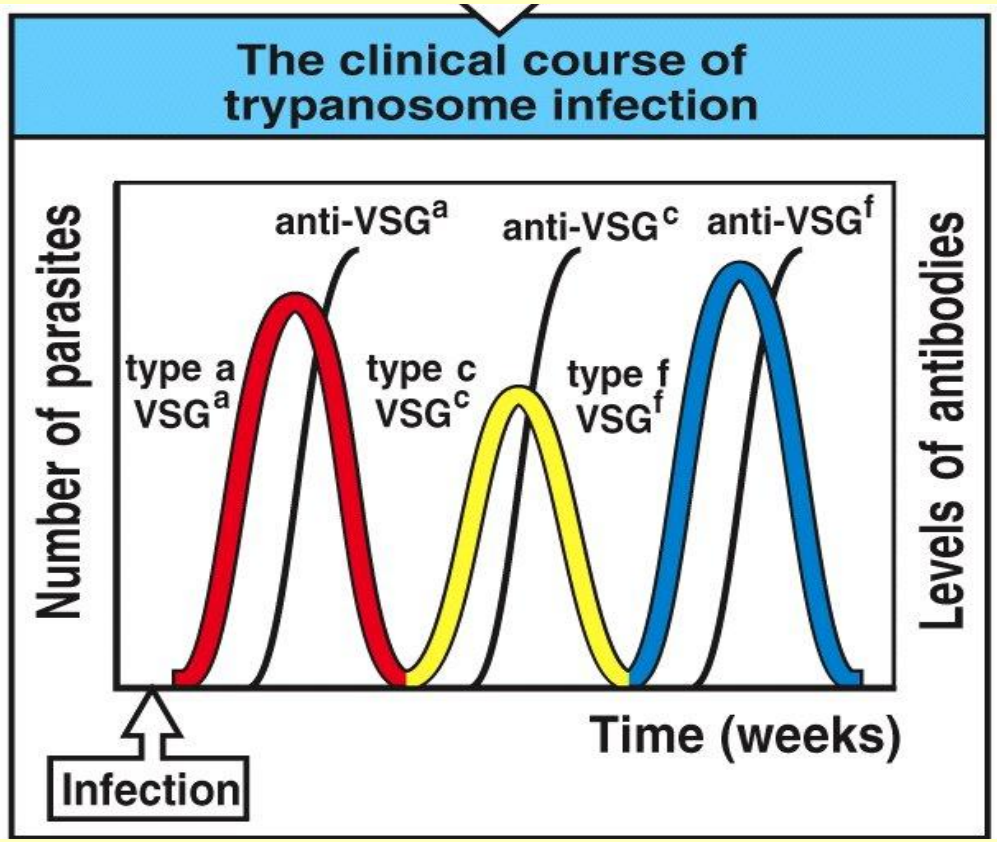




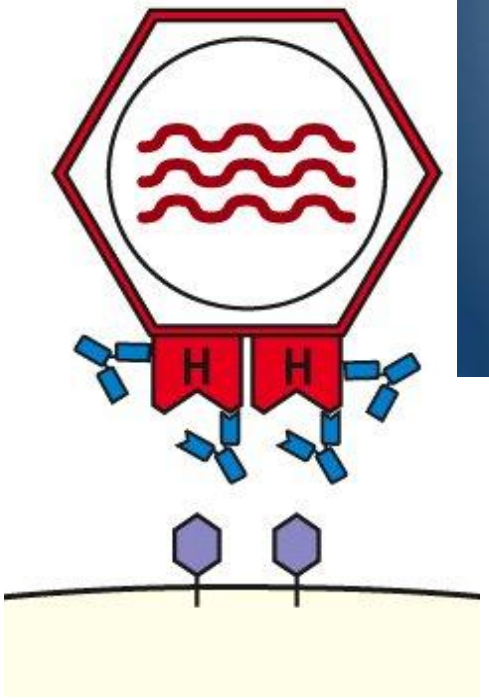
Быстрая смена антигенных вариантов VSG-белка у трипаносом (более 1000 генов VSG)

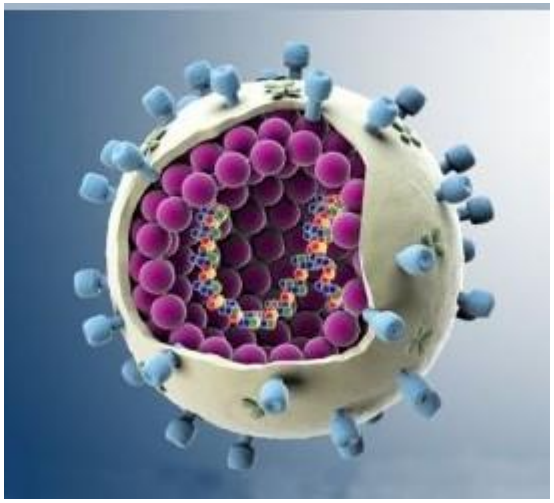




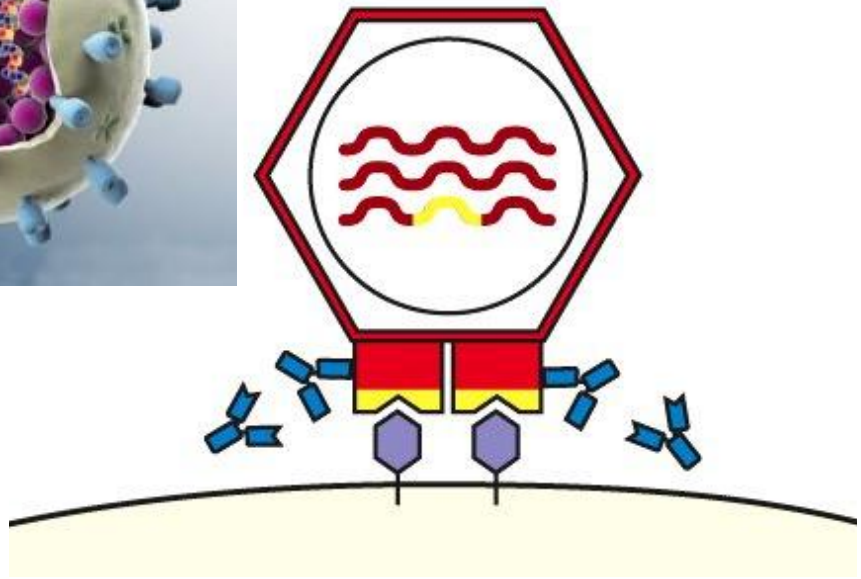


Антигенный дрейф (drift) у вируса гриппа





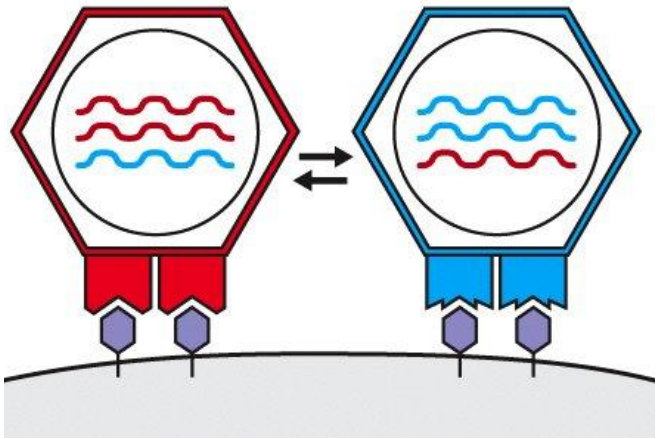
2-3 года



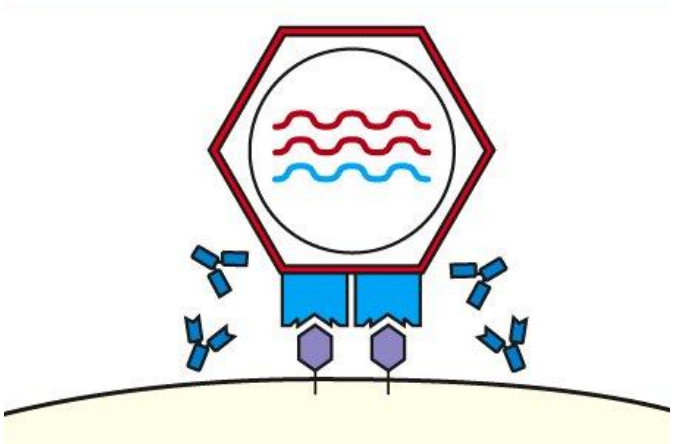
Нейтрализующие антитела против гемаглютинина блокируют связывание вируса с клеткой

Мутации изменяют эпитопы гемаглютинина. Нейтрализующие антитела больше не связываются

Антигенный сдвиг (shift) у вируса гриппа



Обмен сегментами РНК (8)
между штаммами вируса
в организме вторичного хозяина



Имеющиеся антитела не эффективны
в отношении гемаглютинина
нового вируса гриппа

YOU LITTLE BASTARD.
YOU'VE KILLED US ALL.

ИНФЕКЦИЯ И ИММУНИТЕТ
ИСПОЛЬЗУЮТ ИДЕНТИЧНЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНСТРУКТОР ДЛЯ СОЗДАНИЯ СРЕДСТВ НАПАДЕНИЯ И ЗАЩИТЫ

1. Сегментарное устройство генов. Комбинаторика сегментов.

2. Гомологичные рекомбинации.

3. Мутации.

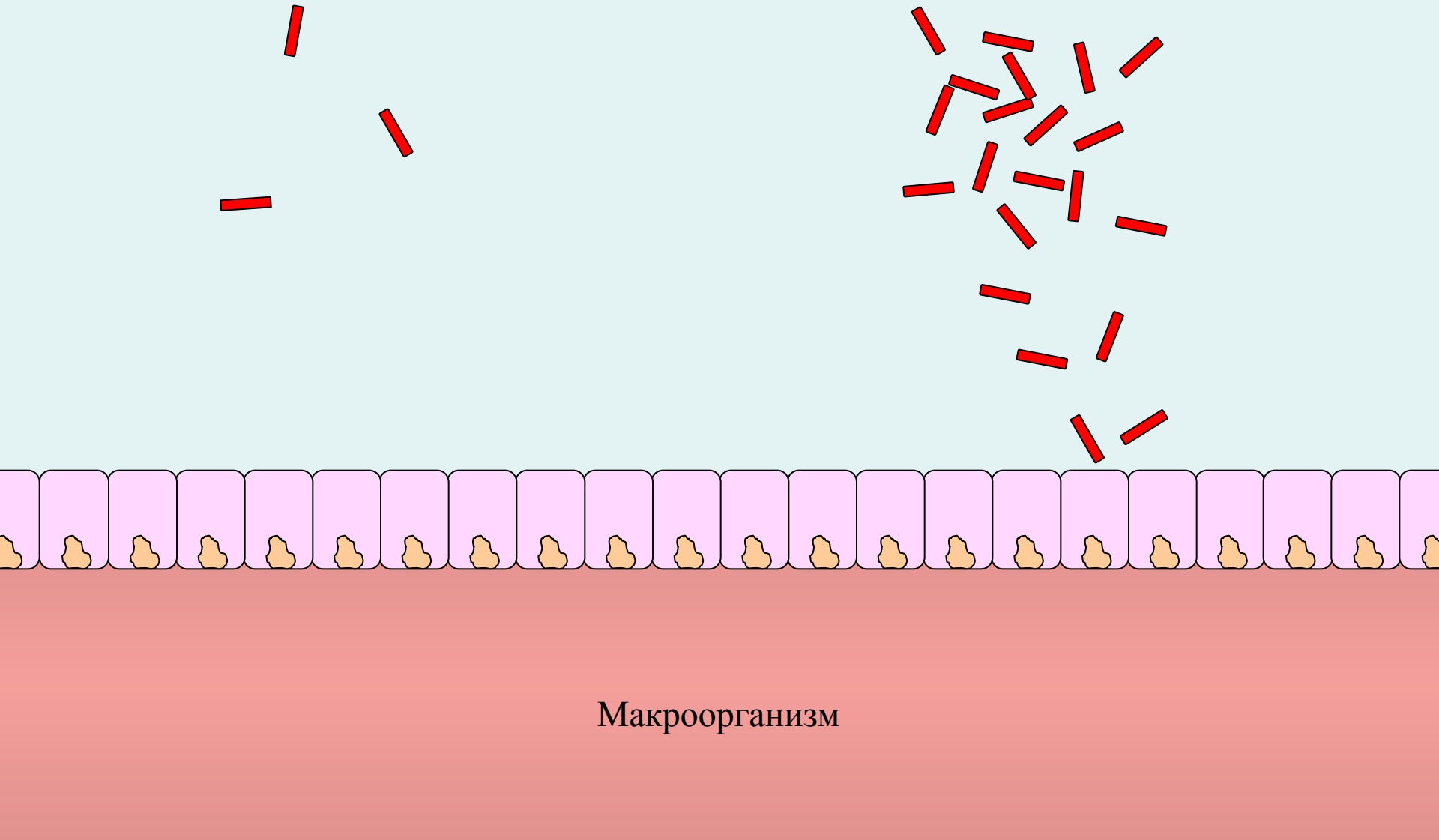
4. Множественные копии одного гена с небольшими вариациями, последовательное использование разных копий одного гена.

Обе системы – иммунитет и инфекция – очень «интеллектуальны».
Они гибко и адекватно используют имеющиеся средства защиты и нападения, в точном соответствии с возникающей ситуацией и задачей.

<u>Примеры</u>:
Социальное поведение у бактерий Quorum sense и манипулирование апоптозом

Бактерии, как люди, объединяются в коллективы для достижения своей цели

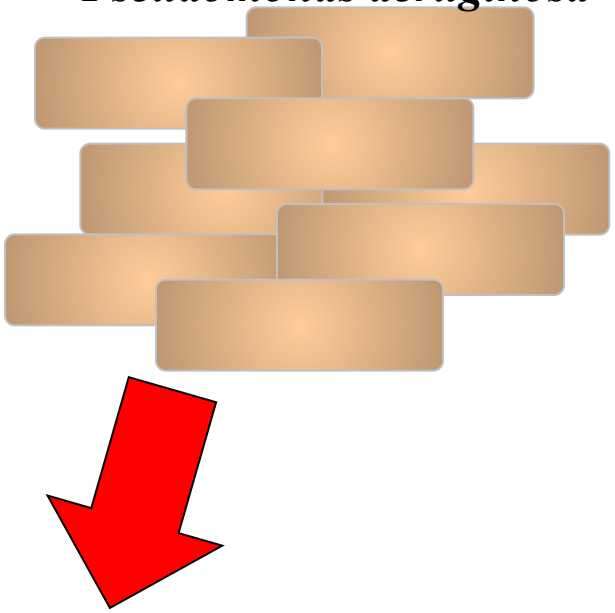
БАКТЕРИИ СОБИРАЮТ КВОРУМ, ДОСТАТОЧНЫЙ ДЛЯ УСПЕШНОГО НАПАДЕНИЯ



Синегнойная палочка - условный патоген, проявляет агрессивные свойства только в поздней логарифмической фазе роста, когда плотность бактериальных клеток высока.

Агрессивность определяется экзопродуктами, синтез которых включается только при большой клеточной плотности.

Pseudomonas aeruginosa



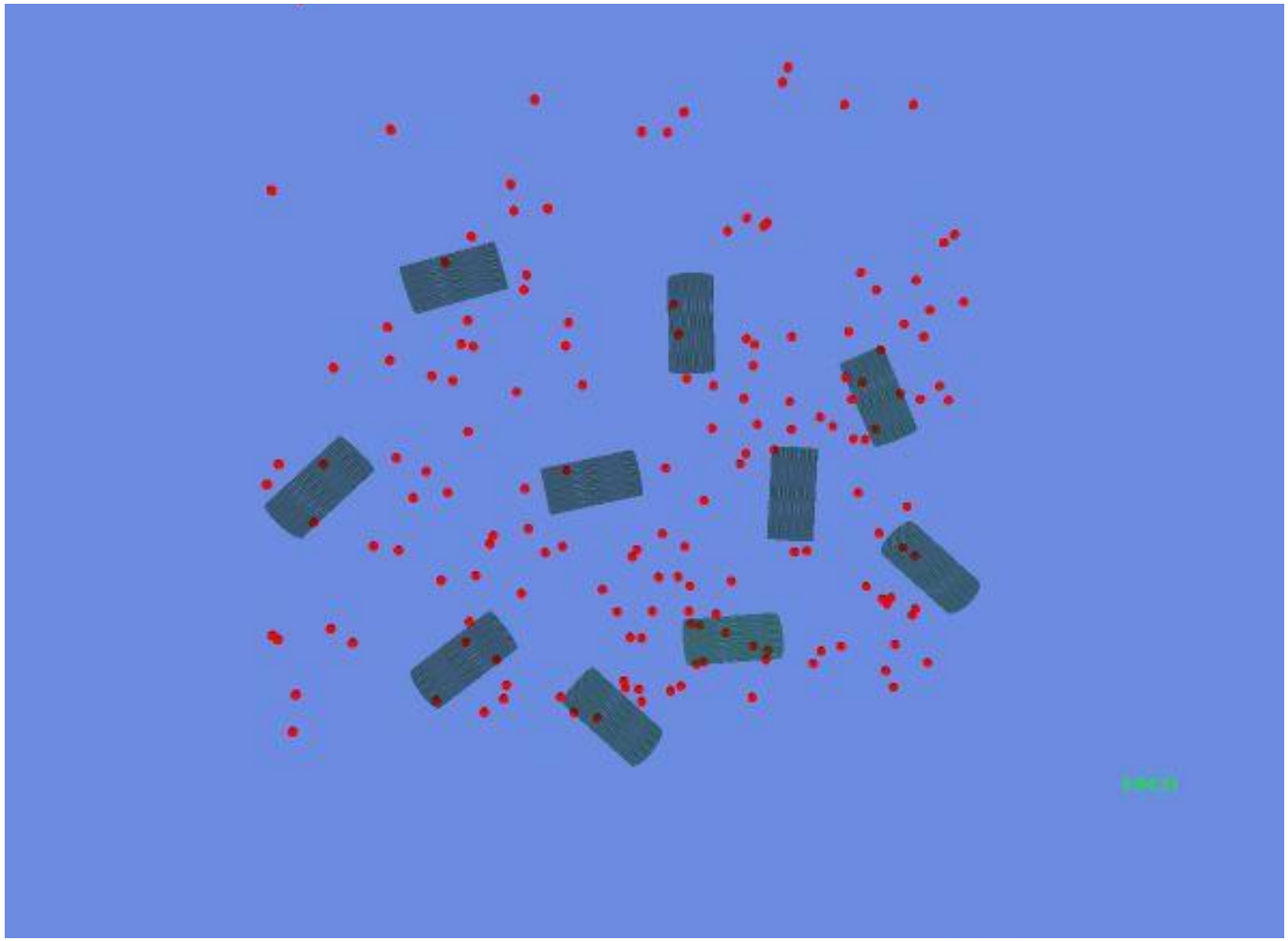
Факторы вирулентности:

Гемолизины (фосфолипаза, рамнолипид)

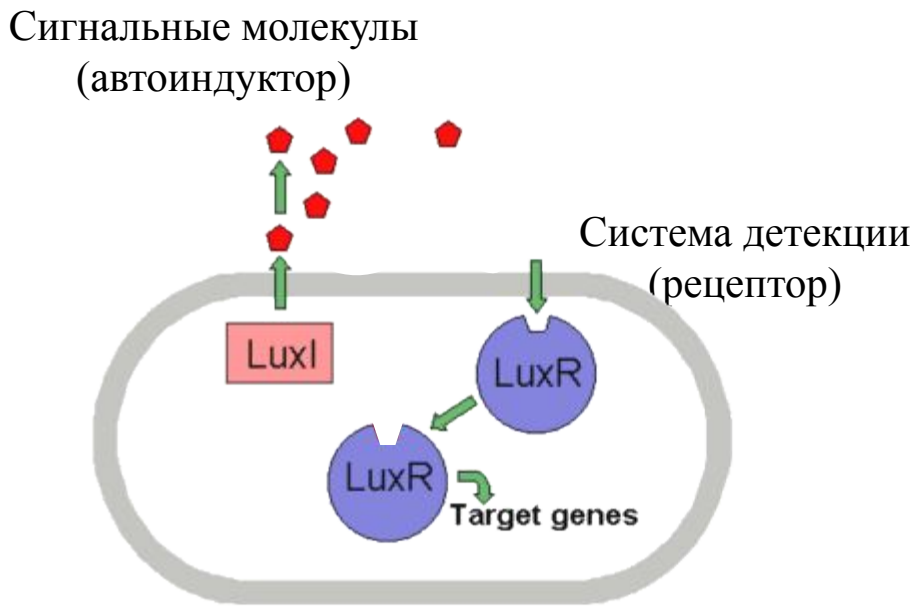
Токсины (экзотоксин А и экзоферменты)

Протеазы (эластаза, LasA протеаза, щелочная протеаза)

КАК БАКТЕРИИ ОЩУЩАЮТ КВОРУМ

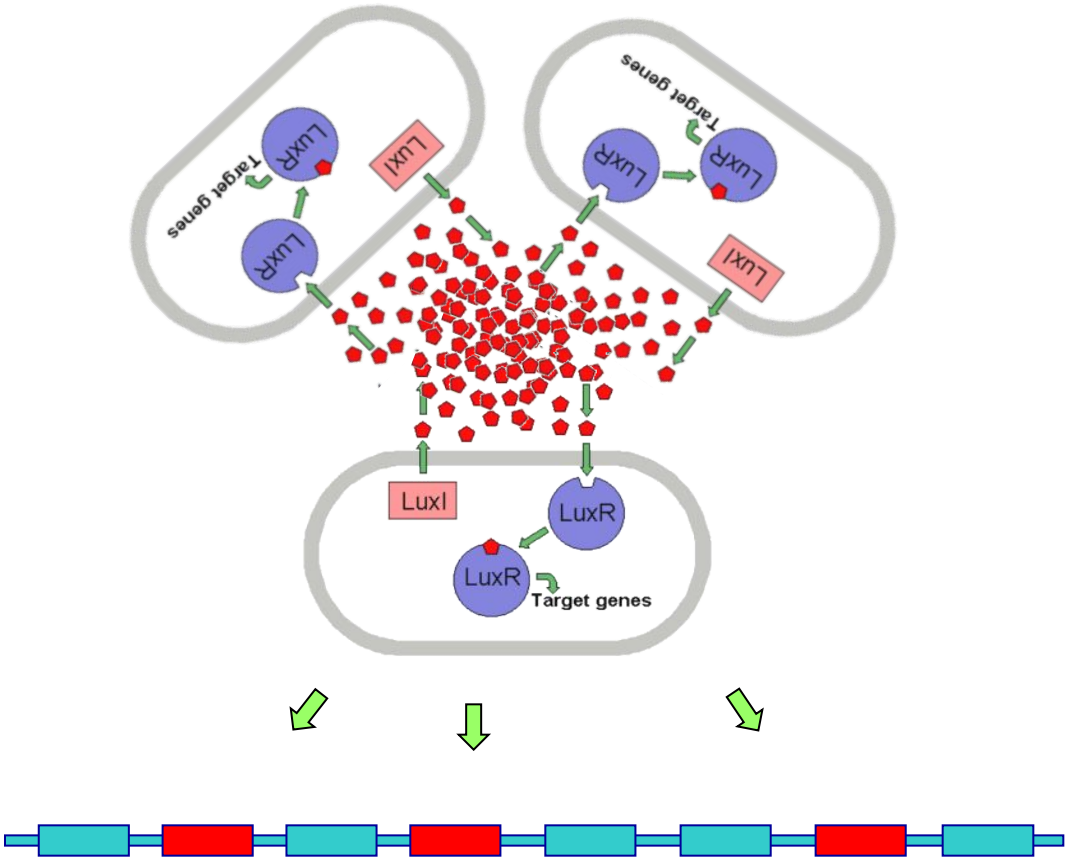


Каждая бактерия умеет «говорить» и «слышать». Система *Quorum sensing* молчит при низкой плотности бактерий в среде обитания



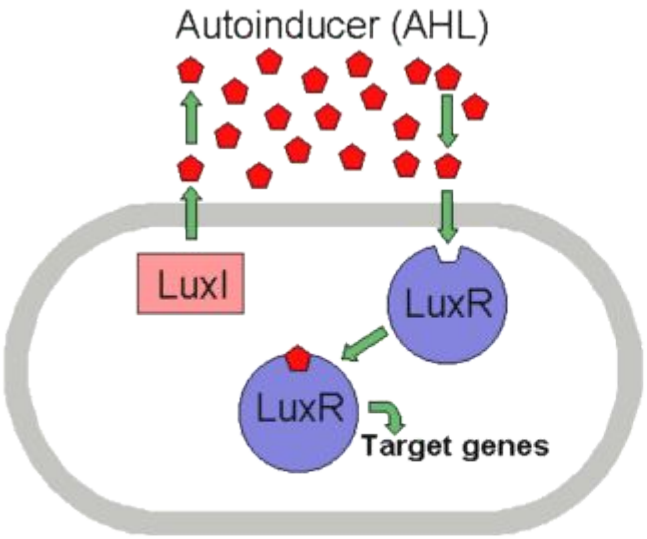
Quorum sensing

при определенной плотности бактерий концентрация автоиндуктора становится достаточной для активации сенсорного белка, который, в свою очередь, включает транскрипцию новых генов

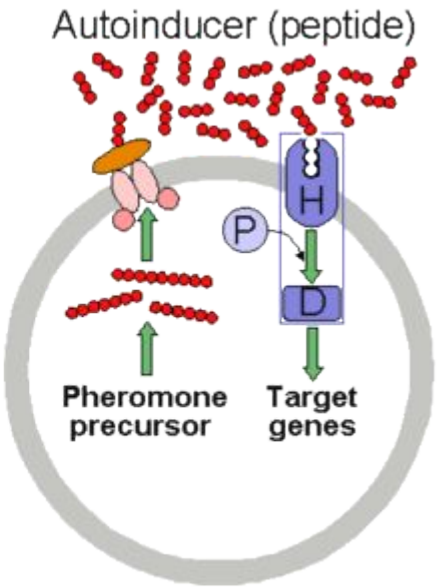


Активация новых генов
продукция факторов вирулентности

Система Quorum sensing у Грам- и Грам+ бактерий

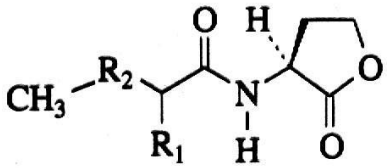


Gram-negative bacteria

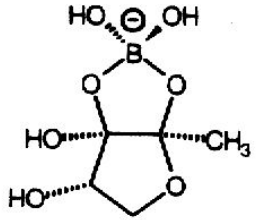


Gram-positive bacteria

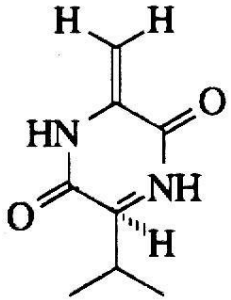
Бактериальный язык общения представлен следующими химическими соединениями:



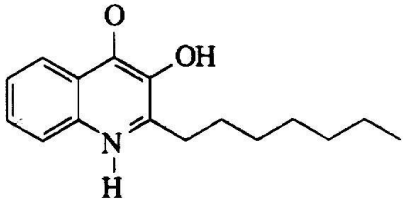
лактоны



фуранозилдиэфир бора



пептиды



хинолы

«Механизмы QS позволяют патогенным бактериям очень рационально использовать свой болезнетворный потенциал.

Бактрии не атакуют эукариотическую клетку хозяина, и не синтезируют факторы патогенности, до тех пор, пока нет полной уверенности в успехе.

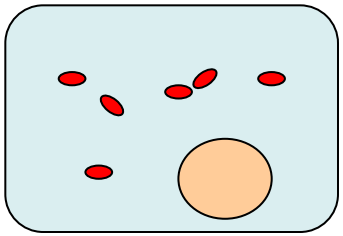
Момент атаки определяется системой QS, которая включает гены факторов патогенности только после достижения бактериями определенной плотности, при которой синтезирующееся количество факторов патогенности гарантирует успешное развитие инфекционного процесса.»

А.Л.Гинцбург

БАКТЕРИИ МАНИПУЛИРУЮТ ЖИЗНЬЮ КЛЕТОК МАКРООРГАНИЗМА В СВОИХ ИНТЕРЕСАХ

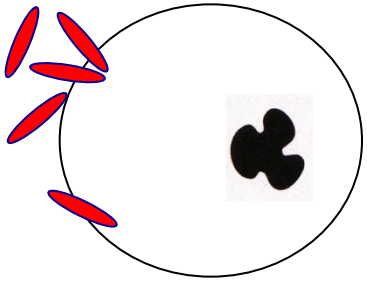
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ БАКТЕРИИ БЛОКИРУЮТ АПОПТОЗ,

Облигатные внутриклеточные бактерии хламидии, риккетсии, эрлихии блокируют апоптоз, делая эукариотическую клетку бессмертной на протяжении всего цикла размножения патогена.



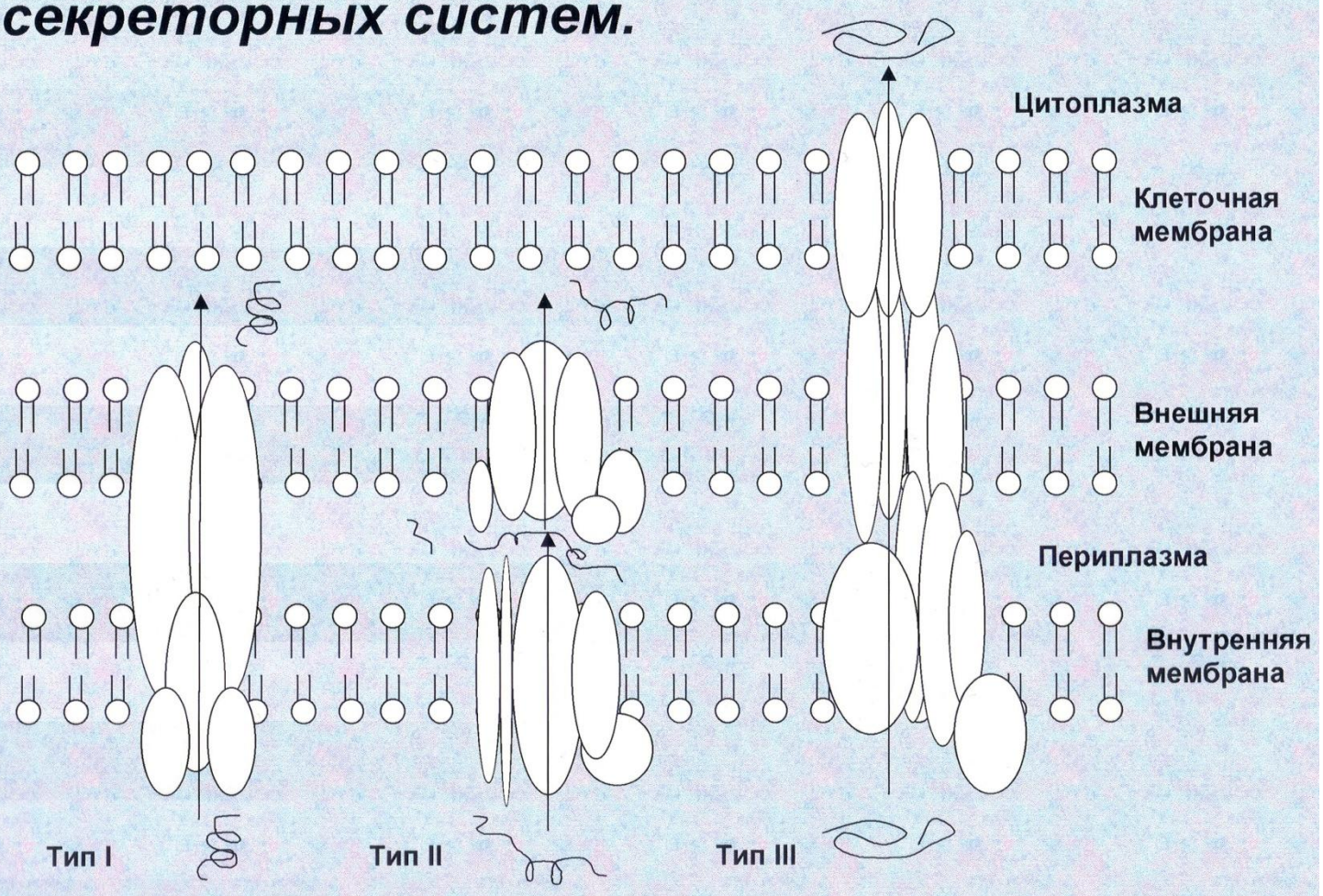
А ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ – ЕГО ИНДУЦИРУЮТ

Многие внеклеточные бактерии, например, шигеллы, сальмонеллы, стафилококки индуцируют апоптоз клеток эпителия, М-клеток или макрофагов, создавая условия для массивной инвазии.

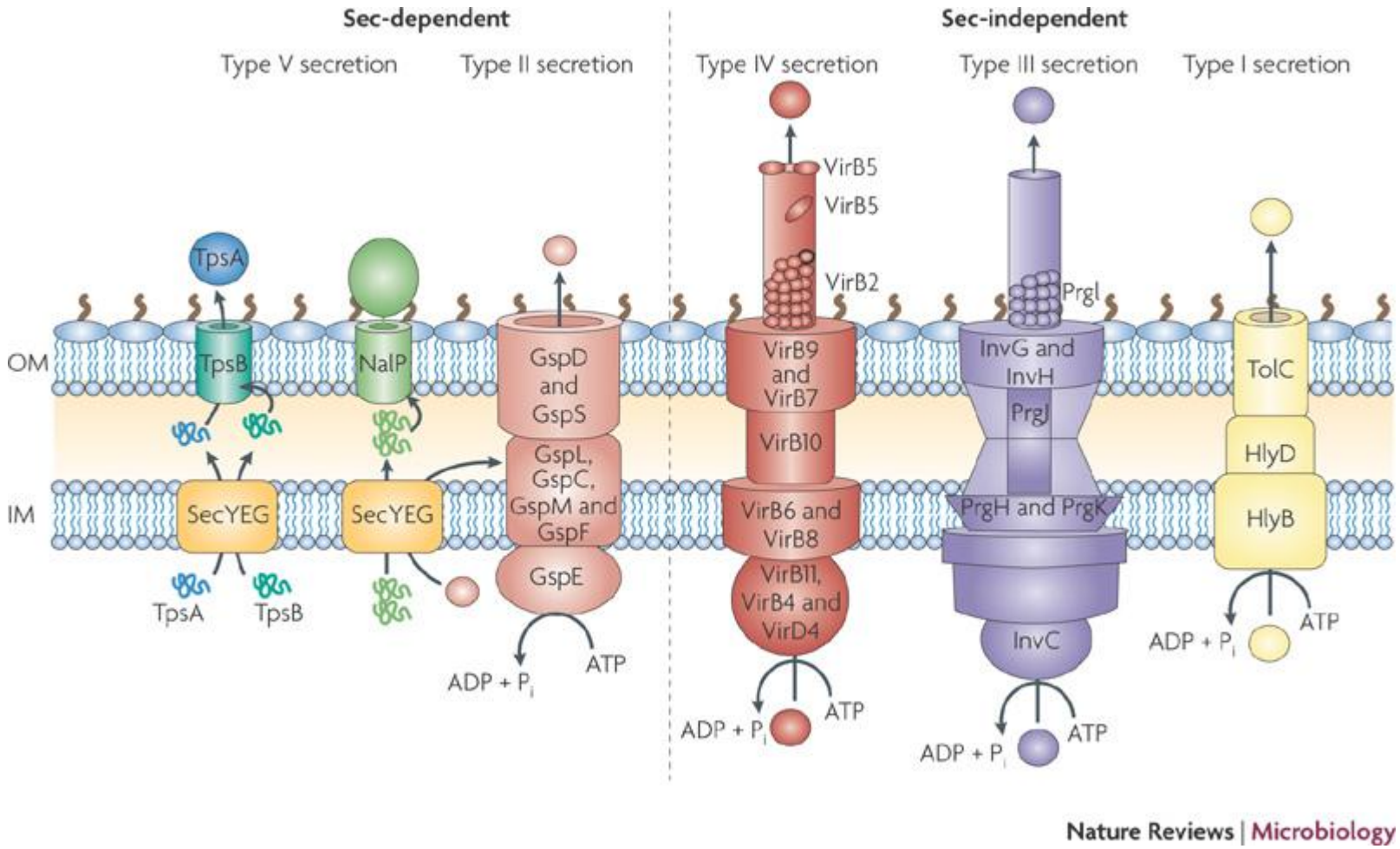


Для манипуляций с нашими клетками бактерии используют молекулярный шприц (называется «секреторная система»)

Схематическое изображение I, II и III секреторных систем.

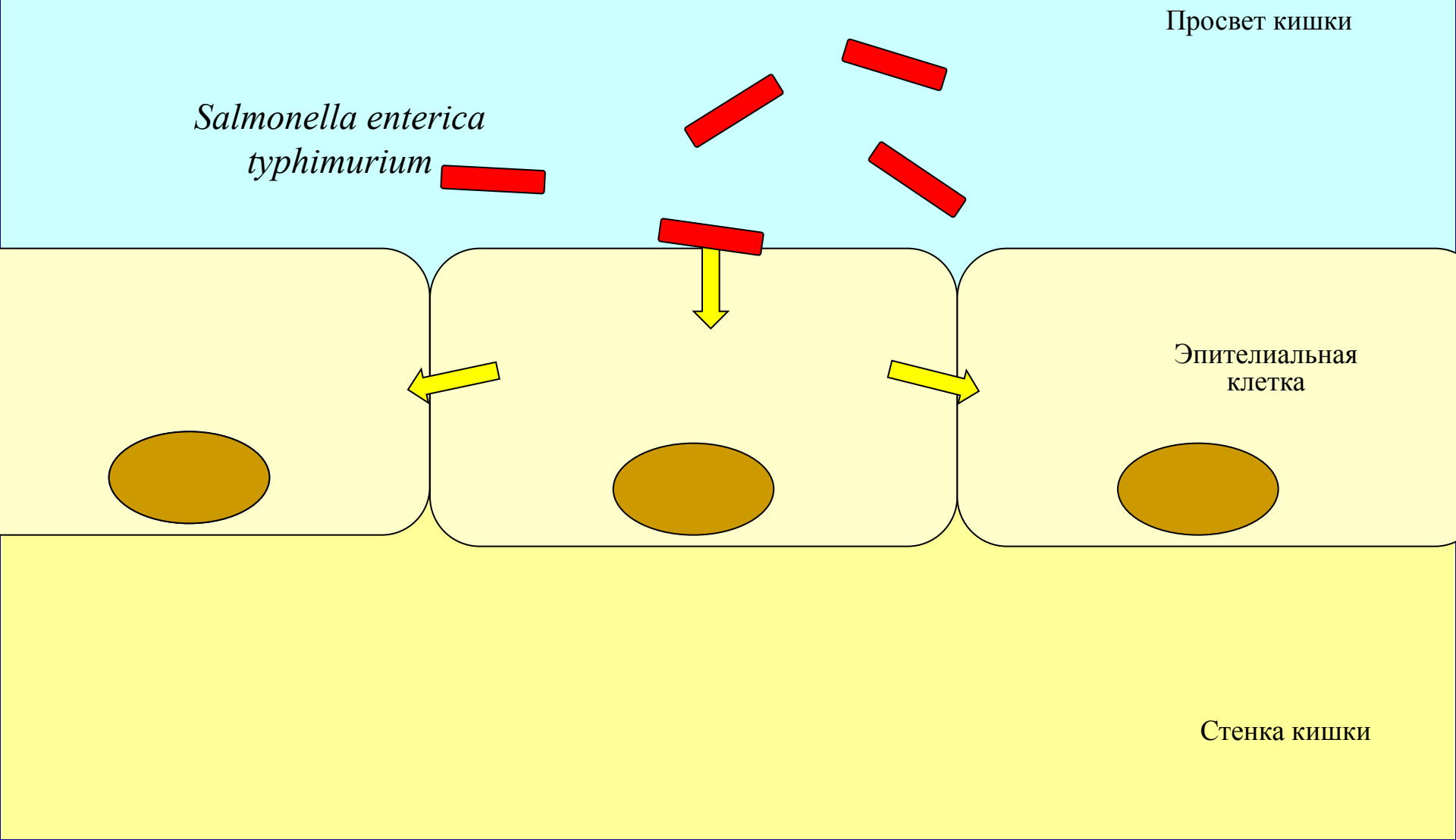


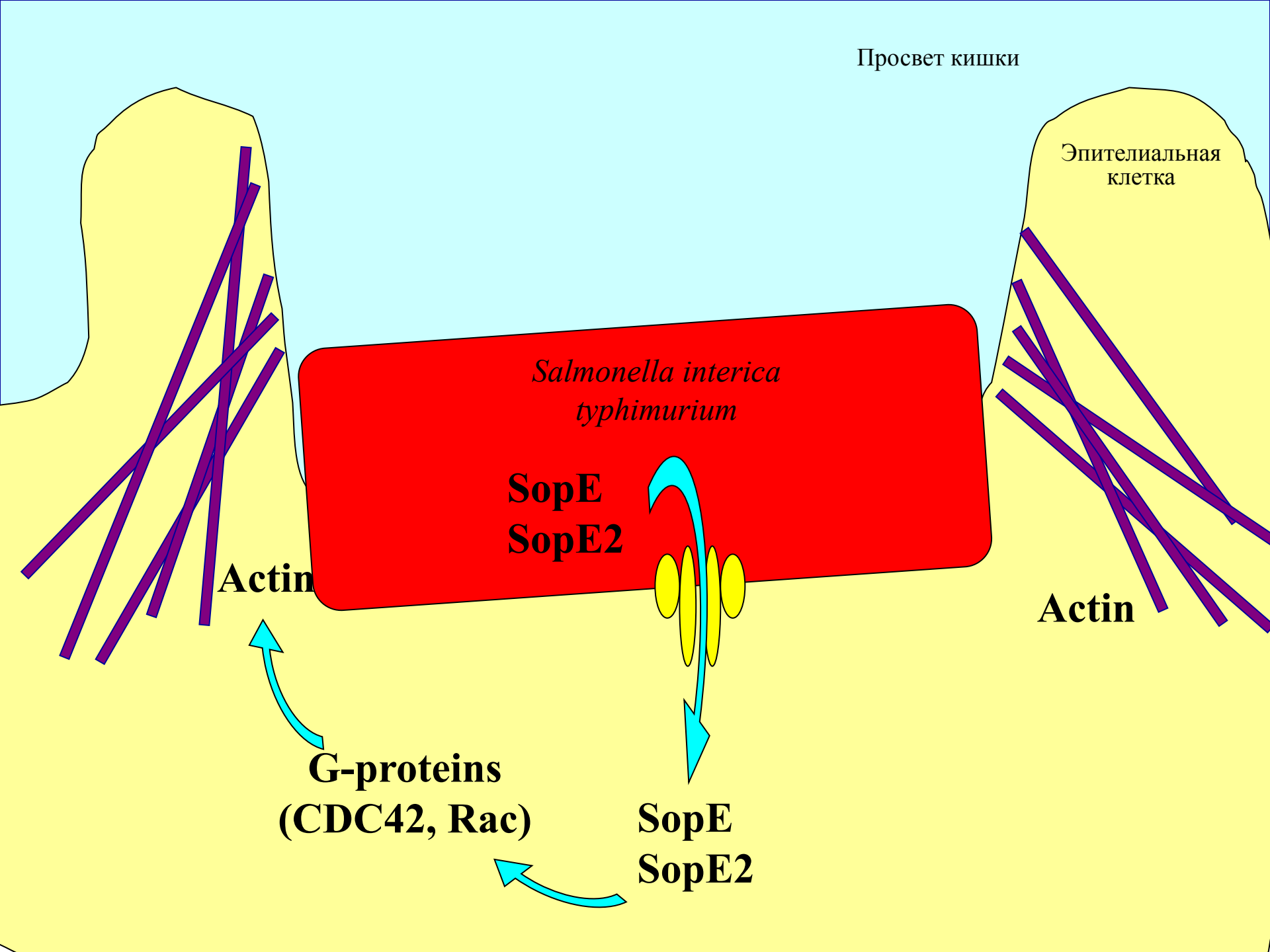
Типы секреторных систем бактерий



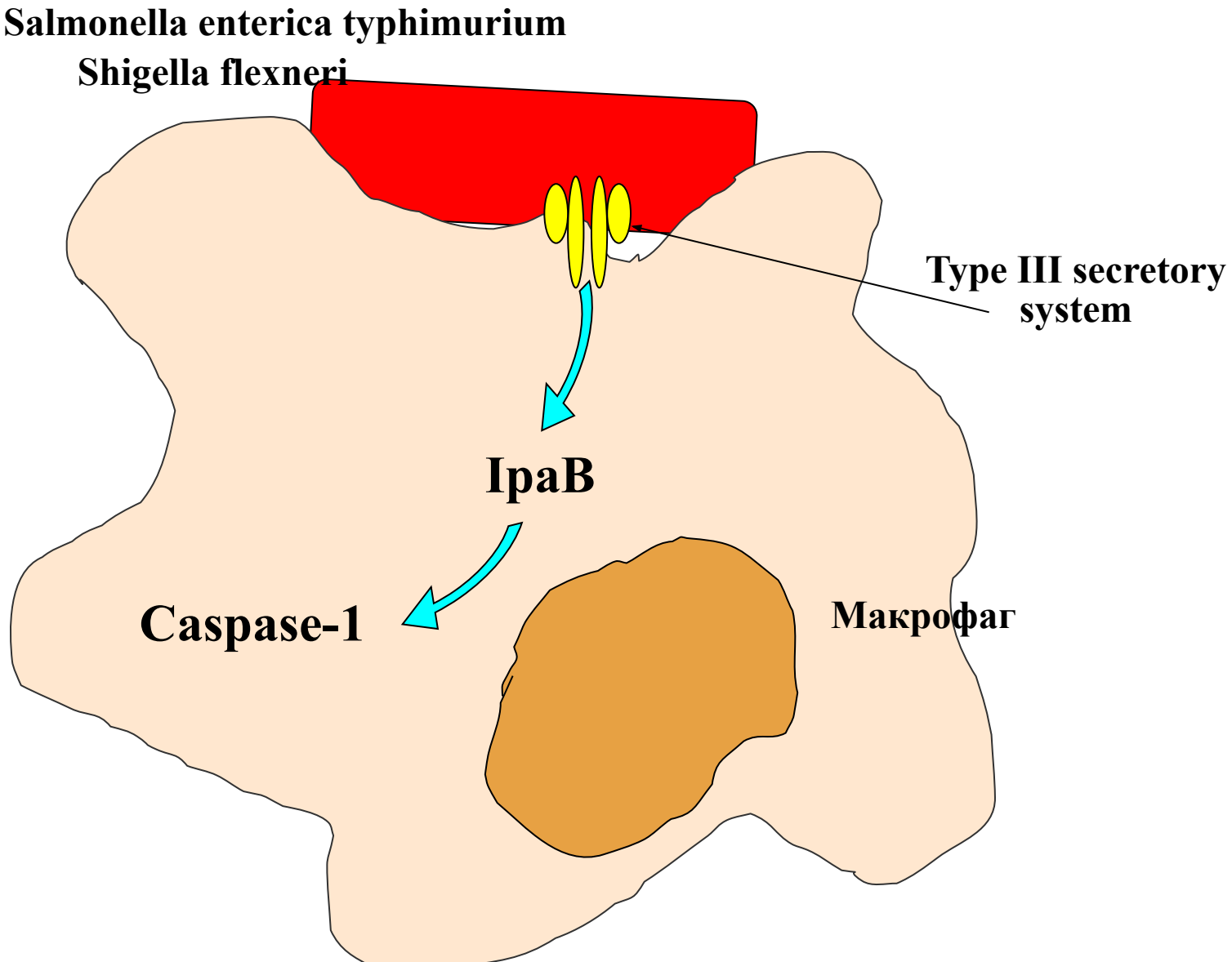
The structural biology of type IV secretion systems
Rémi Fronzes, Peter J. Christie & Gabriel Waksman
Nature Reviews Microbiology 7, 703-714 (October 2009)

ПРИНУДИТЕЛЬНЫЙ ЗАХВАТ САЛЬМОНЕЛЛ КЛЕТКАМИ ЭПИТЕЛИЯ КИШЕЧНИКА



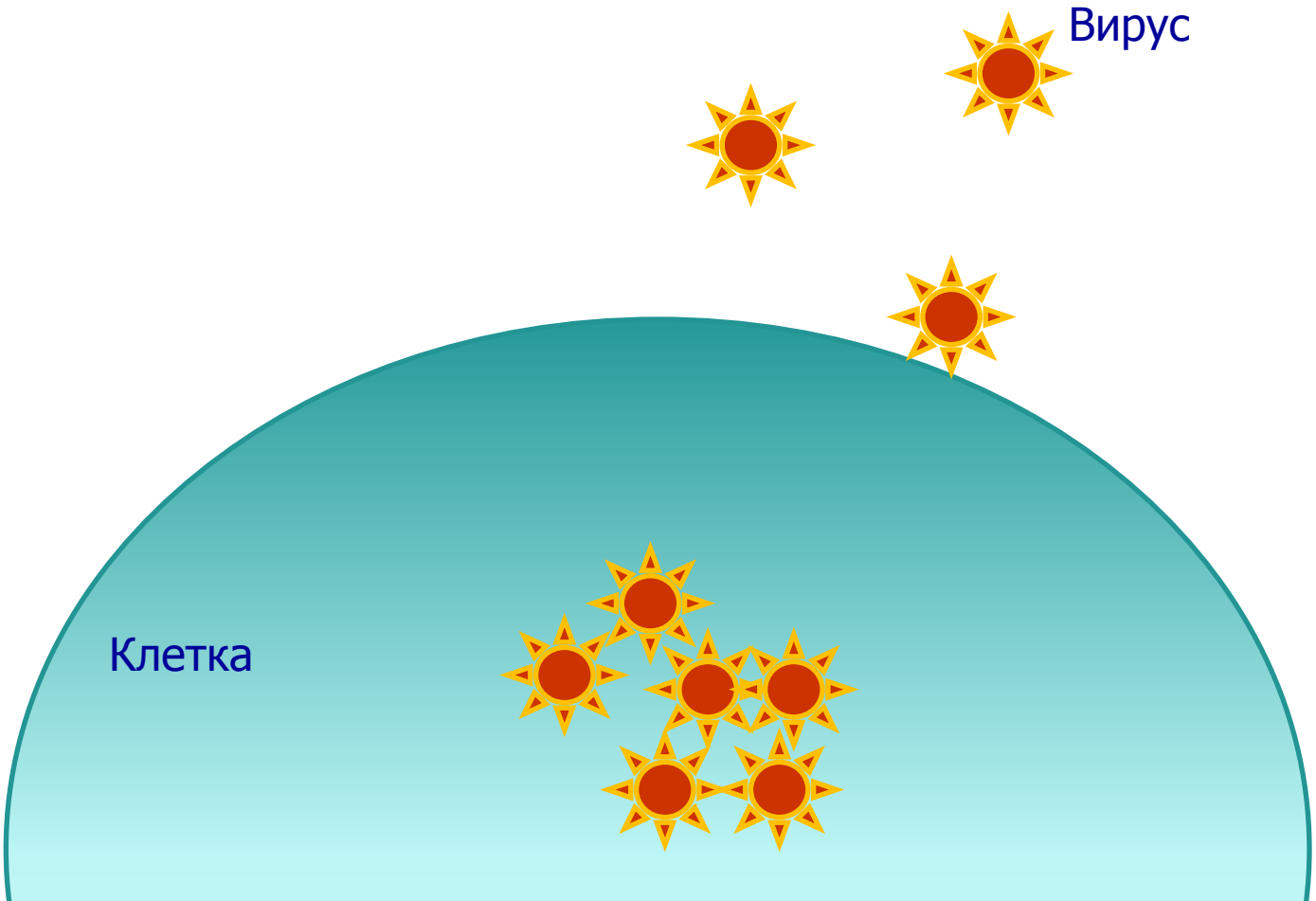

Просвет кишки
Эпителиальная клетка
Salmonella interica typhimurium
SopE
SopE2
Actin
Actin
G-proteins
(CDC42, Rac)
SopE
SopE2

Бактерия индуцирует апоптоз макрофага

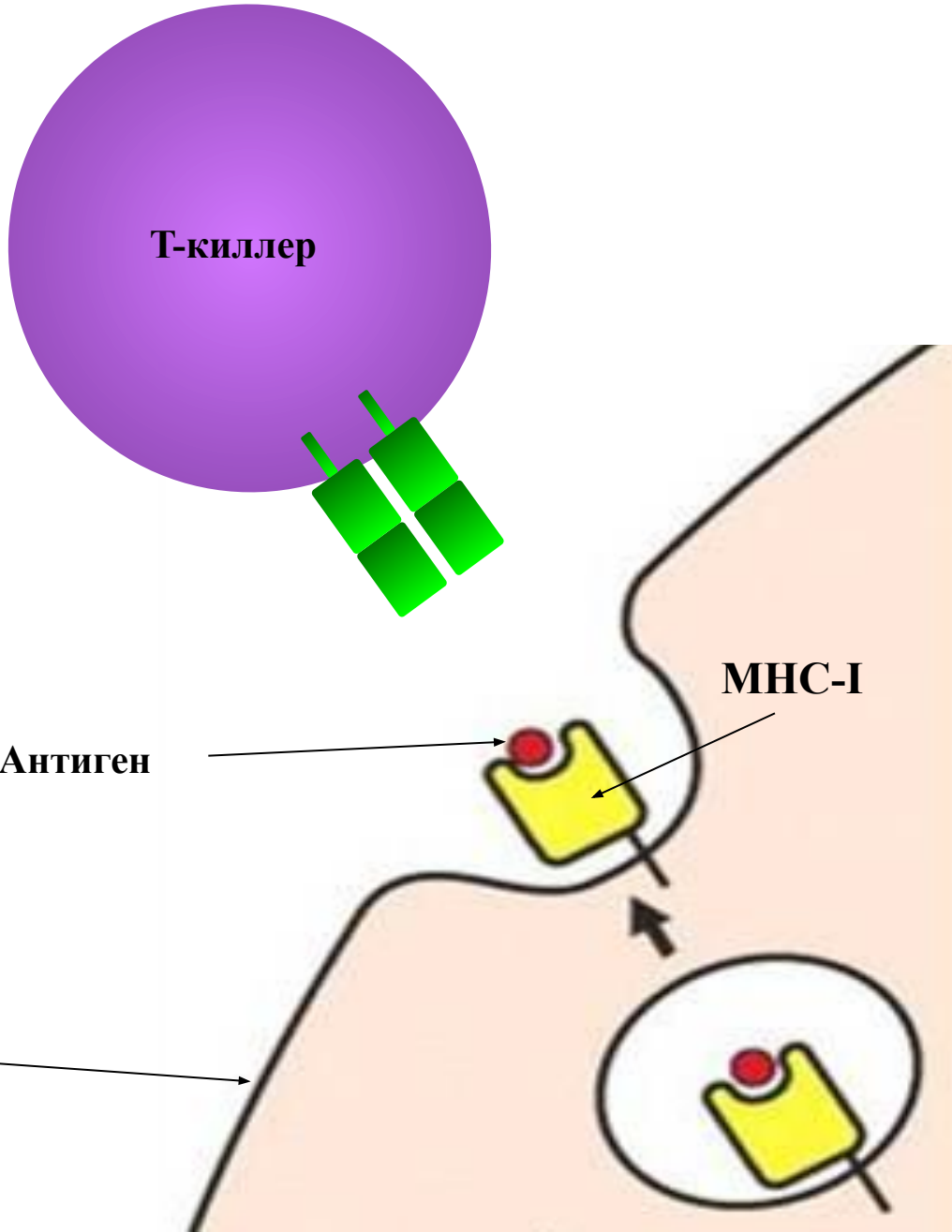


Динамическое противостояние двух живых систем на примере взаимоотношений вирусной инфекции и иммунитета

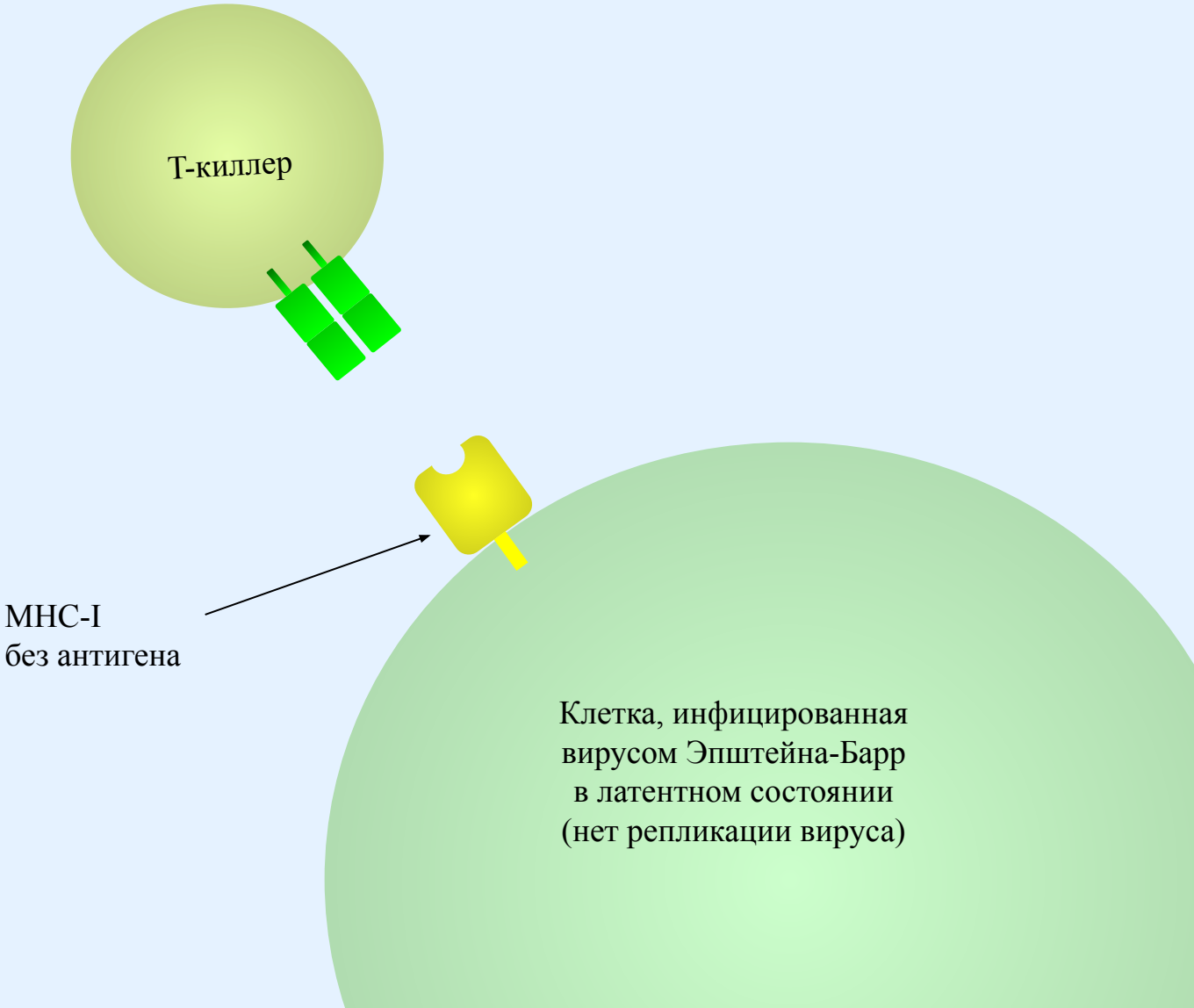
Стратегия вируса – спрятаться в наших клетках и стать недоступным для средств иммунной защиты



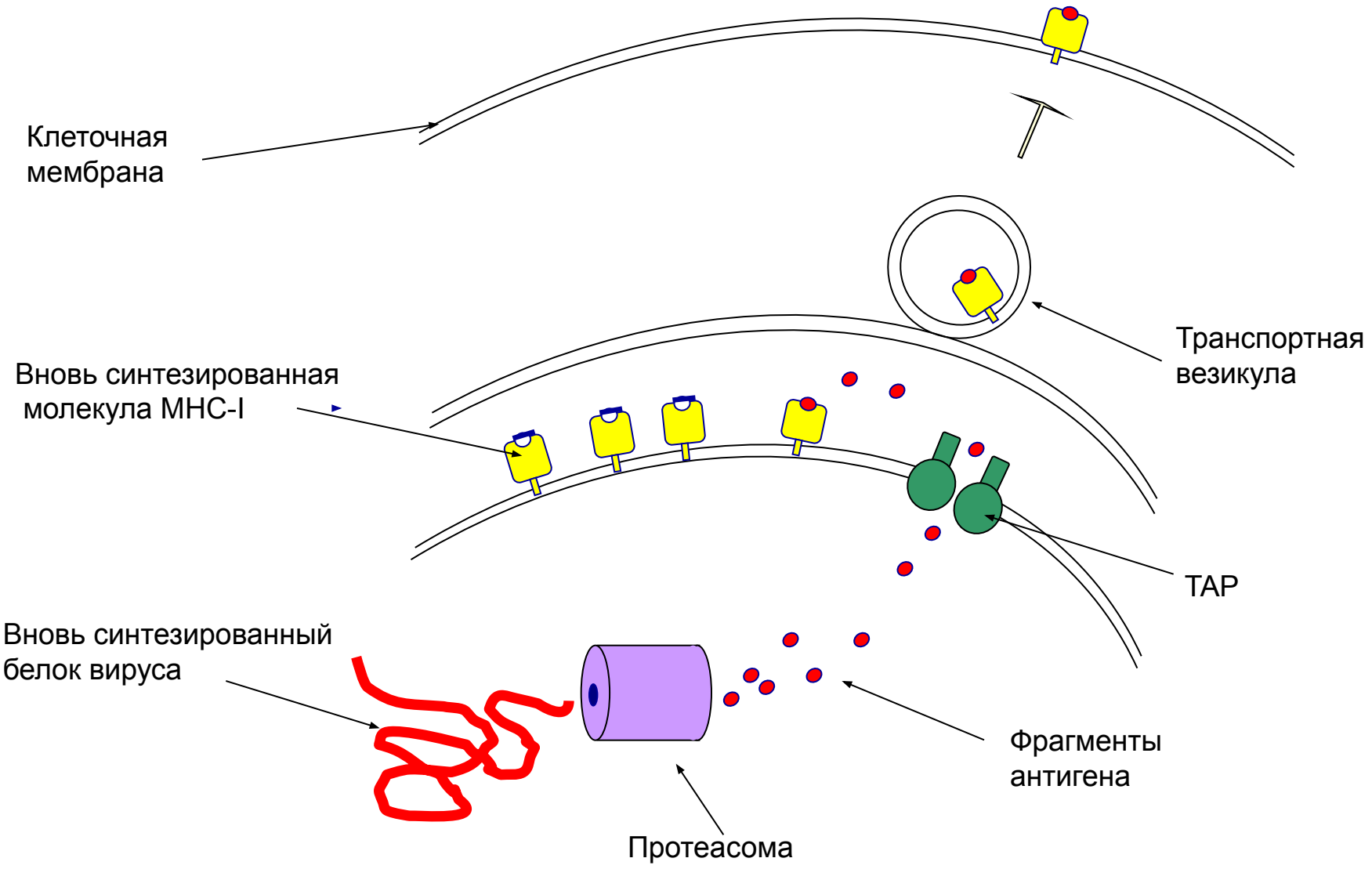
Т-киллер узнает вирусные антигены в комплексе с MHC-I на поверхности инфицированной клетки



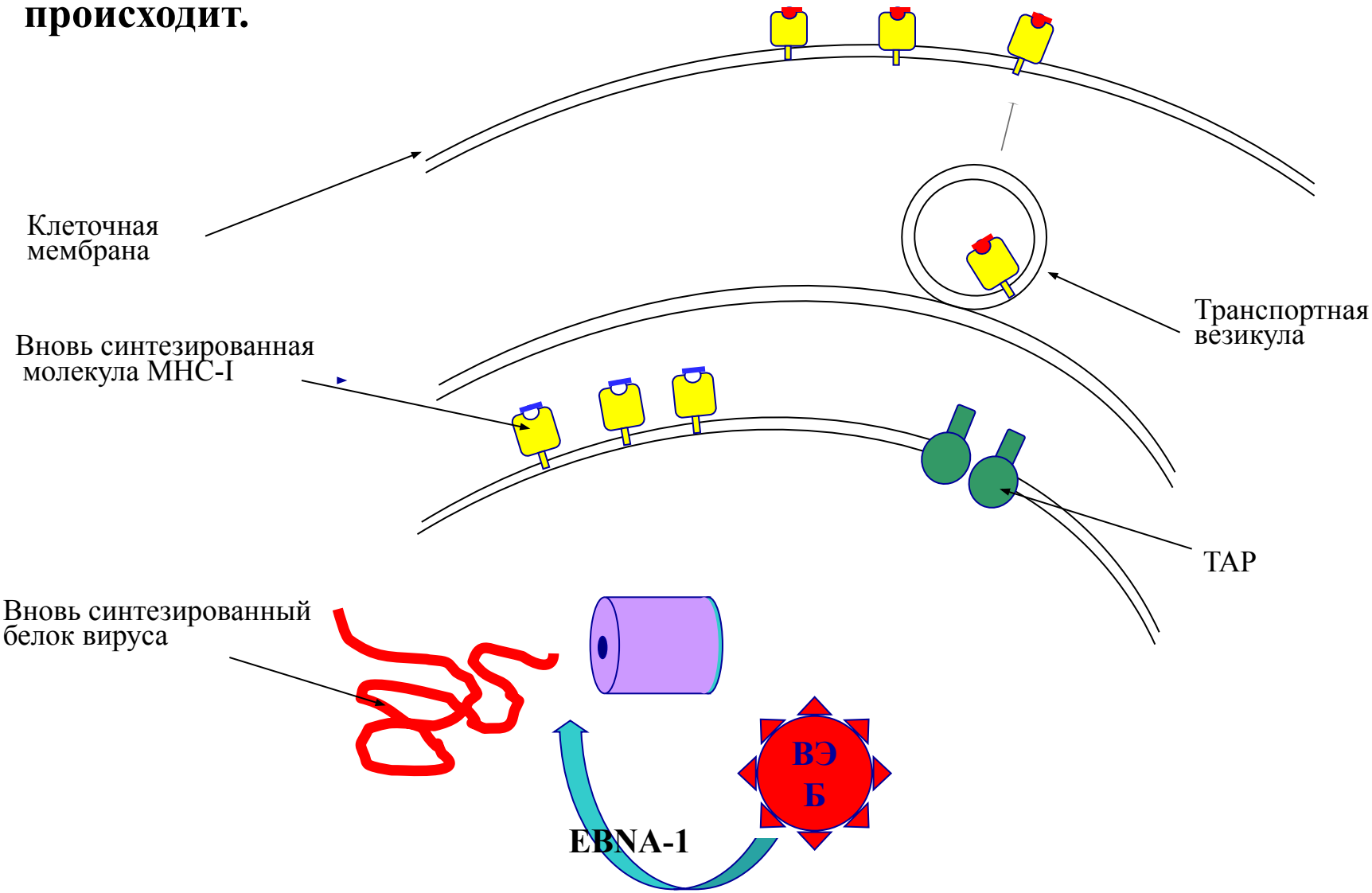
Некоторые вирусы нарушают выход вирусных антигенов на поверхность инфицированной клетки Латентная инфекция вирусом Эпштейна-Барр невидима для Т клеток



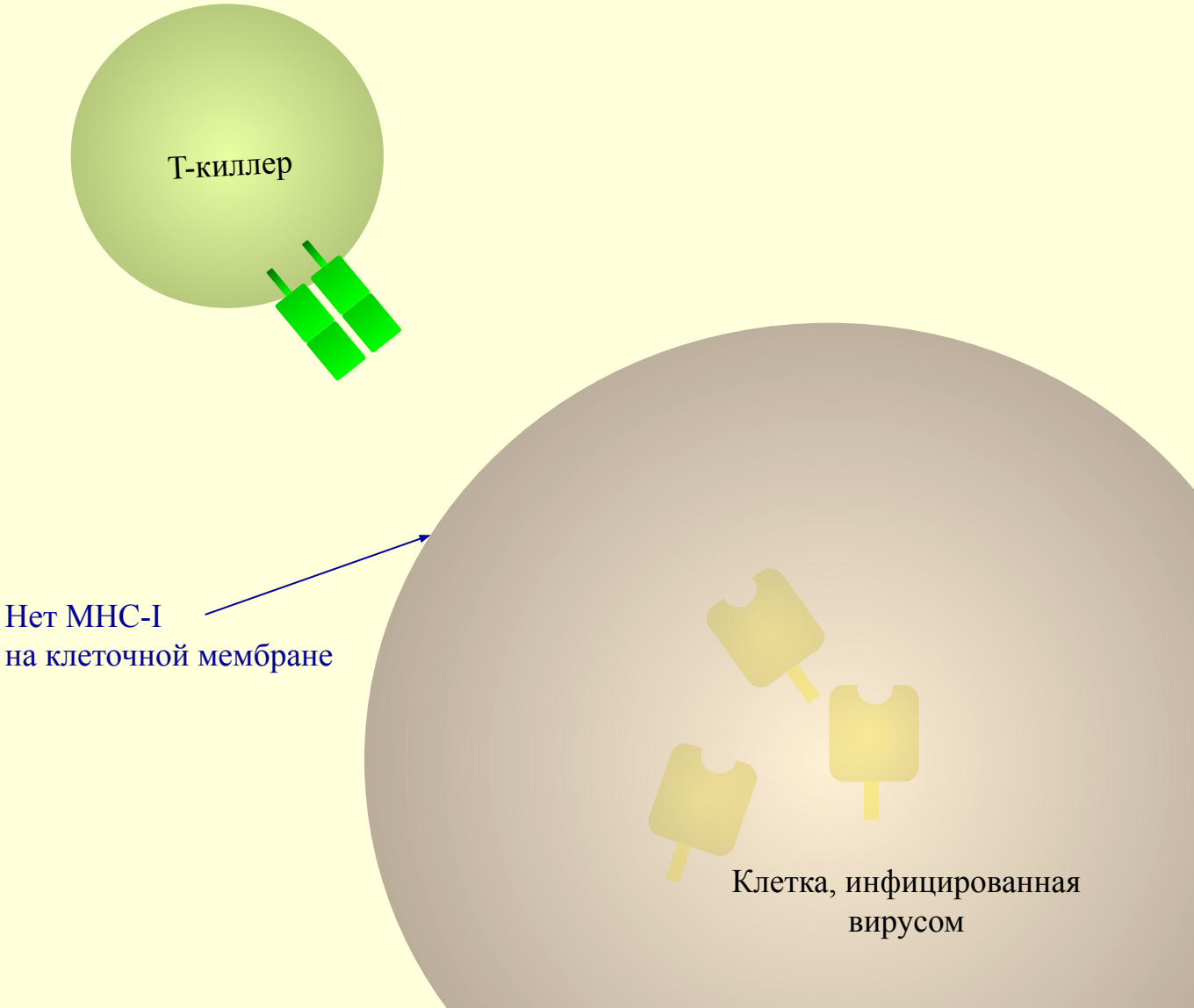
Представление вирусного антигена на поверхности инфицированной клетки



Белок EBNA-1 вируса Эпштейна-Барр нарушает функционарование протеасомы. Представления вирусных антигенов не происходит.



Многие вирусы нарушают экспрессию молекул MHC-I на поверхности инфицированных клеток. Т-киллеры не могут обнаружить скрытую инфекцию.



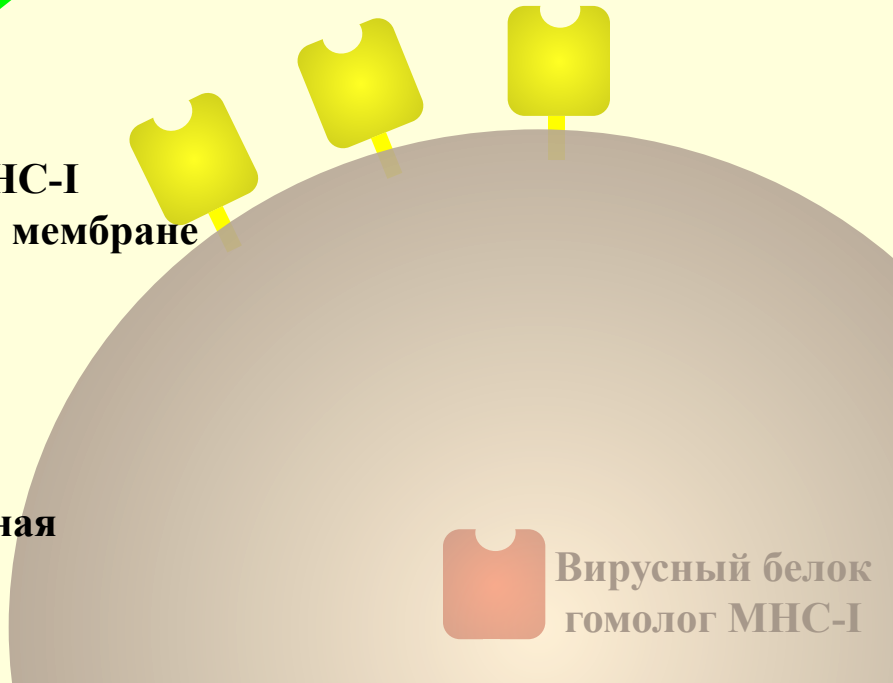
Если на клетке нет MHC-I,
то вместо Т-киллеров в бой идут
натуральные киллеры (NK-клетки)

Нет MHC-I
на клеточной мембране

Для блокирования NK-клеток вирусы производят белки, похожие на MHC-I

(HCMV белок UL18, MCMV белок m144,
Molluscum contagiosum virus белок MC080R)

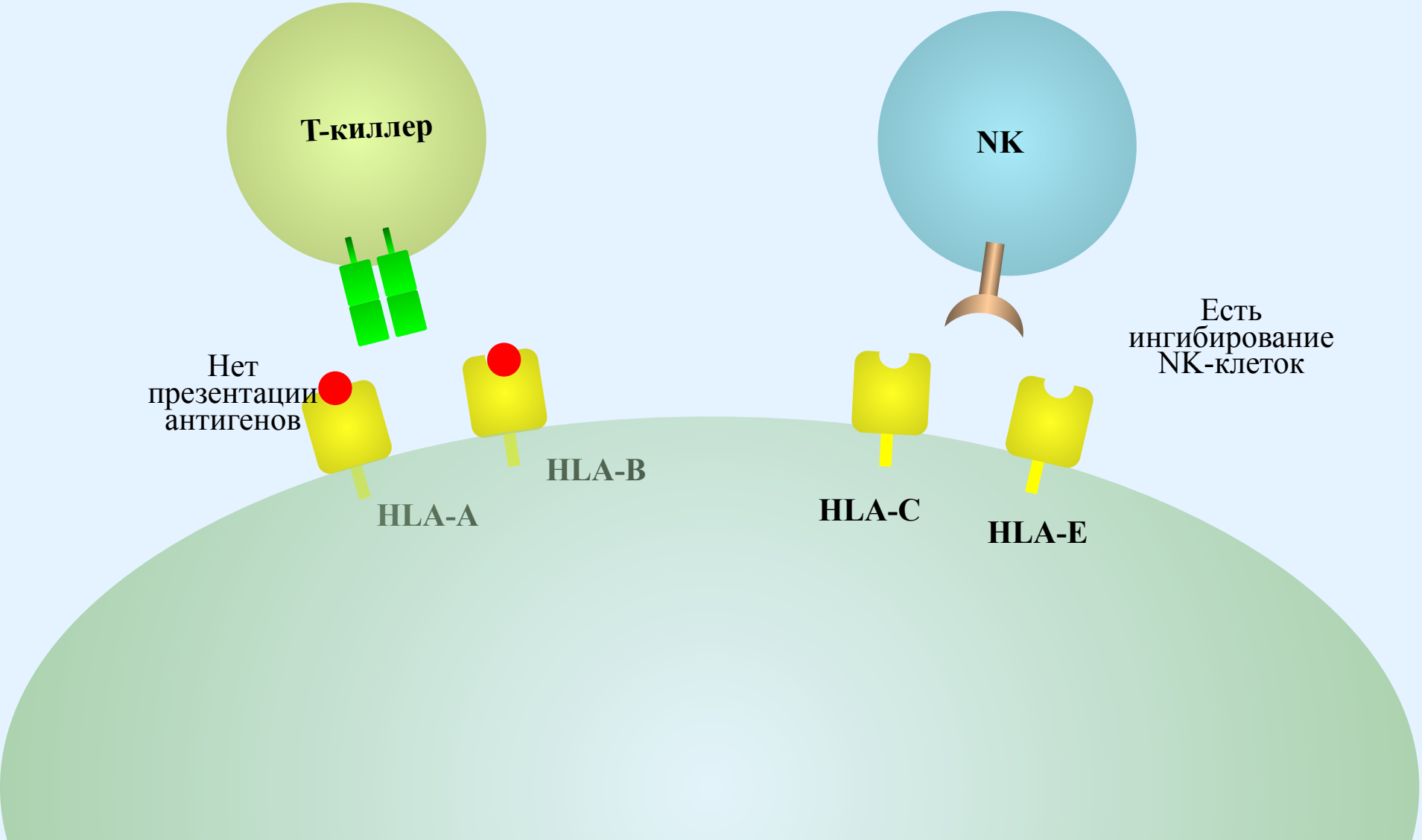
Нет MHC-I на клеточной мембране



Клетка, инфицированная вирусом

Вирусный белок гомолог MHC-I

Белок *nef* вируса иммунодефицита человека подавляет экспрессию молекул HLA-A и HLA-B, не затрагивая молекулы HLA-C и HLA-E. Это нарушает функцию Т-киллеров и NK-клеток



«ШАХМАТНАЯ ПАРТИЯ»

Ход вируса	Ход иммунитета
Вирус спрятался в клетке	-
-	Т-киллер определяет инфицированную клетку по Аг+МНС и убивает ее
Вирус заставляет клетку убрать МНС с клеточной поверхности	-
-	Т-киллер бесполезен в отсутствии МНС. В бой вводится NK-клетка
Вирус убрал с поверхности HLA-A и HLA-B, но оставил HLA-C и HLA-E	-
-	Не только Т-киллер, но и NK стали бесполезными. Какой ход сделает иммунитет?

УРОКИ:

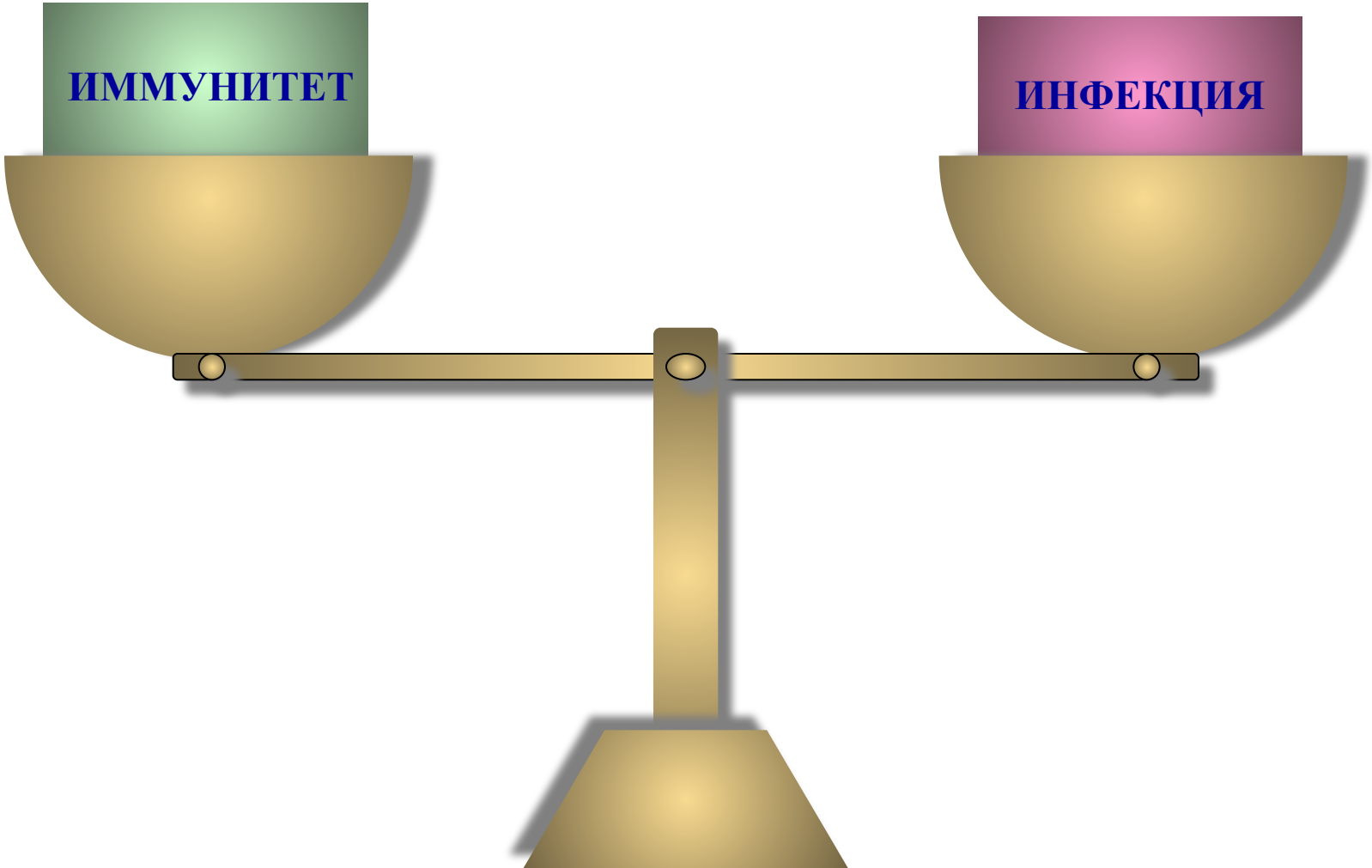
ИММУНИТЕТ И ИНФЕКЦИЯ - ДИНАМИЧНЫЕ И РАЦИОНАЛЬНЫЕ ЖИВЫЕ СИСТЕМЫ, НЕПРЕРЫВНО ИЗМЕНЯЮЩИЕСЯ АДЕКВАТНО ВОЗНИКАЮЩИМ УСЛОВИЯМ.

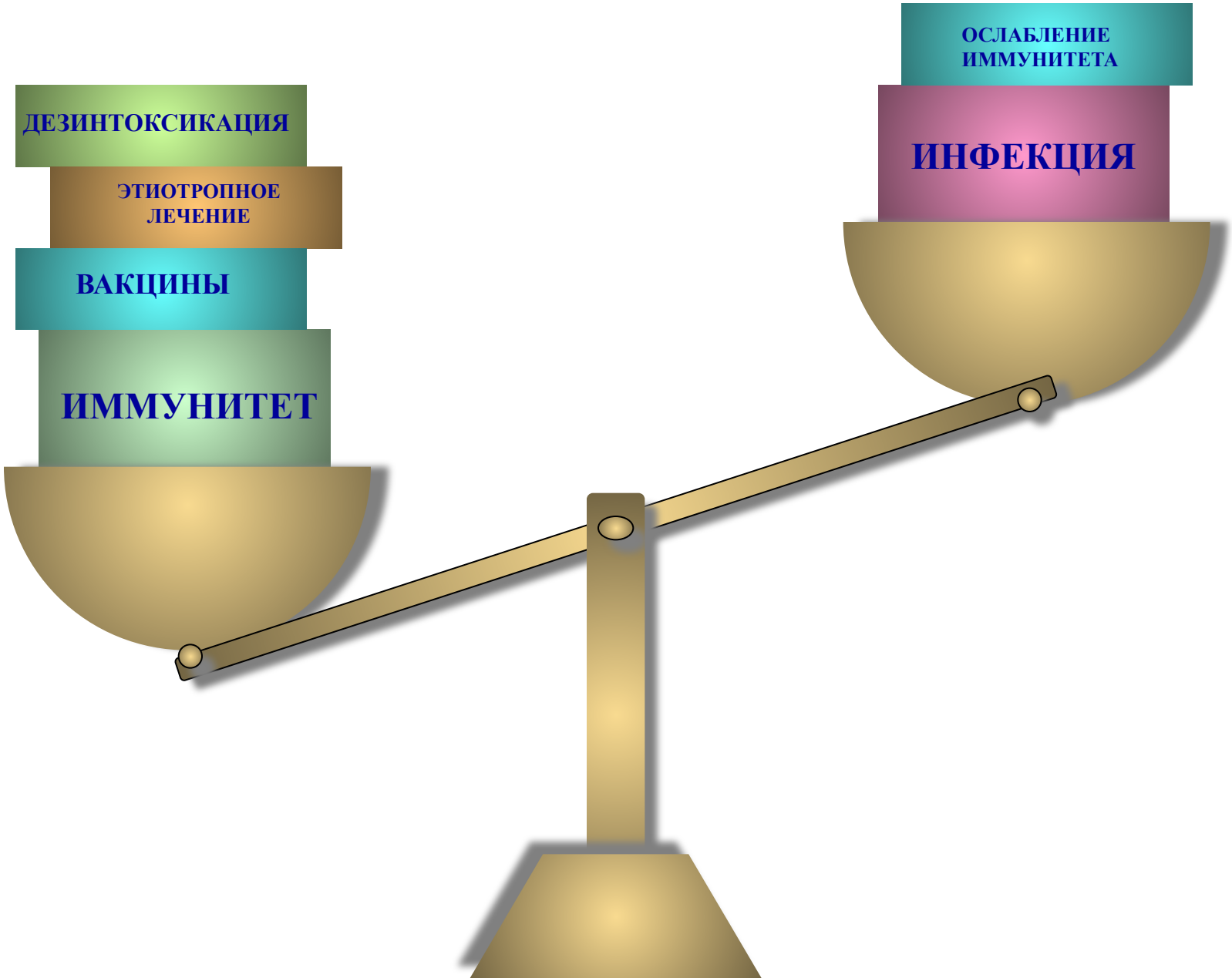
ИНФЕКЦИЯ – СИЛЬНЫЙ, БИОЛОГИЧЕСКИ И СОЦИАЛЬНО ВЫСОКООРГАНИЗОВАННЫЙ ПРОТИВНИК, СОВЕРШЕНСТВО КОТОРОГО НЕДООЦЕНИВАЛОСЬ ДО НЕДАВНЕГО ВРЕМЕНИ.

СИЛА ИММУНИТЕТА И ИНФЕКЦИИ - В РАЗНООБРАЗИИ СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ И НАПАДЕНИЯ

ИСТОЧНИКИ РАЗНООБРАЗИЯ В ОБЕИХ СИСТЕМАХ ИДЕНТИЧНЫ – ЭТО ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНСТРУКТОР

ШАНСЫ ИММУНИТЕТА И ИНФЕКЦИИ
ПРИМЕРНО РАВНЫ
В ИХ БЕСКОНЕЧНОМ ПРОТИВОСТОЯНИИ




ДЕЗИНТОКСИКАЦИЯ
ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ВАКЦИНЫ
ИММУНИТЕТ
ОСЛАБЛЕНИЕ ИММУНИТЕТА
ИНФЕКЦИЯ

!

НАША СИЛА - В РАЗНООБРАЗИИ СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ ОТ ИНФЕКЦИИ, ЗНАЧИТ СЛЕДУЕТ УПОРНО РАЗРАБАТЫВАТЬ НОВЫЕ ВАКЦИНЫ, АНТИБИОТИКИ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ, ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ И ДРУГИЕ СРЕДСТВА ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ, А ТАКЖЕ ДЕТОКСИКАНТЫ.

ОТДАВАЯ ДОЛЖНОЕ ЛЕКАРСТВАМ, НАПРАВЛЕННЫМ ПРОТИВ ИНФЕКЦИИ, НЕОБХОДИМО ПОМНИТЬ, ЧТО БОЛЕЗНЬ – ЭТО РЕЗУЛЬТАТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДВУХ СТОРОН, А НЕ ОДНОЙ. ПОДАВЛЯЯ ИНФЕКЦИЮ, НЕ ЗАБЫВАЙТЕ УСИЛИТЬ ИММУНИТЕТ!