

ИММУННЫЙ ОТВЕТ

- Иммунный ответ - многоэтапный процесс, заключающийся в распознавании и деструкции патогена и повреждённых им тканей.
- В его основе лежит уникальное свойство иммунной системы отличать «свое» от «чужого» и применять по отношению к «чужому» механизмы нейтрализации и уничтожения, а именно - иммунные реакции.

Иммунный ответ

Контакт с антигеном/патогеном
и индукция воспалительной реакции

+

Поглощение и переработка
(процессинг и презентация) антигена
антигенпрезентирующей клеткой

+

Распознавание антигена и активация
лимфоцитов, приводящая
к образованию эффекторных
клеток и клеток памяти

+

Реализация эффекторных
механизмов — деструкция антигена и/или
патогена и повреждённых/изменённых
клеток и тканей, выведение
продуктов распада

Стадии иммунитета

Стадии иммунитета	Клетки, участвующие в развитии стадии	Иммунологические процессы
1. Стадия индукции (афферентная)	МФ, дендритные клетки, клетки Лангерганса, антигенреактивные лимфоциты	Процессинг и презентация антигена
2. Иммунорегуляторная (пролиферативная стадия)	Тх, Тс, Вс, амплифайеры	Активация и взаимодействие иммунорегуляторных клеток, пролиферация клеток
3. Эффекторная (продуктивная стадия)	Т-киллеры, Т-эффекторы ГЗТ, плазматические клетки	Дифференцировка клеток-предшественников в эффекторные клетки. Антителообразование
4. Иммунологическая память	Т и В-клетки памяти	Накопление клеток памяти

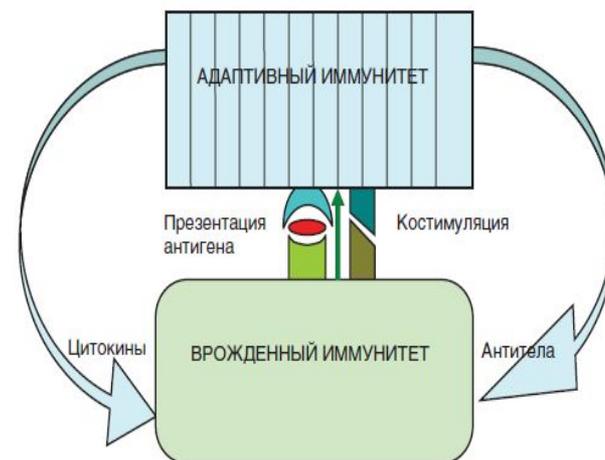


Рис. 1.8. Взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунитета. Врожденный иммунитет обеспечивает презентацию антигена и костимуляцию, необходимые для запуска адаптивного иммунитета. В свою очередь, адаптивный иммунитет благодаря выработке антител и цитокинов придает реакциям врожденного иммунитета избирательность действия и повышает их эффективность

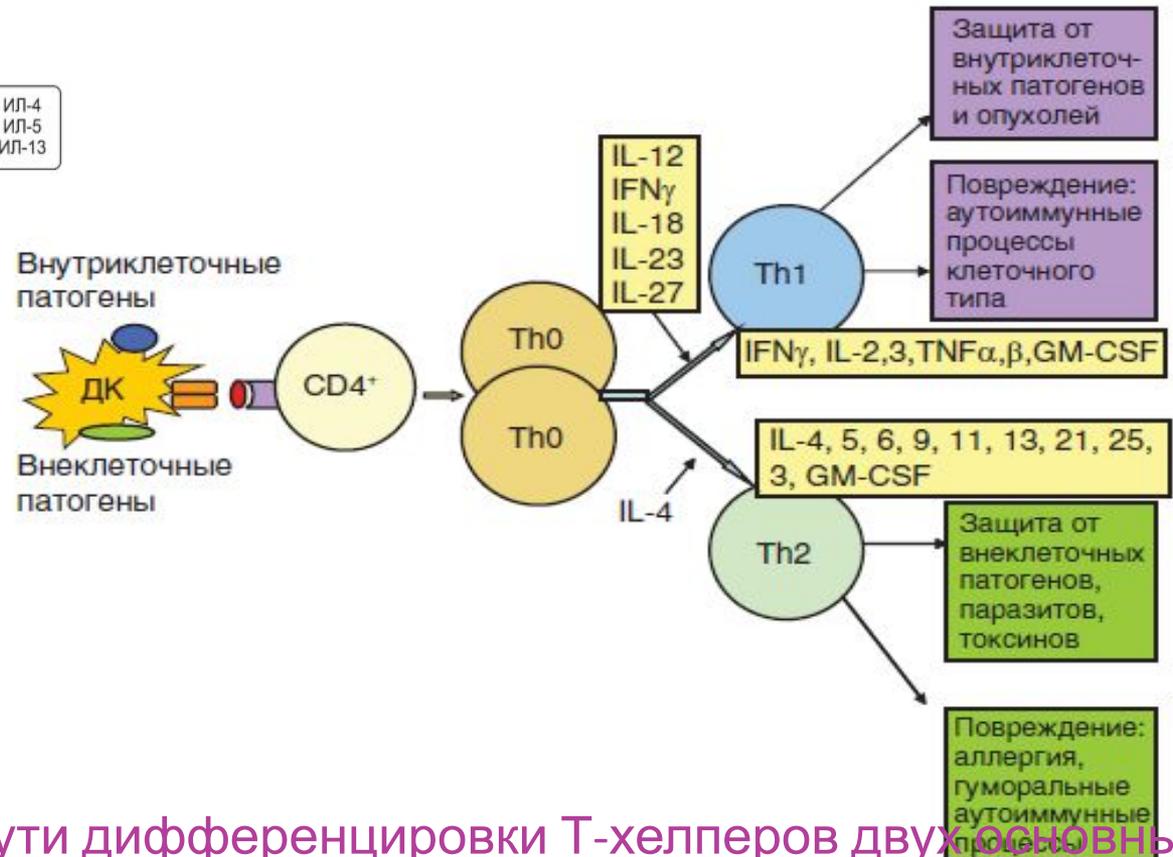
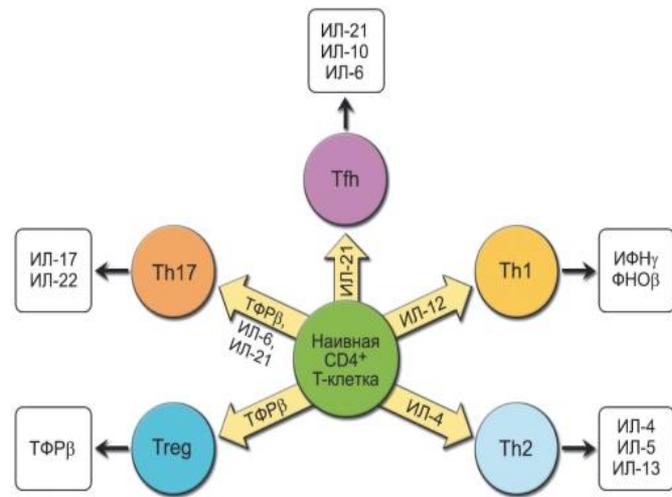
Первичное распознавание предварительно обработанного макрофагами антигена осуществляется функционально незрелыми, **наивными Т-лимфоцитами**, для которых характерны:

- специфичность (они имеют антигенраспознающий рецептор, характеризующийся определенной пространственной структурой и способный вступить в контакт со строго определенной антигенной детерминантой),
- внутритимусная дифференцировка Т-лимфоцитов уже обусловила их определенные свойства, а, следовательно, и принадлежность к определенной субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4- или CD8 Т-клетки).

Созревание наивных Т-лимфоцитов в зрелые, функционально активные (армированные), Т-клетки происходит в периферических органах иммунной системы происходит под влиянием **интерлейкина-2** (главного митогенного фактора лимфоцитов, стимулирующего процесс их пролиферации), синтезируемого самим Т-лимфоцитом после двойной его стимуляции.

Активация наивных Т-клеток при первичной их встрече с соответствующим определенным антигеном носит название **примирования**.

Дифференцировка Т-хелперов

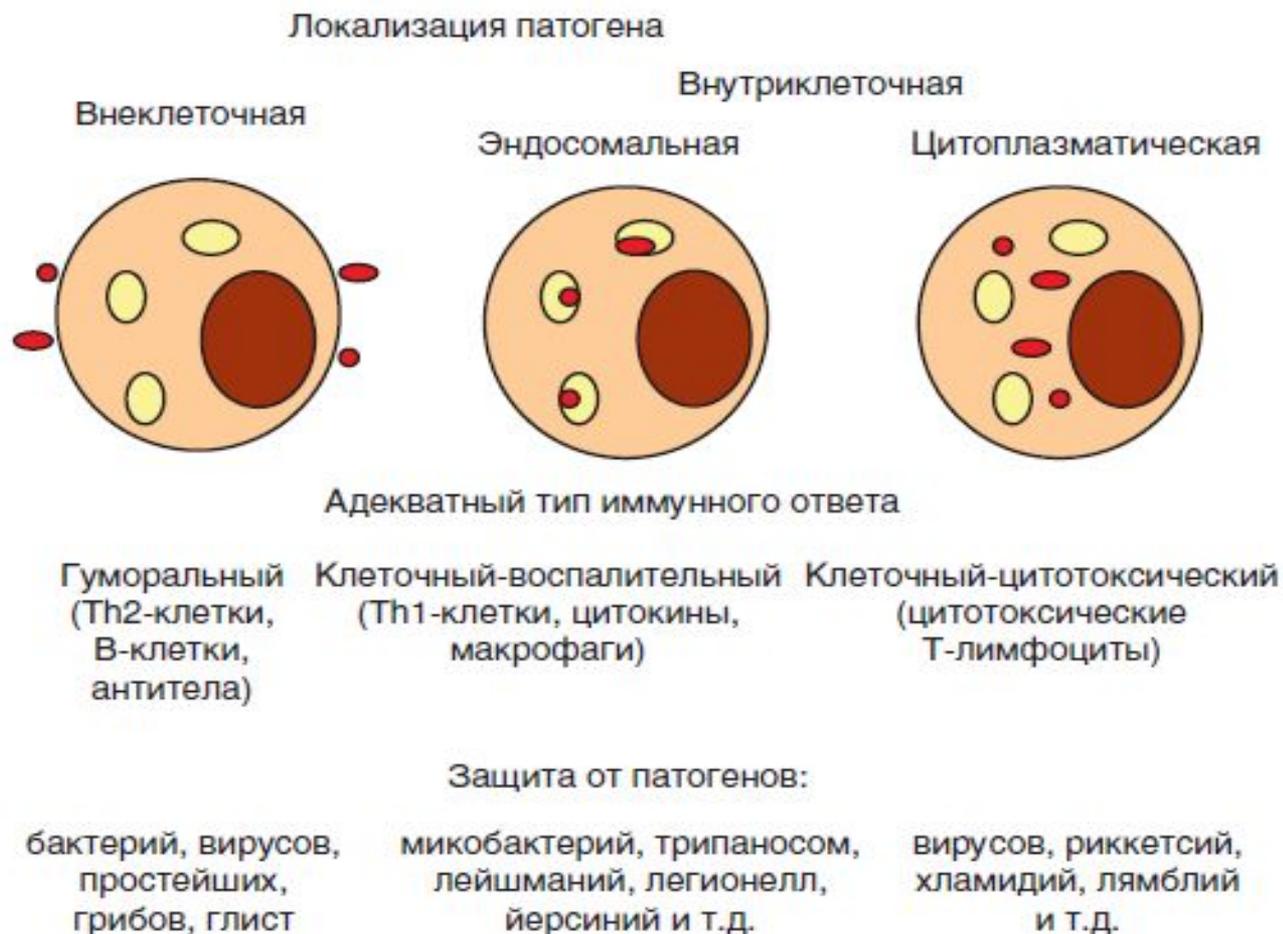


Указаны пути дифференцировки Т-хелперов двух основных типов, функции образующихся клеток, а также цитокины, направляющие эту дифференцировку и секретируемые самими Т-хелперами

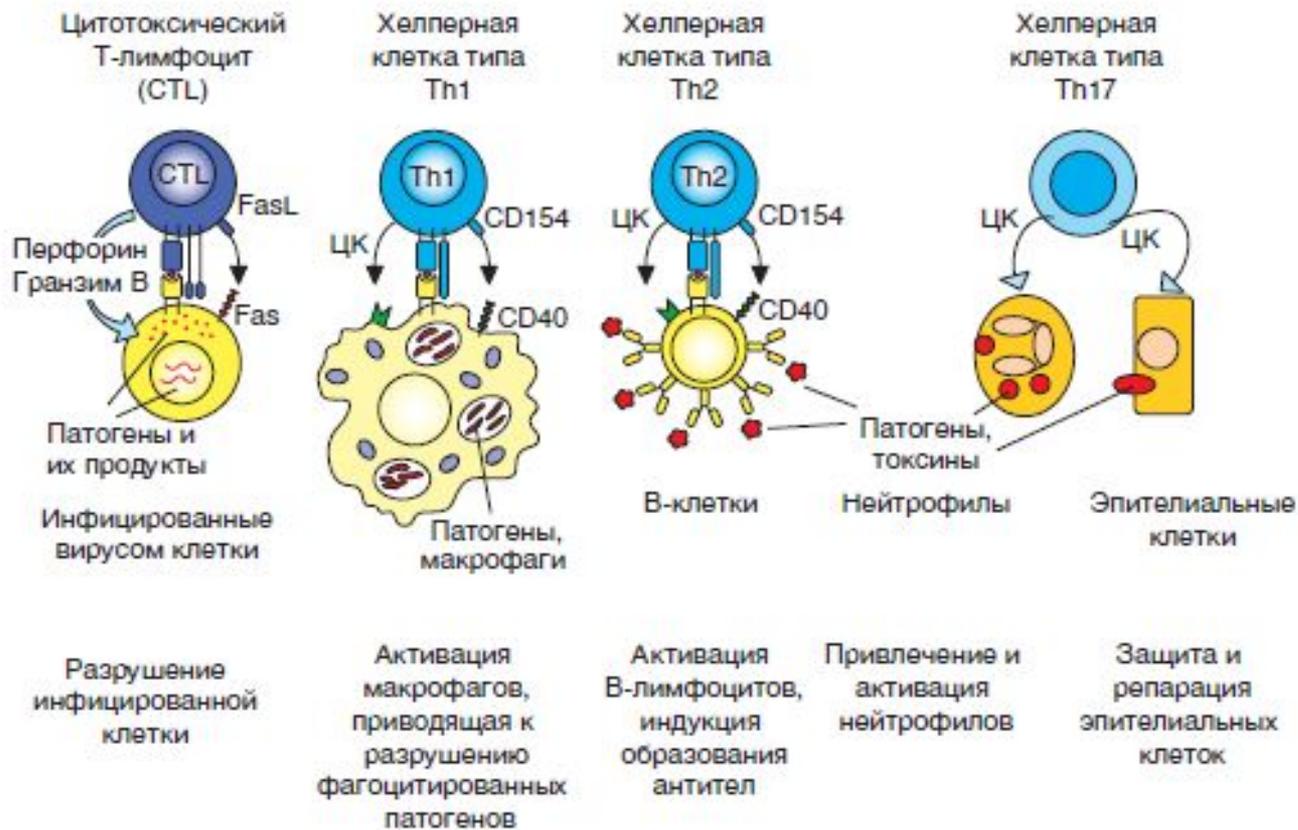
- Решающий момент специфического иммунного ответа - это ответ **CD4- T-лимфоцитов** хелперов на распознавание антигена.
- На этом этапе определяется форма иммунного ответа: с преобладанием антител (гуморального) или с преобладанием клеточных реакций (гиперчувствительности замедленного типа).
- *Направление дифференцировки CD4* лимфоцитов, от которого зависит форма специфического иммунного ответа, *контролируется цитокинами*, образующимися в ходе воспалительной реакции.
- В присутствии интерлейкина-12 и интерферона-гамма CD4-лимфоциты дифференцируются в воспалительные *TH1-клетки*, начинают продуцировать и секретировать интерлейкин-2, интерферон-гамма, туморнекротизирующий фактор, и определяют клеточный характер специфического иммунного ответа. Присутствие интерлейкина-12 обеспечивается его продукцией макрофагами, а

- В присутствии интерлейкина-4 CD4-лимфоциты дифференцируются в *хелперы TH2*, которые начинают продуцировать и секретировать интерлейкин-4, интерлейкин-5, интерлейкин-6, туморнекротизирующий фактор и запускают гуморальный иммунный ответ, то есть синтез специфических антител иммуноглобулинов. Возможный источник интерлейкина-4 - тучные клетки и базофилы, которые активируются при контакте с некоторыми паразитами и аллергенами.
- Воспалительные TH1лимфоциты нужны для борьбы с внутриклеточными паразитами, а хелперы TH2 нужны для эффективной защиты против внеклеточных паразитов.
- Между этими двумя субпопуляциями CD4-клеток отношения антагонистические: интерлейкин-4 ингибирует генерацию воспалительных TH1 и продукцию интерферона-гамма, а интерферон-гамма ингибирует пролиферацию TH-2, продукцию

Стратегия иммунной защиты зависит от локализации патогена



Типы эффекторных клеток и их функции



- Взаимодействие адаптивных Т-клеток с эффекторами или мишенями, имеющими отношение к реализации иммунной защиты

Адаптивные субпопуляции Т-клеток. Клетки-партнеры, физиологические и патологические эффекты

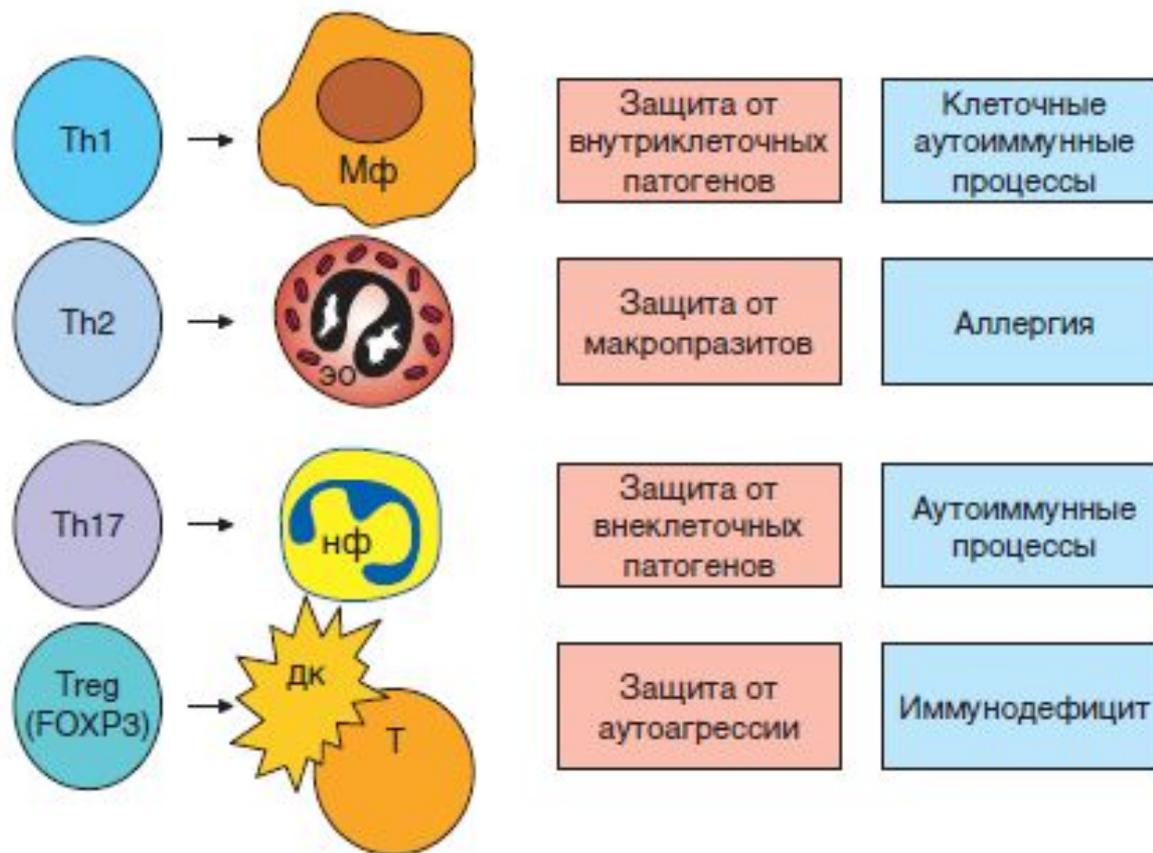
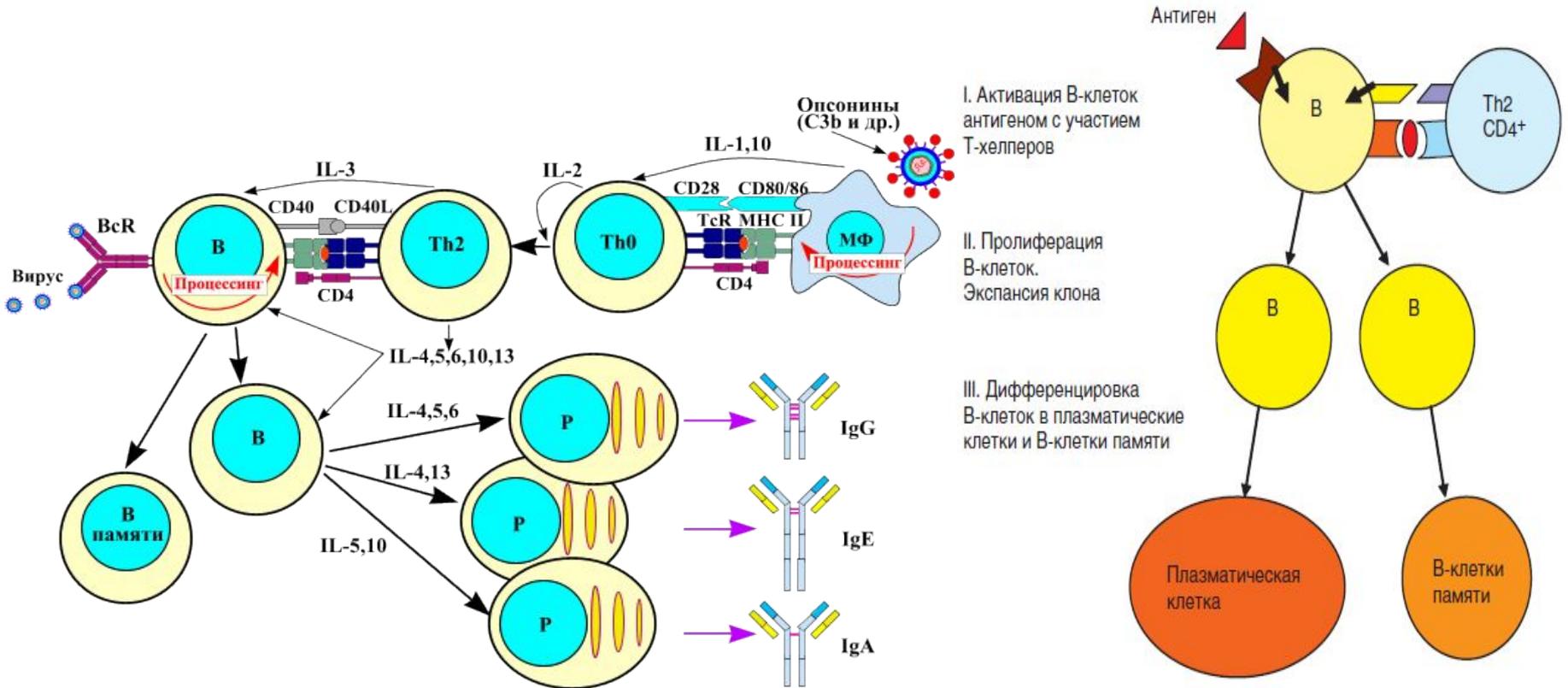
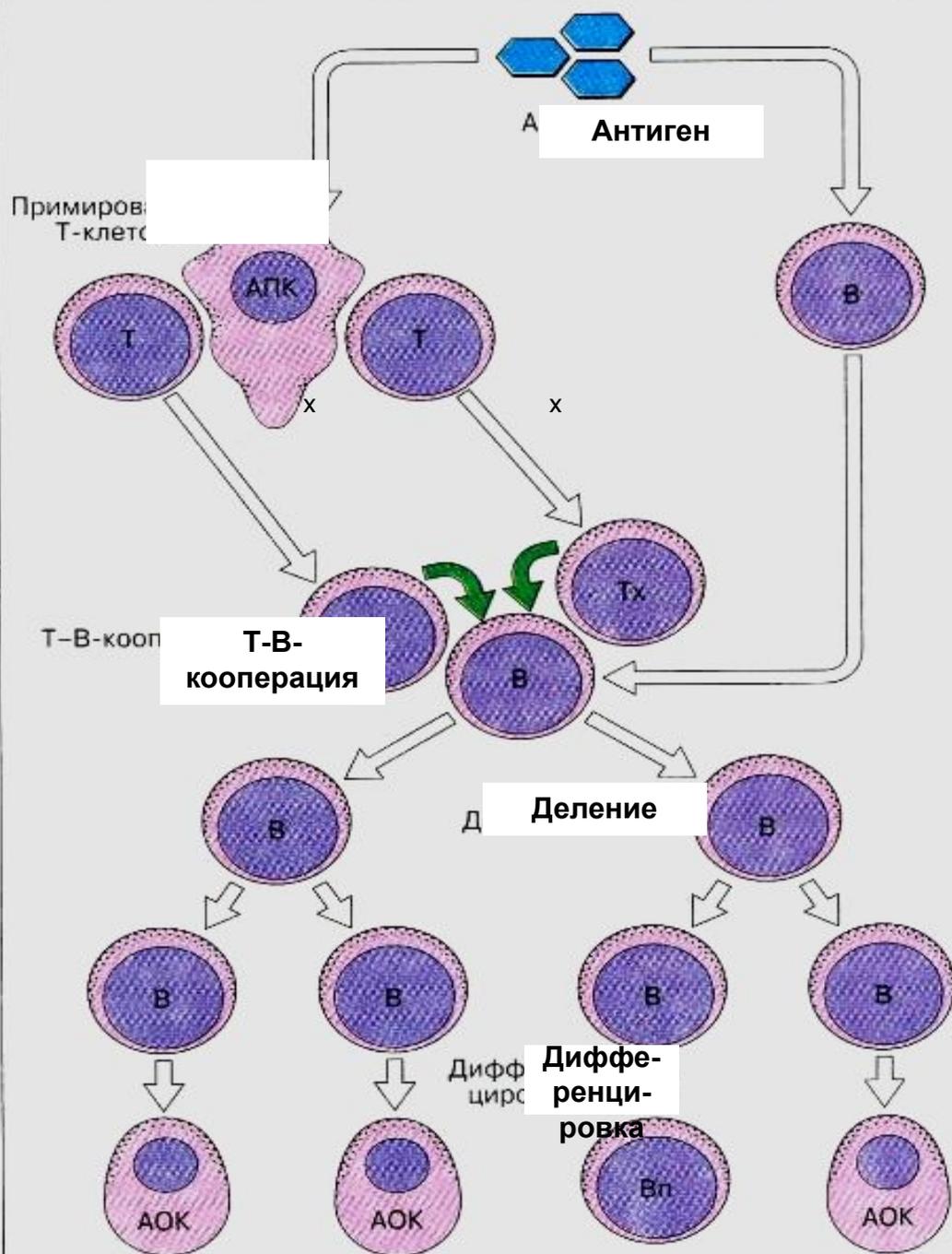


Схема развития гуморального иммунного ответа



Роль АП-клеток и Т-В кооперация



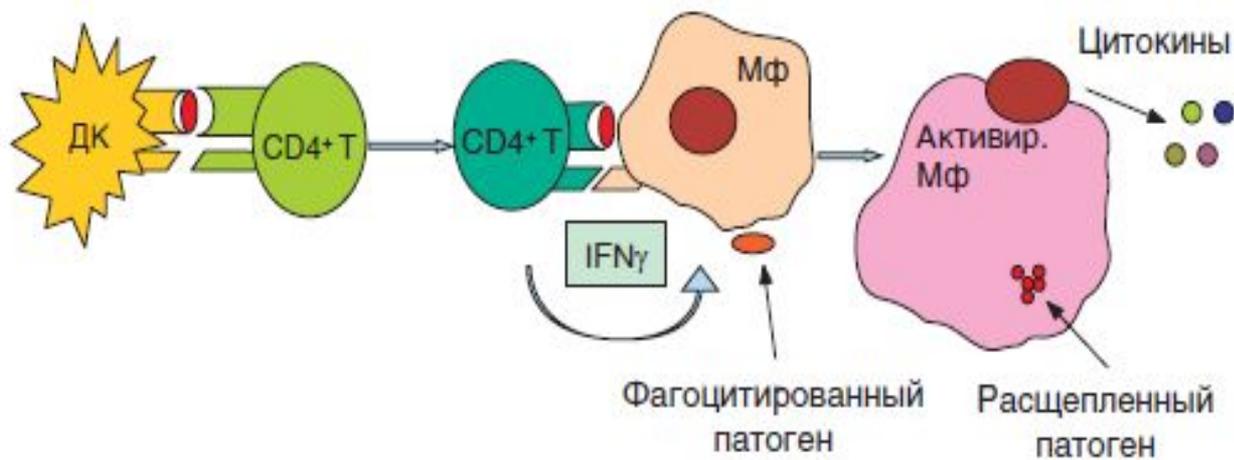
АПК – антиген презентирующая клетка «предъявляет» антиген Т-хелперам

Т-хелпер с соответствующим рецептором активируется, запускается его пролиферация

Т-хелперы активируют В-лимфоциты, презентирующие сходные антигены

В-лимфоциты делятся, давая антител-образующие клетки (АОК) и В-клетки памяти (Вп)

Схема развития клеточного иммунного ответа воспалительного типа



I. Презентация антигена CD4+ T-клетками и их активация

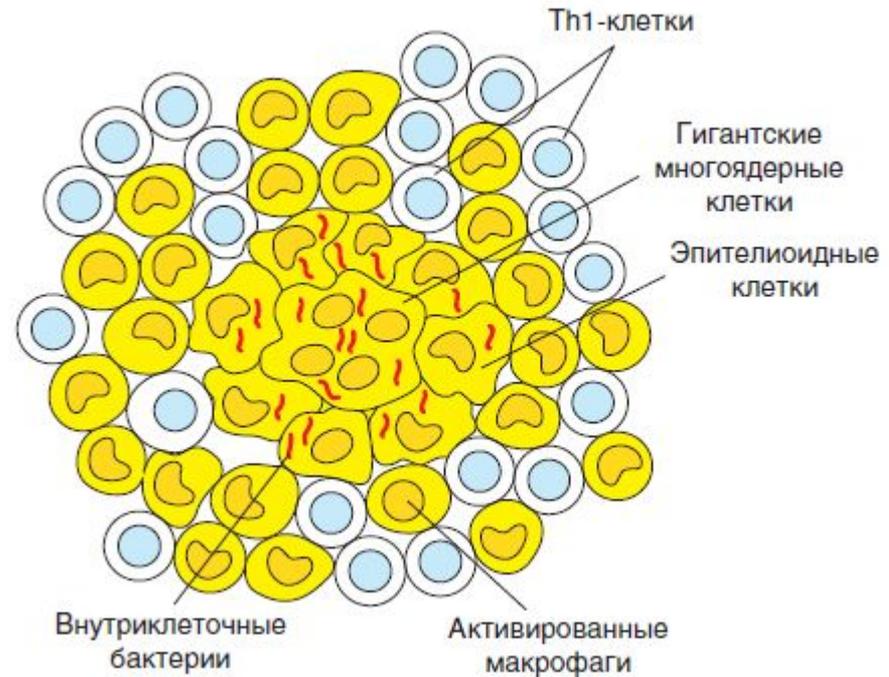
II. Развитие Th1-клеток

III. Активация макрофагов CD4+ T-клетками

IV. Активация фагоцитоза, выделение цитокинов

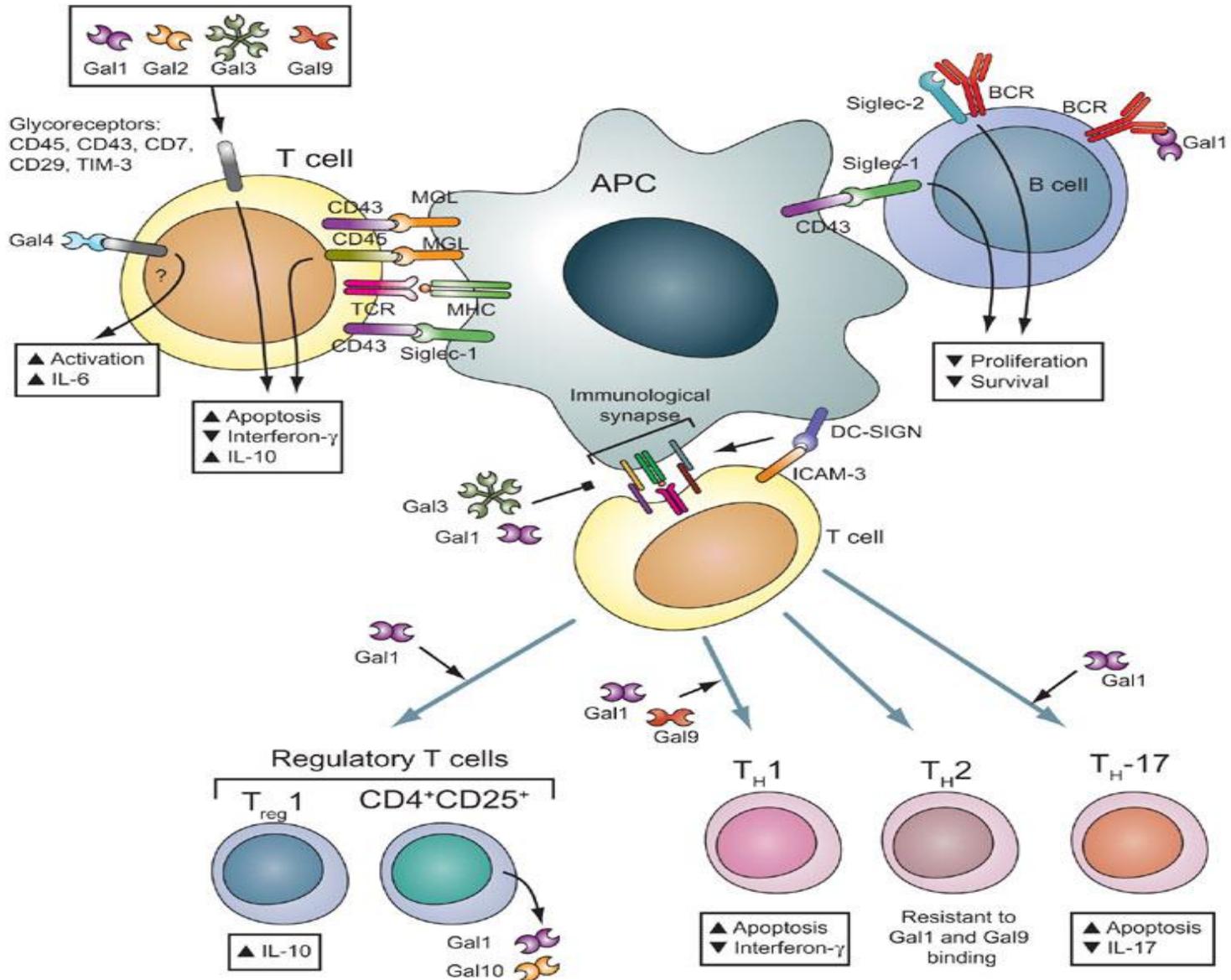
Гранулема

- При неэффективном клеточном ответе воспалительного типа формируется гранулема –
- структура, в центре которой расположены инфицированные макрофаги, патогены, клеточный детрит;
- в результате слияния макрофагов образуются гигантские многоядерные клетки;
- периферическая часть гранулемы образована активированными макрофагами и Th I-клетками

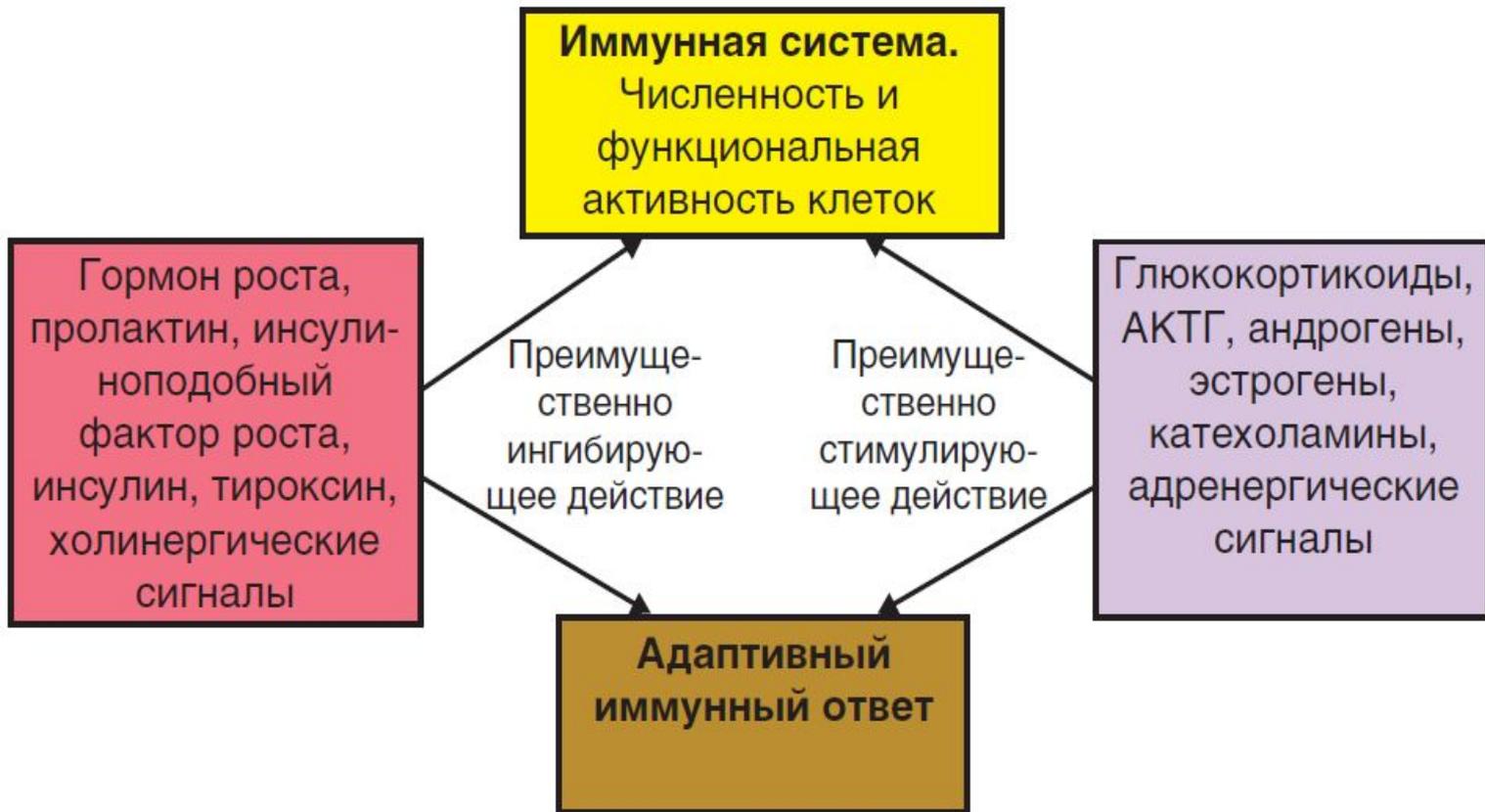


- Формирование гранулемы сопряжено с деструкцией ткани и нарушением функционирования большого участка пораженного органа (легкие при туберкулезе) – это делает ее патологическим образованием
- С другой стороны, гранулема – способ изоляции патогена, с уничтожением которого иммунная система не справляется – защитное приспособление

Lymphocyte homeostasis



Эндокринный и нервный контроль иммунного ответа



№ №	Эффектор	Функция	Механизм
1	Антитела	Предотвращают или снижают тяжесть течения инфекции, вызванной вне- или внутриклеточными патогенами	<ol style="list-style-type: none"> 1) Специфическое связывание с активными центрами токсинов; 2) Нейтрализация вирусов и предотвращение их проникновения в клетку, путем блокирования адгезии вируса; 3) Повышение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов (опсонофагоцитоз) 4) Активация комплемента
2	CD8+Т клетки	Контролируют, но не предотвращают внутриклеточную инфекцию	<ol style="list-style-type: none"> 1) Прямой киллинг инфицированных клеток (перфорины, гранзимы); 2) Непрямой киллинг инфицированных клеток с помощью продукции антимикробных цитокинов
3	CD4+Т клетки	Контролируют, но не предотвращают инфекцию, вызванную вне- и внутриклеточными патогенами	<ol style="list-style-type: none"> 1) Th1: Продукция IFN-g, TNFα/b, IL-2, IL-3 и поддержание активации и дифференцировки В-клеток CD8+Т клеток, макрофагов; 2) Th2: Продукция IL-4, IL-5, IL-13, IL-6, IL-10 и поддержание В клеточной активации и дифференцировки
4	Treg	Регуляция иммунного ответа; -CD4CD25+ (подавляют синтез IFN-g и IL-2; -Tr1 - IL-10, TGF-b	Поддержание иммунологической толерантности

В соответствии с концепцией идиотипической сети, сформулированной Н. Йерне (*N. Jerne*), в организме существует равновесие между идиотипами (в том числе антителами к чужеродным антигенам) и антиидиотипами (в том числе этими антигенами). Поступление экзогенного антигена (антиидиотипа) вызывает сдвиг этого равновесия, восстанавливаемого синтезом антител (идиотипа, антител 1-го порядка). На пике иммунного ответа равновесие вновь нарушается, но уже в противоположном направлении — вследствие накопления избыточных количеств антител. Система восстанавливает равновесие, синтезируя антиидиотипические антитела (антитела 2-го порядка). Ситуация повторяется пока равновесие не стабилизируется.

Роль перекрестно реагирующих идиотипов в регуляции иммунного ответа состоит в ограничении выработки несущих идиотоп антител антиидиотипическими антителами (в данном случае срабатывает FcR-зависимый механизм подавления антителообразования). Так, введение мышам линии C57BL/6, иммунизированным фосфорилхолином, антител к идиотипу T15 вызывает значительное снижение гуморального ответа на фосфорилхолин за счет подавления образования T15⁺-антител. Роль частных (индивидуальных) идиотипов, маркирующих продукты отдельных клонов В-клеток, в регуляции образования антител состоит в ограничении вклада этого клона в иммунный ответ. Это проявляется сменой доминирующих клонов антителопродуцентов, которую удастся зарегистрировать экспериментально.

РЕЗЮМЕ

Адаптивный (приобретенный) иммунитет возникает в эволюции поздно — у примитивных хордовых. Главные особенности этой формы иммунитета — распознавание индивидуальных чужеродных молекул (независимо от их связи с патогенностью) и направленность реакций против этих конкретных молекул — антигенов. Эту реакцию обозначают как иммунный ответ. Иммунный ответ формируется в результате превращения клеток-предшественников в эффекторные клетки. Роль исполнительных клеток адаптивного иммунитета играют лимфоциты двух основных типов — Т (развиваются в тимусе) и В (развиваются в костном мозгу). В связи с тем, что число потенциальных антигенов составляет несколько миллионов, распознающие их рецепторы формируются в ходе дифференцировки Т- и В-лимфоцитов путем перестройки и перекомбинации нескольких десятков сегментов зародышевых генов, из которых и формируется необходимое число переменных генов, кодирующих антигенраспознающие рецепторы. В каждой клетке формируется уникальный по структуре рецепторный ген. Потомки каждой клетки образуют клоны, реагирующие на соответствующий антиген. После селекции для удаления ненужных и аутоспецифических клонов лимфоциты поступают в периферические отделы иммунной системы, где постоянно перемещаются между лимфоидными органами через кровь и лимфу. В-лимфоциты распознают свободные молекулы антигена, а Т-клетки — их фрагменты, встроенные в молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС).

Антигены, поступающие в организм в составе патогенов (обычно через барьерные ткани), захватываются дендритными клетками. Одновременно они получают стимулирующий сигнал через рецепторы врожденного иммунитета. Дендритные клетки встраивают антигенные эпитопы в мембранные молекулы МНС. Эти клетки мигрируют в реги-

ональные лимфатические узлы, где контактируют с Т-лимфоцитами, экспрессирующими TCR, который распознает соответствующий антигенный эпитоп. Моментом включения иммунного ответа является презентация антигена, состоящая в распознавании Т-клеткой антигена, презентируемого дендритной клеткой. Т-клетка активируется и пролиферирует (чтобы увеличить число клеток в реагирующем клоне). Затем происходит дифференцировка Т-лимфоцитов на несколько разновидностей хелперных Т-клеток (т.е. клеток-помощников), способствующих реализации разных форм иммунного ответа. При этом различные исполнительные клетки (В-лимфоциты, разновидности Т-клеток) тоже распознают антиген, а затем получают дополнительный стимул (через межклеточные контакты или цитокины) от Т-хелперов.

Ответ на внеклеточные патогены реализуется с помощью антител, секретируемых потомками В-лимфоцитов — плазматическими клетками. Антитела представляют собой растворимые антигенраспознающие рецепторы В-лимфоцитов. Они связываются с антигенами, непосредственно блокируя их и нейтрализуя их активность, или привлекают к патогену факторы врожденного иммунитета — комплемент или фагоциты (обычно макрофаги), которые вызывают гибель и расщепление микроорганизма. Разрушение внутриклеточных патогенов, находящихся в гранулах фагоцитирующих клеток и устойчивых к их бактерицидным факторам, происходит благодаря усилению бактерицидной активности фагоцитов под влиянием Т-хелперов и выделяемых ими цитокинов (IFN γ и другие). Против вирусов и внутриклеточных патогенов, обитающих в цитозоле клеток, направлена активность цитотоксических Т-лимфоцитов, действующих подобно естественным киллерам, но специфично в отношении антигенов. Цитотоксические Т-лимфоциты убивают инфицированные клетки.

По мере выполнения иммунным ответом задачи по удалению патогена включаются механизмы его ограничения — гуморальные и клеточные (регуляторные Т-клетки).

В ходе иммунного ответа на первое поступление антигена развиваются клетки памяти Т- и В-типов, которые обуславливают значительное ускорение развития и повышение эффективности иммунного ответа при повторном поступлении того же антигена. Основным фактором усиления вторичного ответа по сравнению с первичным — существенное облегчение процесса презентации антигена: презентацию может осуществить любая клетка, обладающая свойствами АПК, в любом месте организма. Формирование иммунологической памяти к антигенам возбудителей — основа протективного иммунитета.

Адаптивный иммунитет неотделим от врожденного — он не может быть запущен без предварительной стимуляции через рецепторы врожденного иммунитета. С другой стороны, используя основные эффекторные механизмы врожденного иммунитета, адаптивный иммунитет придает им высокую избирательность и значительно повышает эффективность.