

НАВИГАЦИЯ (нажмите на нужную лекцию, чтобы перейти к ней):

- [Лекция 1. Иммуитет. Факторы врожденного иммунитета](#)
- [Лекция 2. Адаптивный \(приобретенный иммунитет\)](#)
- [Лекция 3. АГ и АТ](#)
- [Лекция 4. Иммунный ответ](#)
- [Лекция 5. Иммунопрофилактика и иммунотерапия](#)

Лекция 1. Иммуитет. Факторы врожденного иммунитета.

Терминологический словарь:

- **PAMP** – патогенассоциированные молекулы - это определенные химические структуры, формирующие общий чужеродный образ патогена
- **PRR** – патогенраспознающие рецепторы, т.е. распознающие общие структурные особенности - «молекулярный образ», «узор» патогенна т.е. PAMP
- **эффектор** – агент или клетка, которые осуществляют ответные реакции организма
- **опсонины** – вещества, содействующие связыванию бактерий и корпускулярных антигенов с фагоцитами и способствующие последующему фагоцитозу
- **хемокины** – это цитокины из группы медиаторов воспаления, которые привлекают в очаг воспаления лейкоциты из циркулирующей крови.
- **хемоантратанты** — это хим. вещества различной природы которые после соединения со специальными рецепторами лейкоцитов и мононуклеаров вызывают их передвижение (хемотаксис)

Изучением иммунных механизмов защиты организма занимается наука **иммунология**.

Иммунология – это медико-биологическая наука, изучающая реакции организма на чужеродные структуры (антигены), механизмы этих реакций, их проявления, течение и исход в норме и патологии, разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения.

Иммуитет (по определению академика Петрова)– способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих признаки генетически чужеродной информации (чужеродные клетки, ткани или генетически измененные собственные клетки, в т.ч. опухолевые клетки). **Исходя из этого, можно сказать, роль иммунной системы заключается в контроле генетического постоянства внутренней среды организма.**

Различают две основные разновидности иммунитета:

- 1. врожденный** – разновидность иммунитета, строго генетически детерминированный и передается из поколения в поколение
- 2. адаптивный (приобретенный)** – это форма иммунитета, характерная для всех многоклеточных животных, в несколько иной форме и для растений

Основные функции врожденного иммунитета:

- распознавание чужеродных агентов во внутренней среде организма

- передача информации и активация клеток, участвующих в иммунном ответе (активация механизмов адаптивного иммунитета)
- удаление опознанных чужеродных агентов из организма

Эти функции обеспечиваются работой **клеточных** и **гуморальных факторов**.

К клеткам врожденного иммунитета (дендритные)** относятся:

1. **миелоидные клетки** (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки)
2. **лимфоидные клетки** (NK (Natural Killer)-клетки, $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты, В1-лимфоциты, NKT (Natural Killer T)- клетки).

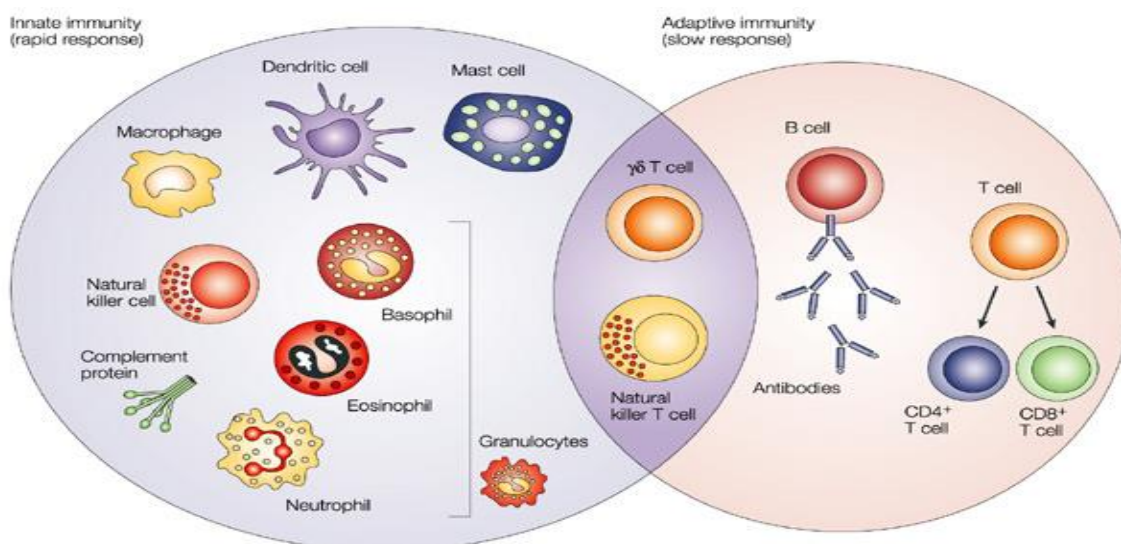
**** Дендритные клетки** - отростчатые клетки костномозгового происхождения.

- Локализуются в лимфоидных органах и барьерных тканях.
- Экспрессируют на своей поверхности МНС II класса и ко-стимулирующие факторы (CD40, 80, 86).
- Способны поглощать путем эндоцитоза, перерабатывать (процессировать) и представлять (презентировать) антиген Т-хелперам в комплексе с МНС II класса.
- Является наиболее активной АПК. Из числа дендритных клеток хорошо известны клетки Лангерганса (в эпидермисе), интердигитальные клетки (в лимфатических узлах) и дендритные клетки тимуса

У человека выделяют две основные субпопуляции дендритных клеток:

- **Миелоидные дендритные клетки** —происходят из общего миелоидного гемопоэтического предшественника. Локализованы в различных органах и тканях, где захватывают чужеродные антигены путем пино- и фагоцитоза, после чего экспрессируют антигенную детерминанту в комплексе с молекулами МНС II класса.
- **Плазмоцитоидные (лимфоидные) дендритные клетки** – клетки лимфоидного происхождения и морфологически напоминают плазматические клетки. ПДК секретируют в больших количествах интерфероны I типа (α и β), являясь основными интерферон-продуцирующими клетками крови, а также ИЛ-4 и ИЛ-10, которые переключают дифференцировку нулевых Т-хелперов в Т-хелперы 2 типа.

Клетки врожденного (слева) и приобретенного/адаптивного (справа) иммунитета



МОНОЦИТЫ периферической крови – являются подвижными циркулирующими фагоцитами

МАКРОФАГИ – неподвижные оседлые клетки (так называемые тканевые или резидентные макрофаги): макрофаги печени, селезенки, лимфатических узлов, кожи (клетки Лангерганса), эндотелиальные клетки, клетки микроглии, клетки выстилающие эпителиальные клетки органов и тканей.

Фагоциты выполняют функции:

- фагоцитоз корпускулярных антигенов «профессиональными» макрофагами, напр. нейтрофилы (как фактор неспецифической резистентности)
- презентация антигена клетками, осуществляется макрофагами, роль которых заключается в поглощении, процессинге и представлении антигена Т-клеткам, участвующим в иммунном ответе
- эффекторная функция – участие в заключительной стадии иммунного ответа (иммунный фагоцитоз, синтез цитокинов)

До недавнего времени считалось, что процесс фагоцитоза носит неспецифический характер, т.е. фагоциты не способны отличать свое и чужое, их функция сводилась к поглощению любого чужеродного агента с последующим перевариванием.

В настоящее время доказано, что фагоциты способны отличать МО как чужое от своего, с помощью групп поверхностных молекул фагоцитов.

Группа поверхностных молекул фагоцитов:

- специфические рецепторы (**PRR**), способные распознавать «молекулярный образ патогена» (**PAMP**).

Наиболее известные PAMP – бактериальный липополисахарид, липотейхоевые кислоты, пептидогликан, флагеллин, маннан, вирусные ДНК, РНК.

Один из PRR (ЛПС-связывающий белок) является основным маркером моноцитов и макрофагов - **CD14**.

Доказано, что на мембране фагоцитов содержится гораздо больше PRR, чем антиген-распознающих на других клетках. Это обеспечивает макрофагам и моноцитам возможность распознавать почти все образы патогена. Таким образом, распознавание PAMP клетками врожденного иммунитета является для организма сигналом опасности о патогене.

Функционально важную группу поверхностных молекул моноцитов и макрофагов образуют:

- Молекулы МНС: на поверхности расположены **МНС I** и **МНС II** класса (порядка)
- костимулирующие молекулы – **CD80** и **CD86**

НЕЙТРОФИЛЫ – являются основными фагоцитирующими клетками. Нейтрофилы мигрируют из крови в очаг воспаления значительно быстрее моноцитов и от их фагоцитарной активности зависит уничтожение возбудителя в процессе воспаления.

ФАГОЦИТОЗ – один из важнейших механизмов иммунной защиты организма от биологической агрессии. Под фагоцитозом понимают процесс узнавания, активного захвата и поглощения

специализированными клетками организма чужеродный МО, разрушенных клеток, в т.ч. собственных, инфицированных частиц с последующим их перевариванием.

Этапы фагоцитоза:

- хемотаксис – движение фагоцита к инфекционному агенту
- адгезия – прикрепление фагоцита к поверхности объекта
- активация мембраны фагоцита с образованием ложноножек псевдоподий
- аттракция – захват объекта
- образование фагосомы (пузырька, внутри которого находится МО)
- поглощение и образование фаголизосомы в результате слияния фагосомы и лизосомы фагоцита
- бактерицидные действия - киллинг
- биодеградация или переваривание
- выброс продуктов биодеградации, т.е. содержимого фаголизосомы из клетки

Разбор этапов отдельно!!!

Всем фагоцитам присуще амебовидная подвижность. Фагоцит может улавливать отдаленные сигналы, которые транслируются за счет хемокинов и мигрировать в их направление. Это явление – **ХЕМОТАКСИС**.

Благодаря *хемотаксису* фагоцит направленного движется в сторону поврежденного объекта. Подвижность фагоцита проявляется только в присутствии особых соединений – **хемоаттрактантов**.

К ним относятся: продукты распада соединительной ткани иммуноглобулинов, фракций системы комплемента, некоторые факторы свертывания крови и фибриногена, простагландины, лейкотриены, цитокины, которые служат хемоаттрактантами. Чем выше их концентрация, тем больше фагоцитов устремляется в сторону повреждающего агента и тем с большей скоростью они двигаются.

АДГЕЗИЯ – сцепление с объектом (например, с МО, с которым движется фагоцит). Осуществляется с помощью специфичных молекул адгезии. Только фиксированные ими адгезированные фагоциты способны к дальнейшему фагоцитозу. Контакт МО с мембраной фагоцита способствует образованию псевдоподий, которые окружают объект фагоцитоза, образуют фагосому.

В результате МО заключен в мембрану. В большинстве случаев этот контакт опосредуется особыми соединениями – **опсонинами**, которые значительно увеличивают фагоцитоз.

К ним относятся: АТ, некоторые фрагменты системы комплемента, белки.

Образованная фагосома передвигается к центру, где сшивается с лизосомами с образованием фаголизосомы. В последнем фагоцитированный объект может жить и развиваться в фагоцитах. Это наблюдается при некоторых инфекционных заболеваниях (при туберкулезе, гонорее, менингококке и вирусных инфекциях).

При незавершенном фагоцитозе МО сохраняются внутри фагоцитов, размножаются в них и разносятся по организму. Незавершенный фагоцитоз из механизма защиты превращается в его противоположность, помогая МО защищаться от воздействия макроорганизма и распространяться в нем.

В результате переваривания фагоцитированных МО образуются пептидные фрагменты (АГ), которые экспортируются на поверхность мембраны макрофагов, и это явление называется – **презентацией АГ**. Такое связывание необходимо для дальнейшего распознавания АГ и активации ИО.

Т.о., фагоцитоз является эффекторным механизмом, запускающим адаптивный иммунитет.

Макрофаги не являются единственными клетками, представляющими АГ. Главными (профессиональными) АГ-представляющими клетками являются: дендритные (древовидные) клетки и клетки лимфоидных тканей.

*Они имеют КМ-происхождение, их предшественники циркулируют в крови и лимфе (так называемые лимфоидные клетки, не имеющие четко выраженных отростков).

*Эти клетки дают начало незрелым дендритным клеткам кожи, слизистой, селезенки и др. органов.

В условиях воспаления дендритные клетки активно фагоцитируют чужеродные объекты, созревают под действием их антигенов и уже зрелые (интердигитальные) клетки мигрируют в Т-зоны селезенки и лимфатических узлов, где представляют АГ лимфоцитам.

Маркер зрелых дендритных клеток CD-83, а молекулы ко-стимуляции – CD-80 и CD-86

НК-КЛЕТКИ ИЛИ ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ

НК-клетки – специализированные большие лейкоциты, содержащие в обильной цитоплазме многочисленные гранулы с цитотоксическими веществами (перфорин, гранзимы, гранулозлизины)

В крови НК-клетки составляют 12% от общего количества лимфоцитов, их особенно много в селезенке, считающийся местом завершения развития НК-клеток. Также имеются в легких, в лимфатических узлах, в лимфоидных образованиях кишечника.

*Основная роль этих клеток – осуществление механизмов врожденного иммунитета, а именно цитотоксической активности в отношении измененных клеток, опухолевых или инфицированных вирусами.

*НК-клетки – единственные клетки врожденного иммунитета, способные распознавать на уровне PAMP и уничтожать измененные клетки собственного организма.

Гуморальные факторы врожденного иммунитета:

- система комплемента
- цитокины
- белки острой фазы
- липидные медиаторы
- дефензины

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА – это многокомпонентная самособирающаяся система белковых и гликопротеиновых факторов свертывания крови (всего = 30, 9 из них являются основными). Они в основном синтезируются клетками печени, мононуклеарными фагоцитами, и содержатся в сыворотке крови в норме в неактивном состоянии.

Процесс активации комплемента запускается при образовании комплекса АГ+АТ (иммунного комплекса).

Именно активированные фракции комплемента выполняют ряд эффекторных функций:

- антимикробный эффект (комплекс АГ + АТ + комплемент – мембраноатакующий комплекс опосредует цитолитическое и цитотоксическое действие антител на мембрану клетки-мишени, в основном Грам- бактерий)
- фракция системы комплемента участвует в анафилактических реакциях, вызывая высвобождение гистамина – это реакции немедленного типа.
- Обеспечение адгезии Т-лимфоцитов на клетках-мишенях
- Стимуляция В-лимфоцитов
- Фракции системы комплемента являются опсонинами
- Фракции системы комплемента имеют свойства хемоаттрактантов и участвуют в развитии воспаления.

ЦИТОКИНЫ – гормонподобные белковые или пептидные факторы, обеспечивающие межклеточное и межсистемное взаимодействие и согласованность работы иммунной, нервной и эндокринной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия.

*Цитокины лишены специфичности в отношении АГ, поэтому относятся к факторам врожденного иммунитета, хоть и участвуют в регуляции механизмов адаптивного иммунитета.

*Цитокины участвуют в процессах кроветворения, воспаления.

Цитокины:

- Интерфероны (ИФН)
- Хемокины, или хемотоксические цитокины
- Фактор некроза опухоли (ФНО)
- Колонистимулирующий фактор (CSF), который в т.ч. стимулирует рост кроветворных клеток.
- Интерлейкины (ИЛ)
- Трансформирующие ростовые факторы (ТРФ)

Основные продуценты цитокинов:

- Миелоидные клетки
- Лимфоидные клетки

Наиболее активные продуценты цитокинов – моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты CD-4

Механизмы действия цитокинов: при взаимодействии цитокина с рецептором клетки генерируется сигнал, активирующий ген, который определяет реакцию клетки.

Классификация цитокинов по биологической активности:

- Цитокины, регулирующие воспалительные процессы (участвует в реакции врожденного иммунитета). Они могут усиливать реакции (**провоспалительные**) и угнетать (**противовоспалительные**)
- цитокины, регулирующие адаптивный иммунитет: регуляторы клеточного и гуморального ИО

Свойства цитокинов:

- высокая биологическая активность
- каскадность

- избыточность
- близкодействие
- взаимосвязь и взаимодействие в системе цитокинов: синергизм, антагонизм, плейотропизм, полифункциональность

БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ (РЕАКТАНТЫ ВОСПАЛЕНИЯ) – секретируются гепатоцитами, их продукция при воспалениях резко возрастает (положительные реактанты) или снижается (отрицательные реактанты).

*Положительные реактанты (пентраксины) – включают С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, пентраксин 3 и др. Функции:

- это растворимые PRR, которые связываются с PAMP
- активируют систему комплемента
- участвуют в опсонизации МО, усиливают фагоцитоз
- активируют клетки врожденного иммунитета: нейтрофилы, моноциты, макрофаги
- регулируют синтез ряда цитокинов

ЛИПИДНЫЕ МЕДИАТОРЫ (ЭЙКОЗАНОИДЫ) – это продукты метаболизма арахидоновой кислоты

Эйкозаноиды:

- простагландины
- лейкотриены
- тромбоксины – не принимают участие в регуляции иммунных функций

*простагландины и лейкотриены выполняют функции хемоаттрактантов: **лейкотриены** – активируют макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты; а **простагландины** – подавляют их.

Эндогенные антимикробные пептиды. Один из 3-х представляющих их семейств являются **ДЕФЕНЗИМЫ – активаторы** клеток врожденного иммунитета, также **они обладают** свойствами иммуноадьювантов, т.е. **повышают** активность гуморального и клеточного ИО. Обладают противовирусным, противогрибковым, антибактериальным и противоопухолевым действием.

Механизм действия дефензимов: они присоединяются к оболочке клетки, формируют трансмембранные каналы с неуправляемой проницаемостью, что приводит к гибели клеток-мишеней по законам осмоса.

Дефензимы могут найти применение в терапии инфекционных и опухолевых заболеваний.

Лекция 2. Адаптивный (приобретенный) иммунитет.

Терминологический словарь:

- **Апоптоз** – генетически запрограммированная гибель клетки
- **Деструкция** – разрушение, устранение
- **Элиминация** – процесс выведения чужеродных веществ или клеток из организма
- **Клон клеток** – популяция клеток, представляющая потомство одной клетки
- **Домен** – область, единица структуры
- **Цитотоксины** – общее название веществ, токсичных для клеток
- **МНС** – Major Histocompatibility Complex
- **Аутотоксины** – компоненты клеток и тканей организма, которые распознаются иммунной системой как чужеродные
- **Ко-рецептор** – дополнительный рецептор

Адаптивный иммунитет	Врожденный иммунитет
Возраст = 500 млн лет	Возраст 1,5 млрд лет
Имеется у высших позвоночных	Имеется у всех многоклеточных организмов
Распознает индивидуальные структуры элемента патогенов	Распознают молекулярные образы патогена
Конкретный АГ распознает отдельные клоны лимфоцитов, имеющие специфические АГ-распознающие рецепторы, и клоны этих клеток действуют сообща	Каждая клетка врожденного иммунитета действует индивидуально
Требуется время для развития ответа на патоген (3 и более дней)	Реагирует на патоген моментально
Формируется и меняется в течение жизни	Консервативен, т.е. не меняется в течение жизни
Формирует иммунологическую память	Не формирует иммунологическую память
Защищает от собственных измененных клеток	

Адаптивный иммунитет базируется на 3-х главных процессах:

1. Распознавание чужеродных АГ с помощью АГ-распознающих рецепторов
2. Деструкция и элиминация распознанных агентов
3. Формирование иммунологической памяти о контакте с АГ на заключительном этапе ИО

Классификация адаптивного иммунитета по происхождению:

- **Естественный** – формируется в естественных условиях (Например, после перенесенных инфекционных болезней, паразитарных инвазий, в ходе бытовой иммунизации)

- **Искусственный** – связан с вмешательством со стороны человека (Например, сформированный после вакцинации, введения сывороток, трансплантации клеток, органов, тканей)

... по механизму формирования:

- **Активный** – формируется после перенесенной инфекционной болезни (*постинфекционный*) или вакцинации (*поствакцинальный*), т.е. после контакта человека с АГ. Это предусматривает реализацию всех этапов ИО с формированием эффекторных клеток, антител и др. продуктов ИО, а также с формированием иммунологической памяти

***ПРЕИМУЩЕСТВА** – более высокая эффективность и длительный, порой пожизненный иммунитет, связанный с формированием клеток памяти и с поддержанием защитного титра специфических антител в сыворотке крови.

***НЕДОСТАТКИ** – сравнительно длительный срок развития (так специфические лимфоциты и АТ формируются только к 5-7 суткам после момента контакта организма с антигеном). Кроме того, рассчитывать на достижение эффективного активного иммунитета можно только в условиях здоровой иммунной системы человека.

- **Пассивный** – формируется при поступлении готовых иммунных факторов в организм человека, т.е. после введения сывороток и иммуноглобулинов (постсывороточный иммунитет). Также под пассивным адаптивным иммунитетом понимают трансплацентарную передачу АТ от матери к плоду и поступление ряда иммунных факторов от матери к ребенку с грудным молоком во время лактации.

*Сейчас происходит трансформация понимания природы пассивного иммунитета, т.е. установлен активный компонент его развития. Так известно, что введенный иммуноглобулин активирует реализацию специфического иммунного ответа с последующей выработкой антител к иммуноглобулину – **антииммуноглобулинов**

***ПРЕИМУЩЕСТВА** – быстрота развития защитного эффекта, у больных иммунодефицитными болезнями пассивная иммунотерапия порой не имеет альтернативности при невозможности реализации полноценных реакций активного иммунитета.

***НЕДОСТАТКИ** – кратковременность, отсутствие формирования иммунной памяти, более низкая эффективность в сравнении с активным иммунитетом.

ИММУНИТЕТ:

- I. **1. Местный** – о нем идет речь, когда говорится о механизмах специфической защиты слизистых оболочек и кожи от антигенов.

Благодаря селезенке и регионарным лимфатическим узлам все органы местного иммунитета объединены в единую функциональную систему – **феномен иммунологической солидарности слизистых**. Доказано, что введение антигена через одну из слизистых организма человека приводит к появлению АТ и лимфоцитов во всех слизистых оболочках, а не только в зоне первичного проникновения патогена. Это предотвращает формирование множественных очагов поражения одним и тем же возбудителем и предупреждает повторное заражение этим же микроорганизмом посредством другого механизма передачи.

2. Системный – комплексная защита организма в целом

- II. **1. Стерильный** – о нем говорят тогда, когда в организме поддерживается иммунологическая память к антигену и осуществляется продукция антител, а также после его элиминации из организма. Пример: некоторые вирусные инфекции

2. Нестерильный – поддерживается только при наличии антигена в организме и исчезает при его уничтожении, иммунологическая память не формируется. Он наблюдается практически при всех гельминтозах, при большинстве протозойных инфекциях, вызванных микобактериями.

III. По сроку поддержания иммунной памяти:

1. **Транзиторный (кратковременный, переходящий)** – развивается к большинству условно-патогенных МО, длится от нескольких недель до нескольких месяцев, т.к. подобные МО не представляют серьезной опасности для здорового человека.
2. **Долгосрочный** – развивается в ответ на патогенные МО, способные вызвать у здорового человека тяжелые или летальные заболевания, длится от нескольких лет до нескольких десятилетий.
3. **Пожизненный** – формируется в тех же условиях, что и долгосрочный. В первую очередь, речь идет о вирусных инфекциях. Обычно благодаря пожизненному иммунитету человек болеет корью, краснухой, эпидемическим паротитом, ветряной оспой всего 1 раз в жизни.

IV. По объекту, на который направлен ИО:

1. Противοинфекционный
 - Антибактериальный
 - Противогрибковый (антифунгальный)
 - Противовирусный
2. Противοинвазивный
 - антигельминтный
 - антипротозойный
3. противоопухолевый
4. антитрансплacentарный
5. антитоксический

Функции иммунной системы:

- **защитная** – реализуется через специфическое распознавание, деструкцию и элиминацию чужеродного агента
- **морфогенетическая** – контроль и регуляция процессов регенерации тканей, уничтожение старых, дефектных и поврежденных собственных клеток
- **регуляторная** – действие на другие системы организма через прямые межклеточные контакты и опосредованно через медиаторные молекулы (цитокины, хемокины, гормоны тимуса, пептиды)

ИММУННАЯ СИСТЕМА:

- ✓ **центральный отдел** – органы, в которых происходит рождение, созревание и первичная дифференцировка лимфоцитов

*К ним относятся: ККМ и тимус.

ККМ – основной орган лимфопоэза, также он служит местом сосредоточения эффекторных клеток адаптивного иммунитета (например, плазмочитов)

Тимус – обеспечивает развитие Т-лимфоцитов

Названия центральных иммунных органов определили названия лимфоцитов: Т-лимфоциты (тимусзависимые) и В-лимфоциты, названы так, т.к. впервые были обнаружены в бурсе фабрициуса у птиц

- ✓ **периферический отдел** – вторичные лимфоидные органы, которые могут быть инкапсулированными (истинные, морфологически изолированные) и неинкапсулированными (связанными со слизистыми оболочками)

Инкапсулированные лимфоидные органы – селезенка, лимфатические узлы, пейеровы бляшки

Лимфатические органы имеют схожую структурную организацию. Например, строение лимфоузла. В нем выделяют зону сосредоточения Т-лимфоцитов (паракортикальная зона), В-лимфоцитов (фолликулы, расположенные по периферии, или в коре), а также сегменты, в которых Т- и В-клетки способствуют друг с другом (например, на краю фолликула).

Такое расположение Т- и В-клеток диктуется продуцируемыми в этих зонах цитокинами, а именно хемокинами.

Когда лимфоциты активируются антигенами, они изменяют чувствительность к хемокинам, в результате оставляют место своей обычной локализации, мигрируют друг к другу и встречаются на краях фолликула, где Т-хелперы взаимодействуют с В-лимфоцитами, помогая им дифференцироваться в клетки, продуцирующие антитела

Неинкапсулированные лимфоидные образования – миндалины, одиночные фолликулы ЖКТ, дыхательном, мочеполовом тракте, аппендикс.

Периферический отдел иммунной системы включает диффузно распределенные миелоидные и лимфоидные клетки органов и тканей.

Лимфоидные органы связаны путями рециркуляции лимфоцитов, обеспечиваемой лимфатической и кровеносной системами, что оптимизирует взаимодействие между ними.

Иммунокомпетентные клетки – клетки, способные специфически распознавать антиген и отвечать на него иммунной реакцией.

ИКК:

- ✓ АГ-распознающие – Т- и В-лимфоциты
- ✓ АГ-представляющие – макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты
- ✓ Регуляторные – Т-хелперы
- ✓ Эффекторные – цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ), активированные макрофаги, плазмоциты

Основными клетками адаптивного иммунитета являются **лимфоциты**. Они содержат на мембране большой набор вариантов, или рецептур АГ-распознающих рецепторов, которого достаточно для распознавания различных антигенов.

Т- и В-лимфоциты имеют рецепторы, обозначаемые как TCR и BCR. Помимо АГ-распознающих рецепторов на поверхности всех клеток иммунной системы имеются маркеры – поверхностные молекулы (в основном белковые), которые характеризуют стадию дифференцировки клеток, их принадлежность к определенной популяции.

Маркеры на поверхности клеток – мембранные антигены, которые можно обнаружить с помощью меченых **моноклональных антител**.

Создана единая номенклатура поверхностных маркеров клеток иммунной системы, в которой принято обозначать их символами CD.

Также на поверхности лимфоцитов есть ко-рецепторы – дополнительные рецепторы к антигенам, повышающие средство рецептора к антигену во много раз. За счет дополнительного связывания ко-рецепторов с антигеном средство TCR к антигену повышается в 100 раз.

Ко-рецепторы – являются маркерами субпопуляций лимфоцитов.

Фенотип клетки – совокупность всех поверхностных маркеров и рецепторов.

Также на поверхности клеток иммунной системы находятся HLA или МНС – молекулы главного комплекса гистосовместимости. Они не только участвуют в процессах приживания и отторжения транспланта, но и играют решающую роль во многих иммунных процессах, в т.ч. в загрузке антигенных пептидов на поверхности АГ-представляющих клеток и в их последующей презентации АГ-распознающих клеток. Дело в том, что количество антигенов слишком велико, соответствующего количества рецепторов для них не существует, поэтому антигены могут быть узнаны только в комплексе с МНС.

Таким образом, МНС – не только каркас, несущий АГ, но и распознаваемый участок – это феномен двойного распознавания

КЛАССЫ МНС:

- ✓ **МНС I класса** – присутствуют на всех ядросодержащих клетках. Благодаря их наличию лимфоциты отличают клетки собственного организма от чужеродных, модифицированных вирусной инфекцией или подвергшиеся опухолевой трансформации. **МНС I** представляют лимфоцитам внутриклеточные патогены, расположенные в цитоплазме.
- ✓ **МНС II класса** – преимущественно представлены на мембранах АГ-представляющих клеток (дендритных клеток, активированных макрофагов, В-лимфоцитов) и на мембране активированных Т-лимфоцитов. **МНС II класса** представляют лимфоцитам внеклеточные АГ, также обеспечивают кооперацию клеток иммунной системы

Ко-стимулирующие молекулы – способны улавливать и усиливать сигнал, исходящий от контакта АГ + рецептор, АГ + ко-рецептор, ко-стимуляция – обязательное условие эффективной активации клеток.

Предшественниками всех клеток, в т.ч. лимфоцитов, являются гемопоэтические полипотентные стволовые клетки ККМ.

В отличие от других клеток лимфоциты проходят 2-этапную дифференцировку.

1 этап. Осуществляется в центральных органах иммунитета без участия АГ и называется – **лимфопоэз**. Он заканчивается образованием основных популяций и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов и формированием на их поверхности АГ-распознающих рецепторов, т.е. **имунопоэз**.

Вторичная дифференцировка. Идет в периферических органах иммунной системы – **иммуногенез**. Она индуцируется антигеном, т.е. является АГ-зависимой. Ее итогом является образование функционально различных клеток.

Лимфопоэз или лимфоцитобразование. Это процесс образования, созревания, первичной дифференцировки и пролиферации лимфоидных клеток, который приводит к образованию популяций и субпопуляций лимфоцитов.

Этапы лимфопоэза:

1. Дифференцировка полипотентных стволовых клеток в предшественники Т- и В-лимфоцитов, которая происходит в ККМ. Далее происходит их миграция и созревание в центральных лимфоидных органах.

2. Миграция зрелых Т- и В-лимфоцитов в периферические лимфоидные органы по кровеносной системе.
3. Рециркуляция и взаимодействие клеток иммунной системы в ходе иммуногенеза.

Зрелые Т-лимфоциты развиваются из предшественников и созревают в тимусе. Зрелые Т-лимфоциты имеют на мембране комплекс АГ-распознающих рецепторов TCR, а также маркер всех Т-лимфоцитов CD3. Каждая Т-клетка имеет специфический АГ-распознающий рецептор **TCR (Т-клеточный рецепторный комплекс)** – это сложная многокомпонентная структура, состоящая из 2-х полипептидных цепей, соединенных дисульфидной связью, а также сигнальных субъединиц, которые способны воспринимать и передавать в клетку активационный сигнал. Эти полипептидные цепи имеют доменное строение, т.е. в каждой цепи выделяют варибельный (V) и константный (C) участки или домены.

АГ-распознающий бидомен цепи определяет средство, или комплементарность, связывания антигена. У 95% Т-клеток крови полипептидные цепи – это альфа и бета. Эти Т-лимфоциты дифференцируются в тимусе, для связывания их TCR с антигеном необходима, чтобы последний был обработан и представлен Т-лимфоциту АГ-представляющей клеткой в комплексе с МНС.

Небольшая популяция зрелых Т-клеток имеет внетимическое (вне тимуса) происхождение – они вырабатываются в лимфоидных образованиях ПЖК, имеют тенденцию скапливаться на эпителиальных поверхностях, таких как кожа, слизистые ЖКТ и мочеполового тракта. Эти Т-лимфоциты демонстрируют другой тип TCR, состоящий из сигма и гамма полипептидных цепей. Гамма и сигма TCR распознают антигены без необходимости привлечения протеинов МНС. Это клетки врожденного иммунитета.

В результате дальнейшей АГ-независимой дифференцировки Т-лимфоциты образуют 2 субпопуляции клеток.

Субпопуляция – разновидность клеток определенной популяции, характеризующаяся различием клеток по функциям и молекулярным маркерам. Такими маркерами являются ко-рецепторы CD8 и CD4.

Субпопуляции Т-лимфоцитов:

- ✓ Т-лимфоциты CD8 (Т-киллеры) – распознают АГ в комплексе с МНС I. Они являются участниками клеточного иммунного ответа. Т-лимфоциты CD8 способны распознавать и лизировать клетки-мишени. Это клетки, модифицированные вирусами, опухолевые и другие измененные клетки самого организма. Т-лимфоциты CD8 составляют 20-25 % от числа циркулирующих Т-лимфоцитов.

Около 60 % Т-лимфоцитов относят к Т-хелперам. Они имеют ко-рецептор CD4 и являются организаторами иммунного ответа, привлекая для этого различные клетки-эффекторы. Т-лимфоциты CD4 распознают антигены в комплексе с МНС II на поверхности АГ-представляющих клеток.

Таким образом, в процессе АГ-зависимой дифференцировки образуются лимфоциты, генетически детерминированные к взаимодействию с определенным антигеном и иммунному ответу на этот антиген.

Зрелые наивные Т-лимфоциты мигрируют из тимуса, присутствуют в периферической крови, в Т-зависимых областях селезенки, лимфатических узлов, Т-лимфоциты гамма и сигма – в коже и слизистой. В то же время антигены, попадающие в ткани, передвигаются в дренирующие эти ткани лимфоузлы, где презентуются Т-лимфоцитам АГ-представляющими клетками, в основном дендритными и макрофагами. После взаимодействия с антигеном наивная Т-клетка проходит АГ-зависимую стадию дифференцировки. В зависимости от ряда факторов, таких как

природа антигена, АГ-представляющей клетки, цитокинов, Т-лимфоциты трансформируются в пулы различных клеток. Т-лимфоциты CD8 трансформируются в ЦТЛ, которые непосредственно вызывают деструкцию клеток-мишеней.

- ✓ Т-лимфоциты CD4 – Т-хелперы-0 трансформируются в Т-хелперы-1, -2 и др.

Функции Т-хелперов-1 и -2 обусловлены тем, какие цитокины они продуцируют.

- **Th1** – выделяют интерлейкины-2 (ИЛ-2) и гамма-интерферон (гамма-ИФ) и вызывают активацию инфицированных макрофагов, что приводит к разрушению внутриклеточных МО. Т.о., Th1 участвуют в реакции Т-клеточного иммунитета против внутриклеточных патогенов. Также Th1 отвечают за противоопухолевый и трансплантационный иммунитет.
- **Th2** – секретируют ИЛ-4, -5, -6, -10, -13; активизируют В-лимфоциты, тем самым способствуя развитию гуморального ответа, обеспечивая защиту от внеклеточных МО – бактерий и их токсинов. Также они регулируют образование IgE, отвечающих за аллергические проявления немедленного типа.
- ЦТЛ CD8, также Th1 и Th2 относят к эффекторным клеткам. Они секретируют особые молекулы, которые делят на 2 больших класса:
 1. **Цитотоксины** – выделяются ЦТЛ CD8 и некоторыми Th1. Они не являются специфическими. К ним относятся: перфорин-1, образующий поры, тем самым вызывая осмотический лизис клетки, а также гранзимы, запускающие программу апоптоза клетки.
 2. Цитокины – выделяются всеми эффекторными Т-клетками, действуют только на клетки-мишени, имеющие к ним специфические рецепторы, т.е. обладают специфичности действия.
- Т-клетки иммунологической памяти – это долгоживущие лимфоциты, потомки клеток, встречавшихся с антигенами, и сохранившие к ним рецепторы. Они способны сохранять информацию до 10-15 лет. Эти клетки защищены от апоптоза, и благодаря их наличию в организме обеспечивается ускоренный иммунный ответ при повторном попадании АГ в организм.

В-лимфоциты:

Они развиваются из предшественников в костном мозге. В-лимфоцитов в крови всего 7-10%, их большая часть находится в костном мозге, в лимфатических образованиях тонкого кишечника, в селезенке, печени и других органах.

АГ-распознающий рецептор В-лимфоцитов BCR имеет иммуноглобулиновую природу. На поверхности В-лимфоцита он представлен IgM или IgD. Помимо того, зрелая наивная В-клетка имеет поверхностный антигенный маркер – ко-рецепторную молекулу CD19 и молекулы ко-стимуляции CD80 и CD86.

Субпопуляции В-лимфоцитов: В1 и В2. Они отличаются по своей функциональной значимости и по маркерам, представленным на поверхности мембран. Подавляющее большинство циркулирующих В-лимфоцитов составляют В2-лимфоциты. Они созревают и проходят первичную дифференцировку в костном мозге. На первой, АГ-зависимой стадии, на поверхности зрелых наивных В-лимфоцитов появляются В-клеточные АГ-распознающие рецепторы BCR

- В2-лимфоциты характеризуются широким спектром BCR. После этого наивные В-лимфоциты поступают в системный кровоток, заселяют периферические лимфоидные органы: селезенку, лимфоузлы, лимфатические ткани кишечника, миндалины и т.д. В фолликулах периферических лимфоидных органов В-лимфоциты проходят вторую, АГ-зависимую стадию дифференцировки, в результате которой В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки. **Плазматические клетки** – это потомки В2-лимфоцитов, вырабатывающие иммуноглобулины разных классов в растворимой форме, называемые антителами, и формирующие иммунологическую память. Для обеспечения иммунного ответа В2-лимфоцитам необходимо взаимодействие с АГ-представляющими клетками, а также кооперация с Т-лимфоцитами
- В1-лимфоциты – еще в эмбриональном периоде покидают костный мозг. Их дифференцировка и пролиферация осуществляются и в брюшной полости, где они и локализуются. В1-лимфоциты распознают антигены без взаимодействия с Т-лимфоцитами – так называемые Т-независимые антигены. Они секретируют в основном IgM и не формируют клеток памяти. Отличительный мембранный маркер В1-лимфоцитов – CD5, отсутствующий у В2-лимфоцитов. Предназначение В1-лимфоцитов – быстрый ответ на проникающие в организм широко распространенные патогены, преимущественно бактерии. В1-лимфоциты относятся к клеткам врожденного иммунитета.

Лекция 3. АГ и АТ

Терминологический словарь:

- **Клиренс** (англ. clearance очищение) в медицине — скорость очищения сред и тканей организма от какого-либо вещества в процессе его химических превращений, перераспределения в организме и (или) выделения из организма
- **Аутоиммунные заболевания** (от греч. autos — сам и лат. immunis — свободный от чего-либо) — заболевания, в основе которых лежат реакции иммунитета, направленные против собственных органов или тканей организма.
- **Штамм микроорганизмов** — вариация внутри вида — это культура особей (бактерий, вирусов и др.) одного вида, выделенных из одного источника (организм, окружающая среда) в определенное время, отличающаяся от других особей того же вида по ряду свойств (вирулентности, чувствительности к антибиотикам).
- **Гетерогенность** популяции — неоднородность
- **Fab** (англ. fragment antigen binding — антигенсвязывающий фрагмент)
- **Fc** (англ. fragment crystallizable — фрагмент, способный к кристаллизации).

АНТИГЕНЫ — это вещества, несущие признаки генетической чужеродности, которые при попадании в организм способны вызвать ИО, направленный на их удаление.

Свойства АГ:

- **Иммуногенность** — определяет способность АГ вызывать ИО и формировать иммунитет
- **Специфичность** — **1)** способность АГ избирательно реагировать с продуктами иммунного ответа. **2)** структурные особенности, отличающие один АГ от другого, т.е. их химическая природа и пространственное расположение
- **Антигенность** — способность молекулы АГ активировать компоненты иммунной системы и взаимодействовать с продуктами ИО, будь то АТ или клоны эффекторных клеток.

Антигенностью и специфичностью обладают абсолютно все АГ.

ИММУНОГЕННОСТЬ

Факторы, от которых зависит иммуногенность:

- Чужеродность — чем дальше от человека в эволюционном отношении отстоят организмы, тем большей иммуногенностью обладают их АГ
- Жесткость структур — способность сохранять определенную пространственную конфигурацию
- Антигены должны принадлежать к классам полимеров, из которых построены организмы высших животных, т.е. являться биополимерами. Наиболее сильными иммуногенами являются белки.
- Сложность структур — чистые полисахариды, НК, липиды являются слабыми иммуногенами. В то же время ЛПС, ЛП, ГП способны в достаточной степени активировать иммунные системы
- Макромолекулярность — с ростом молекулярной массы повышается иммуногенность. Это связано с наличием большего количества мест связывания, что приводит к возрастанию интенсивности ИО.

- Растворимость – корпускулярные АГ (нерастворимые, принадлежащие клеткам) обычно более иммуногены. Растворимые АГ (например, сывороточные белки) так же могут обладать достаточной иммуногенностью, однако они быстрее выводятся из организма. Для увеличения времени их пребывания в организме используют адъюванты, увеличивающие время их пребывания в организме, что обеспечивает развитие эффективного ИО
- Способность переходить в коллоидное состояние
- Клиренс антигена в организме – динамика поступления и выведения АГ, его количества и способа введения в организм
- Реактивность организма – определяется наследственностью

Т.о., степень иммуногенности зависит от **3 факторов**: молекулярных особенностей АГ, клиренса АГ в организме и реактивности организма.

Классификация АГ

I. В зависимости от иммуногенности:

- Иммуногены (полные АГ) – вещества, обладающие иммуногенностью, т.е. вызывающие полноценный ИО. К ним относятся: белки, их комплекс с углеводами, сложные полисахариды, ЛПС с высокой молекулярной массой
- Гаптены (неполные АГ) – относительно простые вещества, способные вступать в реакцию с готовыми продуктами ИО, но не способные самостоятельно индуцировать ИО. Гаптены обладают специфичностью и антигенностью, но не иммуногенностью. Однако если к молекуле гаптана присоединить крупные, обычно белковые, молекулы носителей, то гаптены могут приобретать свойства полноценного антигена.
- Толерогены – вещества, индуцирующие иммунологическую толерантность, т.е. развитие неспособности иммунной системы специфически отвечать на АГ. Как правило, толерогены – это вещества с низкой молекулярной массой, которые не презентуются АГ-представляющими клетками
- Аутоантигены – АГ собственного организма. В норме на эти клетки ИО не развивается, т.к. в процессе онтогенеза развиваются клетки, имеющие рецепторы к этим АГ, выбрасываются иммунной системой, т.е. развивается иммунологическая толерантность к собственным АГ. Однако, и в норме клетки некоторых органов и тканей являются полноценными АГ, но ИО на них не развивается, т.к. они не контактируют с клетками ИС, поскольку находятся в забарьерных областях – это ткани глаза, яичек, ГМ, волосяных фолликул.

СТРУКТУРА АГ:

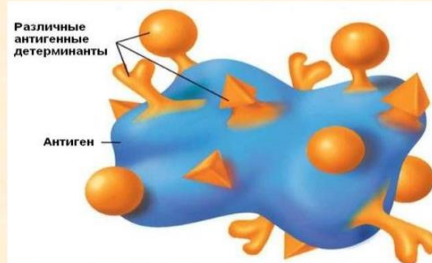
- Проводниковая часть (шлеппер) – не проявляет иммуногенность
- Детерминантная группа (эпитопы) – на ее долю приходится 2-3% поверхности АГ, отвечает за чужеродность АГ, и, т.о., ИС распознает не весь АГ, а только отдельные эпитопы. Эпитоп специфически взаимодействует с АГ-связывающим центром АГ-распознающих рецепторов Т- и В-лимфоцитов, а также с переменным участком (активным центром) антител. Именно специфичность эпитопов служит отражением пространственного соответствия эпитопа и активного центра рецептора или антитела.

Практически в каждой молекуле антигена есть несколько эпитопов, или антигенных детерминант. Количество эпитопов на поверхности определяется понятием «валентность»

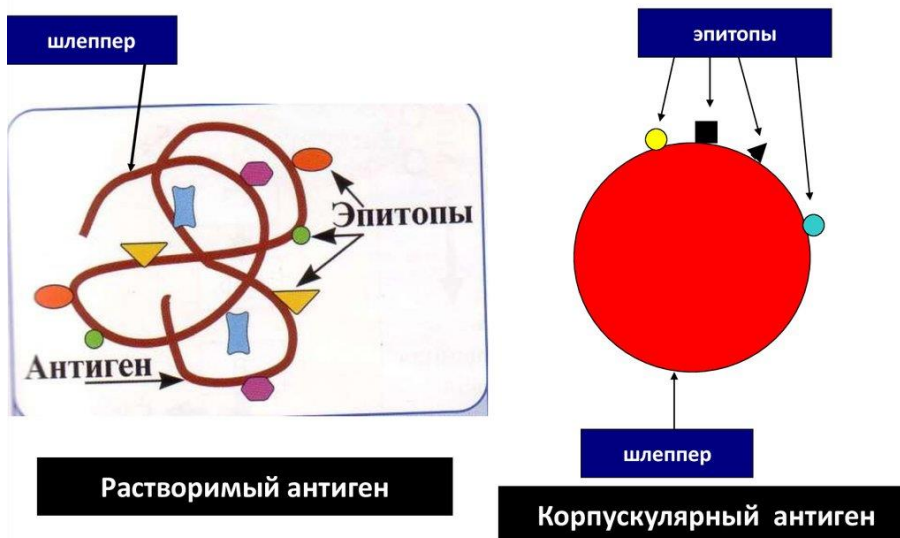
Строение антигенов:

1. **Высокомолекулярный носитель (шлеппер)** – высокополимерный белок, определяющий антигенность и иммуногенность антигена.
2. **Детерминантные группы (эпитопы)** – поверхностные структуры антигена, комплементарные активному центру антител или рецептору Т-лимфоцита и определяющие специфичность антигена.

Валентность антигена – количество одинаковых эпитопов на молекуле антигена, определяющее число молекул антител, которые могут к ней присоединяться.



Структура антигена



II. По специфичности:

- **Перекрестно-реагирующие (гетероантигены)** – АГ, имеющие часть антигенных детерминант, общих с антигенами тканей и органов человека. Гетероантигены имеются у многих МО и рассматриваются как важный фактор вирулентности и пусковой механизм развития многих аутоиммунных процессов, т.к. продукты ИО реагируют не только с АГ возбудителя, но и с клетками собственных организмов и тканей организма.
- **Группоспецифические** – общие у МО одного рода или семейства
- **Видоспецифические** – общие у особей в пределах одного вида
- **Вариантоспецифические (типоспецифические)** – встречаются у отдельных штаммов внутри вида МО. По наличию тех или иных вариантоспецифических АГ МО внутри вида можно разделить на отдельные варианты по химическому строению: серогруппы и серовары.

Суперантигены – это продукты жизнедеятельности МО. Эти АГ не совсем правильно присоединяются к АГ-распознающим рецепторам лимфоцитов. Они способны вызвать чрезвычайно сильную иммунную реакцию, что приводит к подавлению ИО и позволяет

микроорганизмам уклоняться от иммунной защиты. К суперантигенам относят: энтеротоксины стафилококков, компоненты многих вирусов, микобактерий

Протективные антигены – совокупность эпитопов с выраженной иммуногенностью, которые полностью уничтожаются в ходе ИО и создают стойкий иммунитет, что предохраняет организм от инфицирования данным возбудителем. Протективные АГ есть у возбудителей чумы, сибирской язвы и многих других заболеваний.

III. По локализации:

- **Целлюлярные (корпускулярные) АГ** – связанные с АГ. К ним относятся:
 - соматический О-антиген – входит в состав КС, слабоиммуногенен, термостабилен, химически устойчив, определяет групповую/видовую/типовую специфичность. Часть О-антигена, а именно липид А в составе ЛПС Грам- бактерий, является эндотоксином
 - жгутиковый АГ (Н-антиген) – представлен белком флагеллином, термостабилен, высокоиммуногенен, обладает типовой вариабельностью
 - поверхностные: антигены капсулы (К-антигены), фимбрий (фимбриальные, fi-антигены), АГ вирулентности (vi-антигены). ***К-АГ** имеют полисахаридную, иногда белковую, иногда комплексную природу, обладают выраженной протективной активностью и типовой специфичностью
- **Экстрацеллюлярные** – продукты, секретируемые бактериями во внешнюю среду: экзотоксины, ферменты агрессии и защиты и др.

IV. По характеру ИО:

- **Т-зависимые (тимусзависимые)** – не способны самостоятельно вызывать продукцию АТ без помощи Т-лимфоцитов. Эти АГ не содержат большого количества повторяющихся эпитопов. К ним относятся: белки, с ними для активации В-лимфоцитов нужны Т-хелперы и АГ-представляющие клетки, они индуцируют синтез АТ всех классов, формируют иммунологическую память, индуцируют гуморальный и клеточный иммунитет.
- **Т-независимые** – могут самостоятельно активировать В1-лимфоциты и вызывать выработку АТ без помощи Т-хелперов. К ним относятся: ПС и ЛПС. Они индуцируют только гуморальный иммунитет и синтез только IgM, не формирует иммунологическую память и бывает 2-х типов:

Т-независимые (Тинусне-зависимые) — могут самостоятельно активировать В-клетки (В-лимфоциты) и вызывать выработку антител без помощи Т-лимфоцитов. К ним относятся полисахариды и липополисахариды. Они индуцируют только гуморальный иммунитет и синтез только IgM не формируют иммунологическую память и бывают 2-х типов: TI1 и TI2.

Антитела

— это специфические белки сыворотки крови, которые иначе называются иммуноглобулинами.

Все антитела синтезируются плазматическими клетками, которые возникают в результате дифференцировки В-лимфоцитов.

Функции антител:

- специфическое связывание с антигенами, вызывающими иммунный ответ
- активация других клеток и молекул для разрушения патогенов

Эти ф-ции связаны с разными участками в молекуле антитела: одна часть молекулы специфически распознает антиген, а другая запускает эффекторные механизмы.

Каждая молекула антитела содержит 2 тяжелых (H) цепи и 2 легких (L) цепи. Тяжелые цепи соединены между собой, а также с легкой цепью дисульфидными мостиками.

Тяжелые и легкие цепи имеют константные и переменные участки, составляющие константный (C) и переменный (V) домены. Константные участки тяжелых цепей формируют Fc-фрагмент. Он не взаимодействует с антигеном — эта часть запускает эффекторные механизмы иммунного ответа.

За взаимодействие с антигеном ответственны переменные участки тяжелых и легких цепей. Они входят в состав Fab-фрагмента и формируют антигенсвязывающий центр молекулы антитела. В месте соединения Fab-фрагментов

и Fc-фрагмента расположена шарнирная область, которая позволяет Fab-фрагментам разворачиваться для более тесного контакта с антигеном. Fab-фрагменты формируют уникальную по строению и пространственной конфигурации структуру — активный центр антитела.

Разновидности легких цепей: их только две — κ и λ (каппа и ламбда). Легкие цепи являются общими для всех классов и подклассов Ig.

Имеется 5 основных типов тяжелых цепей: μ, γ, α, δ, ε (мю, гамма, альфа, дельта, эпсилон). Они имеют характерные особенности строения, и в зависимости от наличия одной из пяти цепей, различают 5 классов Ig, или изотипов: IgM (μ), IgG (γ), IgA (α), IgD (δ) и IgE (ε).

Наличие той или иной тяжелой цепи определяет также функциональные различия этих антител.

В основе реакции антиген-антитело лежит взаимодействие между эпитопом, или детерминантной группой, антигена и активным центром

антитела. Это взаимодействие основано на их пространственном соответствии, или комплементарности.

Эффективность взаимодействия антигена и антитела зависит от св-в антитела и обозначается понятием "авидность" (от лат. "таughtness"). Авидность зависит от двух факторов: 1) от прочности связывания одного активного центра антитела с одним эпитопом антигена, 2) от количества подобных связей.

Прочность связывания является доминирующим признаком. Авидность зависит прежде всего от нее.

Аффинность — прочность связывания (от лат. "родственный"). Аффинность зависит от совместной пространственной комплементарности активного центра антигена и эпитопа антигена. Чем больше комплементарность, тем выше аффинность.

Число активных центров у разных классов антител отличается, но оно не

меньше двух. Так, IgG, IgD, IgE являются мономерами, т.е. содержат два активных центра, а IgM — пентамер, т.е. имеет 10 активных центров, IgA — димер, т.е. имеет 4 активных центра.

В процессе иммунного ответа аффинитет (сродство) к рецептору, как правило, повышается, следовательно, повышается avidность. Исключения составляют IgM, у которых прочность связывания в ходе иммунного ответа не изменяется.

Высокоаффинные антитела остаются в организме длительное время. За счет этих антител развивается быстрый вторичный иммунный ответ в случае повторного попадания возбудителя в организм.

Структура антител:

- изотипы** — стабильные участки H-цепей, которые характерны для всех антител данного класса, вырабатываемых всеми организмами данного вида. Они определяют класс Ig: IgG, IgM, IgA.

- антитоксические** — антитела, обезвреживающие вырабатываемые возбудителем токсины

- аутоагрессивные (аутоантитела)** — антитела, вырабатываемые организмом против собственных клеток и тканей и вызывающие разрушение или повреждение нормальных здоровых тканей организма человека. Так они запускают механизмы развития аутоиммунных заболеваний

- аморесактивные (амеоантитела)** — антитела против антигенов тканей или клеток других организмов того же биологического вида. Амеоантитела играют важную роль в процессах отторжения трансплантата или в реакциях на переливание несовместимой крови

- гетерологичные** — антитела против антигенов тканей или клеток организмов других биологических видов. Изоантитела являются причиной невозможности осуществления ксенотрансплантации, т.е. пересадки органов и тканей от животного, эволюционно близких (напр., человекообразные

- апоитипы** — стабильные участки H-цепей, характерные для всех антител данного класса, вырабатываемых конкретным организмом. Они отличаются от аналогичных участков таких же антител другого организма этого же биологического вида. Так, различают 4 подкласса IgG и 2 подкласса IgA

- идиотипы** — переменные участки антител, комплементарные конкретному антигену. Эти участки определяют идиотипические различия Ig, поэтому в организме человека различают антитела одного класса, но разной специфичности.

Особенность строения цепей Ig определяет гетерогенность популяции антител. Так, в организме одного человека могут существовать до 10^8 различных вариантов Ig.

Антитела:

1) по характеру воздействия на антиген:

- противомикробные** — антитела, вызывающие гибель или нарушение жизнедеятельности возбудителя инфекции

обезьяны) или имеющих сходные иммунологические и антигенные характеристики (напр., свиньи).

- антиидиотипические** — антитела против антител. То есть, говоря, это антитела не против всего антитела, а против распознающего участка — идиотипа. Антиидиотипические антитела играют важную роль в связывании и обезвреживании избытка антител, т.е. в регуляции выработки антител. В иммунном ответе ка-во вырабатываемых антител всегда избыточно, и этот избыток необходимо нейтрализовать, что и делают антиидиотипические антитела. Кроме того, антиидиотипическое антитело зеркально копирует пространственную конфигурацию исходного антигена. Тем самым антиидиотипическое антитело служит фактором иммунологической памяти.

2) по специфичности:

- группоспецифические
- видоспецифические
- вариантоспецифические

• перекрестно реагирующие

3) по происхождению:

• естественные нормальные — обнаруживаются у человека не болеющего данной инфекционной болезнью и не иммунизированного соответствующим антигеном

• инфекционные — возникают в организме в период инфекционной болезни

• постинфекционные — обнаруживаются в организме после перенесенного инфекционного заболевания

• поствакцинальные — возникают после искусственной иммунизации

4) по характеру (типу) действия на антиген:

• полные — при взаимодействии с антигеном дают видимые иммунологические реакции: реакции агглютинации, преципитации и др.

• неполные (блокирующие) — не дают видимых реакций по соединению с антигеном

5) по характеру взаимодействия с антигеном:

• агглютинирующие — антитела, которые могут склеивать микроорганизмы

• преципитирующие — антитела, способные осаживать белковые молекулы или частицы микроорганизмов

• лизирующие — антитела, вызывающие разрушение мембран клеток — мишеней

• бактерицидные — антитела, способные убивать бактерии без заметного изменения их формы

• опсонизирующие — антитела, усиливающие фагоцитоз

• вируснейтрализующие — антитела, инактивирующие антигены, лишая их возможности проявить патогенное действие

• иммобилизующие, или обездвиживающие

• антитоксические — антитела, обездвиживающие экзотоксины бактерий

Классы иммуноглобулинов

• Ig G — мономер, имеют 2 активных центра. Игрют основополагающую роль в гуморальном иммунитете при инфекционных заболеваниях, проникают через плаценту и формируют иммунитет у плода и новорожденных, а также способны нейтрализовать бактериальные экзотоксины

• Ig M — пентамеры, имеют связь опсонов. к классу IgM относятся кортикальные антитела, постоянно находящиеся в крови. IgM не проникают через плаценту, но первыми появляются у плода и участвуют в антиинфекционной защите. Способны нейтрализовать вирусы. Они образуются на ранних сроках инфекционного процесса и способны связывать эндотоксины грамотрицательных бактерий

• Ig A — в организме находятся в двух формах: 1) в сывороточной, как и все остальные классы, 2) в секреторной. Сывороточные IgA принимают участие в общем иммунитете, а секреторные IgA содержатся в различных секретах: в молоке, в слюне, в слезах, отделя-

емых в бронхиальном и в желудочно-кишечном секретах, в моче, в слезе и т.д. Это димеры, они участвуют в местном иммунитете, препятствуют адгезии бактерий на клетках слизистых оболочек.

• Ig E — мономер, содержатся их в сыворотке ничтожно мало. Они принимают участие в антипаразитарном иммунитете и аллергических реакциях немедленного типа

• Ig D — мономер, преимущественно находятся на мембране плазматических клеток, в сыворотке их концентрация в свободном виде невелика. Они участвуют в развитии местного иммунитета, обладают противовирусной активностью и участвуют в аутоиммунных процессах

В настоящее время методами биотехнологий и генной инженерии получают моноклональные антитела. Это иммуноглобулины, которые продуцируются одним клоном клеток. Их продуценты — так называемые гибридомы. Они получены при скрещивании В-лимфоцита с опухолевой клеткой (В-лимфоцита) и миеломной клеткой (В-лимфоцита)

гибридом наследует способность к синтезу антител определенной специфичности, а от опухолевой клетки — способность длительно размножаться вне организма.

Практически любой антиген представляет собой сложный комплекс, состоящий из нескольких детерминант, поэтому в ответ на введение антигена возникает большое семейство антител к разным его детерминантам. В то же время антитела к одной детерминанте синтезируют одновременно несколько клонов антигенобразующих клеток. Поэтому антитела одной специфичности не совсем идентичны: они кезначительно различаются между собой, напр., по физико-химическому строению. Таким образом, в ответ на антиген синтезируются поликлональные антитела.

Сегодня интерес к разработке препаратов на основе моноклональных антител со стороны производителей очень высок. В мире в процессе разработки находится ~300 препаратов на основе моноклональных антител. Область применения моноклональных антител достаточно обширна.

действия. Моноклональные антитела входят в состав иммунотоксиков, иммуноферментов, абзиков (искусственных ферментов).

- использование в трансплантологии для предупреждения отторжения трансплантата
- ведется разработка вакцин на основе моноклональных антител, которые представляют собой антиидиотипические антитела — т.н. антиидиотипические вакцины
- идентификация субпопуляций лимфоцитов человека
- установление ср-ций молекулярной поверхности
- определение группы крови
- иммунорадиометрический анализ
- анализ сложных смесей антигенов
- анализ эмбрионального развития
- анализ иммунного ответа

Впервые искусственно синтезированные моноклональные

Применение моноклональных антител:

- лабораторная диагностика инфекционных заболеваний
- определение поверхностных антигенов клеток, в частности, для определения ср-маркеров лимфоцитов. с этой целью применяются моноклональные антитела, меченные флюорохромом.
- использование в составе наборов для иммунохимического анализа, применяющихся для определения концентрации в-в или инфекционных антигенов в биологических материалах. в перспективе создание на основе их ранней диагностики опухолевых заболеваний.
- терапия различных заболеваний, причем на 80% это лечение онкологических заболеваний в рамках таргетной терапии, а также для терапии аутоиммунных, аллергических, инфекционных, сердечно-сосудистых заболеваний
- облегчение доставки лекарственного в-ва к месту его

антитела получили путем слияния клеток мышиной опухоли миеломы и мышиных в-лимфоцитов. их применяют против антигенов на поверхности клеток раковой опухоли. Однако было выявлено, что мышиные антитела в незначительной степени связывались с опухолевыми антигенами и воспринимались организмом как чужеродные, что сопровождалось синтезом антител против моноклональных антител.

В начале 90-х гг. с использованием методов, основанных на применении рекомбинантной ДНК, были созданы химерные антитела. в них часть мышиной молекулы с помощью методов генной инженерии заменялась на участок человеческого происхождения. у пациентов, получавших химерные антитела, антитела против них вырабатывались в меньшем количестве. это сделало препараты на основе химерных антител значительно более эффективными, чем на основе мышиных. в конце 90-х гг. удалось повысить к минимуму продукцию мышиных последовательностей искусственно синтезируемых антител.

года, чем были получены гуманизированные антитела, которые в еще меньшей степени вызывают образование антител у человека. В 2000-х гг. усовершенствованные методы генной инженерии позволили получить человеческие моноклональные антитела.

В настоящее время человеческие моноклональные антитела чаще всего получают с помощью трансгенных мышей — это мыши, выведенные с использованием фрагментов чужеродной ДНК или фрагмента генома (особого метода генной инженерии с использованием бактериофагов).

Моноклональные антитела — класс препаратов, обладающих высокой избирательностью в отношении мишеней на молекулярном уровне.

Препараты, изготовленные на основе моноклональных антител, относятся к новейшим в современной медицине. С середины 90-х гг. до сегодняшнего дня на мировом фармацевтическом рынке одобрено более 30 лекарственных средств, имеющих в

составе моноклональные антитела

Моноклональные антитела

мышечные → химические

100%
белка
мышц

25%
белка
мышц

человеческие ← гуманизированные

100%
человеческой
белка

5-10%
белка
мышц

Иммунитет, факторы врожденного иммунитета

Терминологический словарь

PAMP — патогенассоциированные молекулы — определенные химические структуры, формирующие общий чужеродный образ патогена

PRR — патогенраспознающие рецепторы, т.е. распознающие общие структурные особенности, "молекулярный образ", "узор" патогена, т.е. PAMP

Эффектор — агент или клетка, которые осуществляют ответные реакции организма

Опсонины — в-ва, содействующие связыванию бактерий и других чужеродных агентов с фагоцитами и способствующие последующему фагоцитозу

Хемокины — цитокины из группы медиаторов воспаления, которые привлекают в очаг воспаления лейкоциты из циркулирующей крови

Хемоаттрактанты — химические в-ва различной природы, которые после соединения со специальными рецепторами лейкоцитов и мононуклеаров вызывают их передвижение (хемотаксис)

Изучением защитных механизмов организма занимается иммунология.

Иммунология — прикладная медико-биологическая наука, изучающая реакции организма на чужеродные структуры (антигены), механизмы этих реакций, их проявления, течение и исход в норме и патологии, разрабатываемые методы диагностики (иммунодиагностика), профилактики (иммунопрофилактика) и лечения (иммунотерапия).

Иммунитет (по Петрову) — способ защиты организма от

Лекция 4. Иммунный ответ.

Иммунный ответ — это многокомпонентная кооперативная реакция иммунной системы организма, индуцированная антигеном и направленная на его элиминацию.

Основные задачи ИО:

- распознавание АГ
- деструкция АГ
- элиминация (выведение) продуктов деструкции из организма
- формирование иммунологической памяти

Иммунный ответ включает 2 фазы:

1. индуктивная – происходит распознавание АГ лимфоцитами, стимуляция и дифференцировка эффекторных клеток (на осуществление этих процессов требуется 1 неделя)
2. эффекторная – эффекторными клетками осуществляются непосредственно деструкция и элиминация АГ (эта фаза реализуется в последующие 1-2 недели). В случае гуморального иммунитета эффекторная фаза включает также выработку антител и поэтому называется еще *продуктивной фазой* ответа.

После реализации иммунного ответа, т.е. элиминации чужеродных антигенов из организма, происходит запуск регуляторных (ограничительных) механизмов, приводящих к устранению морфологических и метаболических последствий иммунного ответа. В иммунной системе сохраняется «след» иммунного ответа в виде **клеток иммунологической памяти**, носителями которой служат Т- и В-клетки памяти

Различают следующие формы иммунного ответа:

	Иммунный ответ		
Тип ответа	Клеточный ответ		Гуморальный ответ
	Цитотоксический	Воспалительный	
Клетки-участники ответа	CD8 ⁺	CD4 ⁺ Th1, Мф	CD4 ⁺ Th2, В
Эффекторный механизм	Цитолиз, опосред. CTL	Воспаление. Фагоцитоз активированными Мф	АТ, выраб. плазм. клетками. Нейтрализация, опсонизация, лизис
Патогены, против которых направлен ответ	Внутриклеточные патогены		Внеклеточные патогены
	Локализуются в цитозоле	Локализуются в гранулах	

1. КЛЕТОЧНЫЙ – направлен на защиту от внутриклеточных патогенов

В зависимости от локализации патогенов в цитоплазме или в фаголизосомах различают 2 варианта клеточного иммунного ответа:

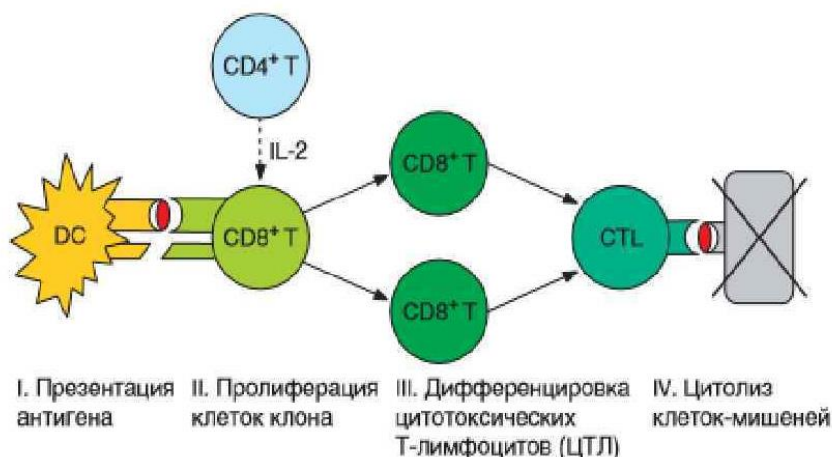
- **Цитотоксический (в цитоплазме)** – участвует преимущественно в защите от вирусных инфекций, а также от некоторых одноклеточных патогенов (простейшие лямблии, трихомонады). Кроме того, ему принадлежит важная роль в противоопухолевой защите.

Цитотоксический иммунный ответ осуществляют Т-лимфоциты, имеющие ко-рецептор CD8. Отличительной чертой этого вида иммунного ответа является:

- ✓ антиген презентруется в составе молекул МНС-I. МНС-I локализуются на всех **антигенпредставляющих клетках (АПК)** организма. Однако, в этом виде иммунного ответа роль АПК могут эффективно выполнять только дендритные клетки.
- ✓ презентация антигена осуществляется непосредственно Т- лимфоциту CD8, который одновременно выполняет функции и антигенраспознающей, и эффекторной клетки.
- ✓ в основе его эффекторных механизмов лежит **контактный цитолиз** – иммунный фагоцитоз, т.к. Т-клетки осуществляют фагоцитоз на основе специфического распознавания конкретных антигенов возбудителя
- ✓ заканчивается формированием иммунологической памяти

Цитотоксический иммунный ответ проходит в 4 этапа:

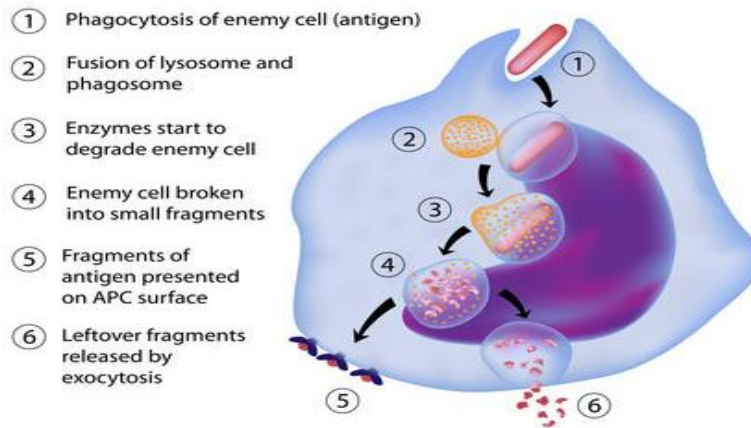
- I. Презентация антигена, приводящая к их активации CD8 Т-лимфоцитов.
- II. Пролиферация CD8 Т-лимфоцитов
- III. Дифференцировка CD8 Т-клеток в цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), так называемые «прямые» киллеры.
- IV. Реализация цитолиза клеток-мишеней



ПРОЦЕССИНГ И ПРЕЗЕНТАЦИЯ АНТИГЕНА.

Иммунный ответ начинается в очаге инфицирования (обычно в барьерных тканях, таких как слизистые оболочки) с поглощения антигена антигенпрезентирующей клеткой (АПК). Поглощение антигена АПК обозначается термином «процессинг антигена»

Затем в ходе переваривания происходит частичная деградация антигена с выделением эпитопов. После этого в цитоплазме АПК каждый выделенный эпитоп соединяется с молекулой МНС-I и образуется комплекс «эпитоп + МНС I» – это так называемый «процессированный антиген». Этот этап заканчивается выводом комплекса эпитоп + МНС на поверхность мембраны АПК, где он может быть представлен АПК (антигенраспознающим клеткам). Этот процесс обозначается термином «презентация антигена», а сам комплекс теперь называется «презентированный антиген»



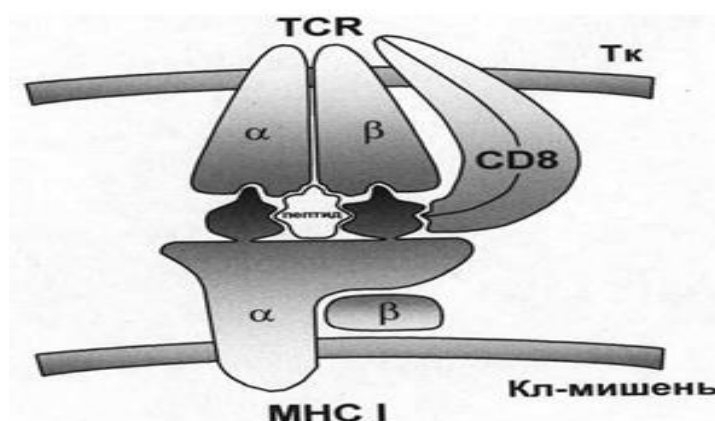
ПРОНИКНОВЕНИЕ В ЛИМФАТИЧЕСКИЙ УЗЕЛ.

Дендритные клетки попадают в тканевую жидкость, а затем - в лимфу. С током лимфы дендритные клетки проникают в региональные лимфатические узлы, где мигрируют в Т-зоны.

В Т-зонах дендритные клетки созревают (признак созревания - экспрессия молекул CD83) и начинают привлекать Т-лимфоциты CD8, поступающие в узел в процессе рециркуляции. Процесс рециркуляции непрерывен, поэтому практически все Т-лимфоциты, специфичные к комплексу антиген + МНС I, задерживаются в лимфатическом узле. Описанный процесс называется **«рекрутированием» (улавливанием) клонов Т-лимфоцитов**. Таким образом, происходит накопление Т-клеток специфичных к антигену в региональном лимфатическом узле.

ИММУННЫЙ СИНАПС.

Комплекс эпитоп + МНС I презентруется Т-киллерам (CD8-лимфоцитам). При этом Т-лимфоциты и дендритные клетки находятся в достаточно тесном контакте и непрерывно взаимодействуют друг с другом с помощью мембранных рецепторов и ко-рецепторов (молекул адгезии). Формируется зона устойчивого межклеточного контакта — иммунный синапс.



СИГНАЛЫ АКТИВАЦИИ Т-ЛИМФОЦИТА CD8

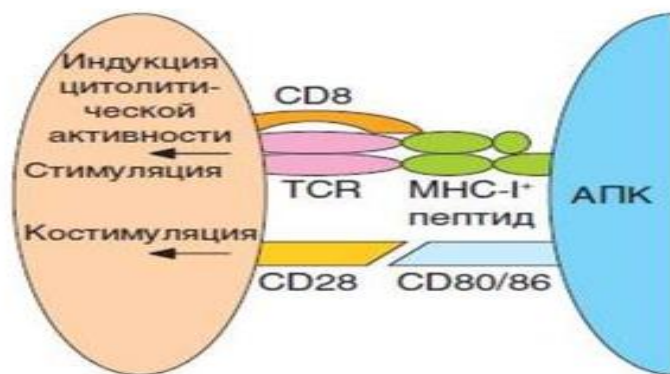
Процесс активации Т-лимфоцита начинается с получения им информационных сигналов от антигенпрезентирующей клетки. Под активацией клеток понимают их переход из состояния покоя в функционально активное состояние.

Первый информационный сигнал обусловлен контактом TCR Т-лимфоцита с презентированным антигеном на поверхности АПК.

Второй информационные сигналы обусловлены ко-рецепторными (CD8 Т-лимфоцита), а **третий сигнал** ко-стимулирующими взаимодействиями Т-лимфоцита с АПК, что обозначают термином «ко-стимуляция». Т.о. ко-стимуляция Т-клеток — обязательный компонент презентации антигена. Она осуществляется за счет взаимодействия молекулы CD28 Т-лимфоцита с ко-стимулирующими молекулами CD80 и CD86. Однако для развития эффективного ответа CD8 Т-клетки должны получить стимулы от CD4 Т-клеток через ко-стимулирующую молекулу CD40.

Исходная численность клеток в каждом клоне Т-лимфоцитов мала и недостаточна для защиты организма. Поэтому следующий процесс, в который вовлекаются активированные Т-клетки, — **пролиферация (размножение)**. Пролиферативная экспансия клонов CD8 Т-лимфоцитов длится 5–7 суток. Пролиферация обеспечивает увеличение численности цитотоксических Т-лимфоцитов в 50 000 раз.

Уже в процессе пролиферации Т-лимфоцитов начинается их дифференцировка в цитотоксические клетки. Цитотоксические Т-лимфоциты мигрируют из лимфоидных органов в барьерные ткани и очаги воспаления, например, в очаг инфицирования вирусами.



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПЕРФОРИНА.

В очагах воспаления происходит цитолиз инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами следующими механизмами:

- ✓ 1-й механизм — с участием особого протеина - перфорина, особого протеина, содержащегося в гранулах цитотоксических лимфоцитов. В течение нескольких секунд он вызывает образование поры в мембране клетки-мишени. В результате клетка-мишень разрушается под действием осмотического взрыва
- ✓ 2-й механизм — путем контактного киллинга. Его суть состоит в передаче летального сигнала в виде цитотоксинов-гранзимов, включающего механизм индукции апоптоза клеток-мишеней

На организацию сигнала к апоптозу для клетки-мишени цитотоксическому лимфоциту требуется не более 5 минут, после чего он физически переходит к другой клетке-мишени. Т.е. ЦТЛ (цитотоксический лейкоцит) является «серийным киллером»

Клетки, подвергшиеся цитолизу, удаляются макрофагами и дендритными клетками путем фагоцитоза еще до их распада. Поэтому цитолиз не сопровождается развитием гнойной воспалительной реакции и повреждением окружающих тканей.

После успешного завершения цитотоксического иммунного ответа в течение нескольких дней 90–95% цитотоксических Т-лимфоцитов подвергается апоптозу. В то же время

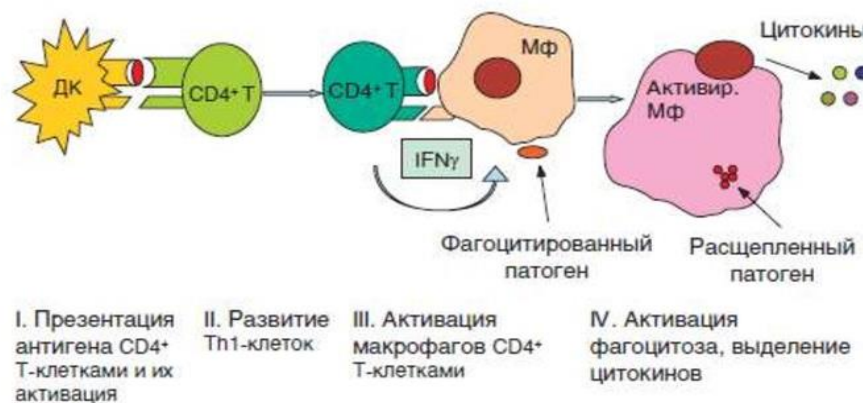
завершается формирование популяции CD8 Т-клеток памяти, которые сами по себе лишены цитотоксической активности, но быстро приобретают ее при повторной встрече аналогичного антигена. Это долгоживущие и не до конца дифференцированные Т-лимфоциты, которые при повторном контакте с антигеном обуславливают развития вторичного иммунного ответа. В отличие от первичного (который возникал в ответ на первый контакт с антигеном), вторичный иммунный ответ развивается значительно быстрее, так как начинается не с одного клона недифференцированных клеток, а со сравнительно многочисленного пула клеток, уже прошедших первые стадии дифференцировки.

- **Воспалительный (в фаголизосомах)** – Эта форма иммунного ответа предназначена для защиты от внутриклеточных патогенов, локализующихся в цитоплазматических гранулах — фаголизосомах... Когда процесс фагоцитоза остается незавершенным

Типичные представители таких патогенов — различные виды микобактерий, а также многие простейшие (например, лейшмании, плазмодии), риккетсии, хламидии, грибы (кандиды) и др. За реализацию этой формы защиты отвечают (Т-хелперы) Th1- клетки (Т -лимфоциты CD4) и макрофаги.

Отличительные черты клеточного иммунного ответа воспалительного типа:

- ✓ Начальный этап связан с презентацией антигена дендритными клетками
- ✓ Макрофаги выступают в качестве и антигенпредставляющих и эффекторных клеток
- ✓ Макрофаги представляют антиген в составе молекулы МНС-II
- ✓ В качестве хелперных клеток выступают Th1 – лимфоциты, ранее получившие антигенный сигнал от дендритных клеток.
- ✓ Эффекторные механизмы осуществляют макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты CD8



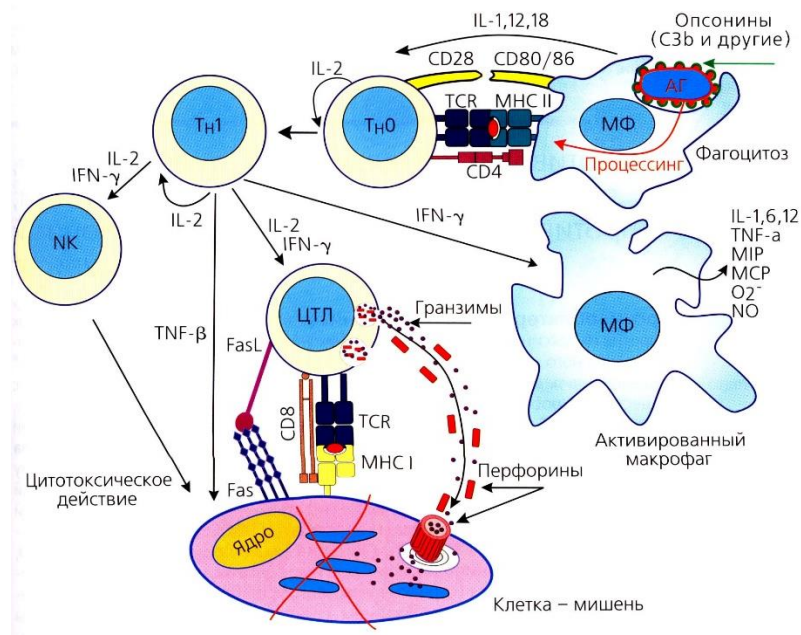
Клеточный иммунный ответ воспалительного типа осуществляется в 4 этапа:

- I. Презентация дендритными клетками антигена Th0 – лимфоцитам CD4, приводящая к их двойной активации за счет ко-стимуляции
- II. Дифференцировка Th0 -лимфоцитов в лимфоциты типа Th1.
- III. Распознавание антигена (с участием макрофагов) Th1-лимфоцитами, их активация и выделение цитокинов, приводящая к активации макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8).
- IV. Цитолиз антигена цитотоксическими лимфоцитами и макрофагами.

Разбор каждого этапа!!!

Дендритные клетки процессируют и презентируют АГ аналогичным образом, как и в цитотоксическом ИО.

Попадая в лимфатические узлы, они презентуют антиген Th0 (Т-хелперам 0) CD4 Т-лимфоцитам, которые активизируются, пролиферируют и дифференцируются в Th1, последние мигрируют в очаг инфицирования. Оказавшись в очагах инфицирования, Th1 взаимодействуют с тканевыми макрофагами, захватившими патоген, но при этом процесс фагоцитоза оказался не завершенным. Эти макрофаги презентуют на своей поверхности антиген в составе молекулы MHC-II. В результате взаимодействия генерируются активационные сигналы от комплекса (АГ + рецептор, АГ + ко-рецептор), которые направлены как в Th1-клетку, так и в макрофаг. Эти сигналы усиливаются за счет молекулы ко-стимуляции - CD28. Кроме того, генерируются активационные сигналы, вызывающие активацию Т-лимфоцитов CD8 и приводящие к их дифференцировке в ЦТЛ.



Т.о. в эффекторной стадии клеточного иммунного ответа воспалительного типа принимают участие:

- ✓ цитотоксические Т-лимфоциты, которые осуществляют цитолиз клеток-мишеней
- ✓ активированные макрофаги, что приводит к развитию в зоне нахождения антигена воспалительной реакции

Активированные макрофаги выделяют весь спектр провоспалительных и бактерицидных факторов. Такой вариант воспаления, реализуемый с участием клеток иммунной системы, называют иммунным воспалением.

Эта форма иммунного ответа результативна с точки зрения защиты от внутриклеточных патогенов, но деструктивна для окружающих нормальных клеток организма.

2. ГУМОРАЛЬНЫЙ – обеспечивает защиту от внеклеточных патогенов

Основная задача гуморального иммунного ответа состоит в:

- активации В-лимфоцитов
- их дифференцировке в антитело-образующие плазматические клетки
- образование антител, специфичных к антигенам возбудителей

Т. о., В-клетки служат основными исполнителями этой формы иммунного ответа

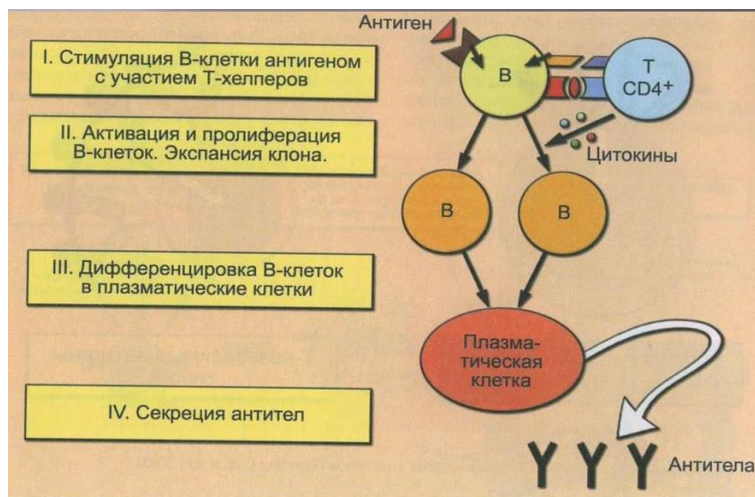
Отличительной чертой этого вида иммунного ответа является:

- ✓ В-клетки служат и антигенраспознающими, и антигенпредставляющими.

- ✓ В качестве хелперных клеток выступают Th2-лимфоциты, ранее получившие антигенный сигнал от дендритных клеток.
- ✓ Th2-лимфоциты участвуют в ко-стимуляции В-лимфоцитов.
- ✓ Антителообразующие клетки являются производными В-лимфоцитов

Выделяют 4 этапа гуморального иммунного ответа:

- Распознавание АГ В-лимфоцитом и стимуляция В-клетки антигеном с участием Т-хелперов.
- развивается активация и пролиферация В-клеток (экспансия клона).
- Происходит переключение изотипа иммуноглобулинового рецептора В-клетки и «созревание» его аффинитета.
- Дифференцировка В-клеток в плазматические клетки и В-клетки памяти

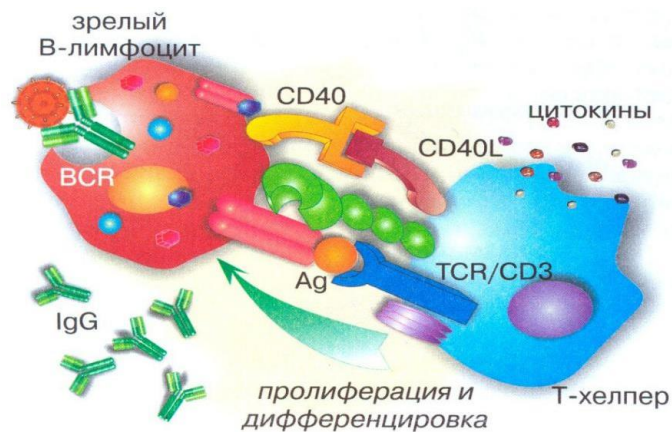


Слайд 16.

В-лимфоциты выполняют двойственную функцию: с одной стороны это АГ-распознающие клетки, способные дифференцироваться (при участии Т-хелперов) в эффекторные клетки, плазматические АТ-образующие клетки, с другой стороны являются АГ-презентирующими клетками (способны представлять АГ Т-хелперам). Контакт В-лимфоцитов с патогеном возможен в очагах поступления патогена в организм (в частности, в барьерных тканях). После связывания в антигенах В-лимфоцит распознает его с помощью BCR. Однако, связывание и распознавание АГ самого по себе недостаточна для активации В-клетки. Для полноценной активации требуется дополнительный сигнал, который формируется при взаимодействии трёх компонентов: АГ + И-лимфоциты + Th2

АКТИВАЦИЯ В-ЛИМФОЦИТОВ (слайд 17)

Эта встреча происходит в лимфатическом узле, куда В-лимфоциты, распознавшие АГ, попадают с афферентной лимфой. АГ доставляется туда не только на поверхности В-клетки, но и в составе молекулы МНС II на поверхности дендритных клеток. Наивные Th0 в Т-зонах лимфатического узла вступают в контакт с дендритными клетками и трансформируются в Th2. Затем, Т- и В-лимфоциты покидают место своей первичной локализации и встречаются в межфолликулярных пространствах, где В-лимфоцит презентует АГ в составе молекулы МНС II Т-хелперам 2. Т.о., по отношению к АГ В-клетка является распознающей, а по отношению к Т-хелперу – презентующей. Контакт Th2 и В-лимфоцита способствует секреции Th2 (Т-хелперами 2) цитокину, которые служат дополнительным сигналом активации для В-лимфоцита. В отличие от Т-лимфоцита, В-лимфоциты не способны к самоактивации.



Слайд 18.

Последствием активации В-клеток – является их пролиферация. Одновременно с делением происходит дифференцировка В-клеток. Часть В-лимфоцитов остается в межфолликулярном пространстве и дифференцируется в клетки-плазмocyты, образующие IgM. Класс (изотип) и аффинитет антител, секретируемых этими клетками, остается неизменно низким. Эти клетки отличаются коротким сроком жизни (3-5 суток). Другие В-клетки постепенно мигрируют к периферии лимфатического узла. Вновь делятся и дифференцируются в долгоживущие АТ-образующие плазматические клетки В-клетки памяти. У этих клеток происходит переключение изотипов АТ с IgM на IgG и созревание, т.е. нарастание аффинитета. Важно отметить, что иммуноглобулиновые рецепторы на мембране В-лимфоцитов служат прообразом антител, которые секретируются плазматическими клетками (потомками В-лимфоцитов). В конечном счете большинство этих клеток покидает лимфатические узлы и попадает в костный мозг и слизистые оболочки (преимущественно кишечника). Продолжительность жизни плазматических клеток в лимфатических узлах и селезенке = 4-7 недель, в костном мозге = десятки лет. При вторичном ИО за счет клеток памяти происходит значительное увеличение плазматических клеток, продуцирующих IgG и дополнительное очень существенное нарастание их аффинитета.

Слайд 19.

Участие АТ в иммунной защите может осуществляться как путем прямого действия на АГ, так и косвенно путем привлечения доп. Эффекторных механизмов (преимущественно факторов врожденного иммунитета – комплемент, фагоциты).

Лучше всего изучены 2 механизма прямой защитной функции АТ:

1. Нейтрализация токсинов
На токсиннейтрализующей способности основана серотерапия и серопрoфилактика некоторых заболеваний (дифтерия, столбняк и газовая гангрена)
2. Поверхностная блокада патогенов
Блокада нейтрализующими антителами вирусов препятствует их адгезии на поверхности эпителиальных клеток слизистых оболочек, тем самым предотвращает колонизацию эпителиального покрова и проникновения патогенов во внутреннюю среду организма.

Слайд 20-21.

Значительно более востребовано опосредованная защитная активность антител. Она обусловлена:

- Связыванием комплекса АГ+АТ с комплементом, что приводит к образованию «мембранно-атакующего комплекса», активацией комплемента и проявляется цитолитическим действием.

- Привлечение эффекторных прежде всего фагоцитов. АТ, связывающиеся с молекулами поверхности патогенов выступают в роли опсопинов, тем самым усиливая фагоцитоз

СУПРЕССИЯ ИМУННОГО ОТВЕТА.

Эффективный ИО приводит к элиминации патогена. Но на высоте ИО возникает потребность в некотором его ограничении, чтобы не допустить перенапряжения иммунной системы. Это так называемая супрессия ИО – ограничительный механизм.

Механизмы супрессии иммунного ответа:

1. **Прекращение вовлечения** в реакцию новых клеток в связи с устранением антигена. Новые лимфоциты нечем активировать
2. **Апоптоз** дифференцированных лимфоцитов, «отработавших» свою программу. Они имеют ограниченное время жизни
3. Подавление активности клеток за счет синтеза **иммуносупрессорных цитокинов**.
4. Ингибирование **цитокинами** дифференцировки Th0 в Th1 и Th2.
5. Ингибирование иммунной реакции **избытком антител** (механизм отрицательной обратной связи) – один из наиболее эффективных механизмов, ограничивающих синтез АТ
6. **«Аутокиллеры» (НКТ)** – особые Т-лимфоциты, их очень много в печени, являются клетками врожденного иммунитета (**упоминали в лекции 1.**) - вызывают апоптоз активированных Т-лимфоцитов.

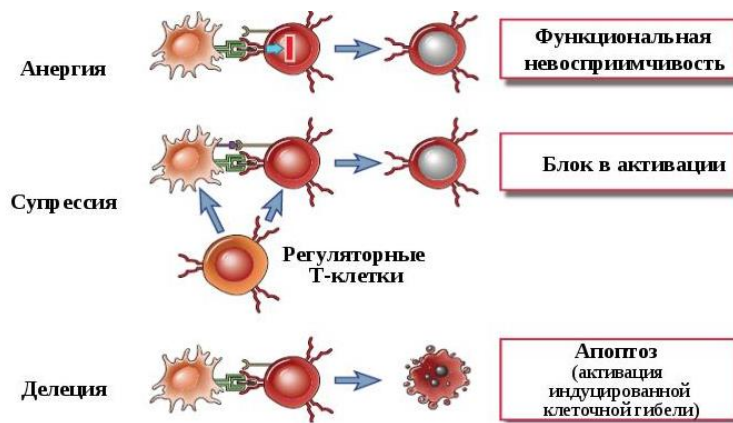
3. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

При формировании понятия отсутствие ИО необходимо дифференцировать иммунную супрессию (как подавление уже состоявшегося ИО) и иммунологическую толерантность. В отличие от иммунной супрессии, **иммунологическая толерантность** – предполагает изначальную ареактивность ИКК (иммунокомпетентных клеток) к определенному АГ.

Т.е. **Иммунологическая толерантность** – это отсутствие активации лимфоцитов (и соответственно продукции ими эффекторных молекул) при наличии АГ. В природе толерантность лимфоцитов (как отсутствие ответа на доступный АГ) нужна только по отношению к веществам, т.е. АГ собственных неповреждённых тканей организма.

Поэтому условно, явления толерантности удобно дифференцировать на два проявления этого феномена:

- толерантность к своему
- толерантность к чужеродному антигену



В основе двух форм проявления толерантности лежат одни и те же клеточные механизмы:

1. **Анергия клона** — отсутствием полноценной активации лимфоцитов, связавших АГ. Например, отсутствие ко-стимулирующих молекул (CD80 и CD86).
2. **Супрессия** — существуют регуляторные Т-клетки, которые синтезируют супрессорные цитокины, вызывающие нарушение активации лимфоцитов (Th3)
3. **Делеция клона** — апоптоз (вместо активации) лимфоцитов, связавших АГ

Иммунологическую толерантность вызывают антигены, которые получили название **толерогены**.

Иммунологическая толерантность бывает 2 видов:

1. **Врожденная.** Пример: отсутствие реакции иммунной системы на собственные антигены. Эта способность организма предотвращать развитие иммунных реакций, направленных против собственных антигенов, не является генетически запрограммированной, а развивается в онтогенезе за счет уничтожения аутореактивных клонов лимфоцитов.
2. **Приобретенная.** Приобретенную толерантность можно создать, вводя в организм вещества, подавляющие иммунитет (иммунодепрессанты), или же путем введения антигена в эмбриональном периоде или в первые дни после рождения индивидуума, за счет арекативности еще незрелой иммунной системы.

Приобретенная толерантность может быть активной и пассивной.

- **Активная толерантность** создается путем попадания я в организм толерогена, который формирует специфическую толерантность.
- **Пассивную толерантность** можно вызвать иммунодепрессантами - веществами, тормозящими активность иммунокомпетентных клеток (антилимфоцитарная сыворотка, цитостатики и пр.) или действием облучения

Иммунологическая толерантность отличается специфичностью. Она направлена на к строго определенным антигенам

По степени распространенности различают поливалентную и расщепленную толерантность.

- **Поливалентная толерантность** возникает одновременно на все антигенные детерминанты, входящие в состав конкретного антигена.
- **Для расщепленной, или моновалентной**, характерна избирательная невосприимчивость каких-то отдельных антигенных детерминант.

Степень проявления иммунологической толерантности существенно зависит от ряда свойств макроорганизма и толерогена. Большое значение в индукции иммунологической толерантности имеют доза антигена и продолжительность его воздействия.

Феномен иммунологической толерантности имеет большое практическое значение. Он используется для решения многих важных проблем медицины, таких как пересадка органов и тканей, подавление аутоиммунных реакций, лечение аллергий и других патологических состояний, связанных с агрессивным поведением иммунной системы

Лекция 5. Иммунопрофилактика и иммунотерапия.

Иммунизация – возникновение специфического ИО (иммунного ответа) со стороны иммунной системы организма, направленного против возбудителя инфекций у конкретного индивидуума, или в целом возникновение устойчивости к инфекционным заболеваниям группой людей путем формирования популяционного иммунитета.

Иммунизация. Классификация:

- Естественная
- Искусственная – лежит в основе иммунопрофилактики:
 - ✓ Специфическая (против определенного инфекционного объекта)
 - **Активная** – создается введением в организм АГ для стимуляции и развития ИО. Приводит к формированию временного или постоянного иммунитета
 - **Пассивная** – путем введения в организм АТ каким-либо антигеном. Создается временный иммунитет от 1-6 недель. Ее действие проявляется немедленно (для создания активного иммунитета необходимо некоторое время)
 - ✓ Неспецифическая (осуществляется в результате усиления собственной иммунизации)

Иммунопрофилактика инфекционных болезней (далее - иммунопрофилактика) – система мероприятий, осуществляемых в целях предупреждения, ограничения распространения и ликвидации инфекционных болезней путем проведения профилактических прививок для создания или поддержания искусственного иммунитета.

Иммунотерапия – это использование иммунологических закономерностей для лечения больных.

В основе данного метода лежит воздействие на систему иммунитета: восстановление, регулирование, временное замещение или подавление ее функций.

Проводят с целью создания искусственного активного/пассивного иммунитета.

Действия иммунотерапевтических методов:

- Специфическое – направленное против конкретных возбудителей
- Неспецифическое – направленное на усиление неспецифических механизмов противомикробной резистентности

Для профилактики и лечения заболеваний большое значение имеет создание профилактических и лечебных препаратов, объединяемых в группу «иммунобиологических препаратов» (ИБП).

ИБП включают:

- Антигенные ИБП
- ИБП на основе АТ
- Иммуномодуляторы
- Адаптогены – сложные химические вещества растительного происхождения, обладающие широким спектром биологической активности, действующие на иммунную систему
- Диагностические препараты и системы для выявления АГ и АТ (на практических занятиях разбирается подробно)

АГ-содержащие ИБП применяют для создания активного искусственного приобретенного иммунитета с профилактической и лечебной целью.

В процессе активной иммунизации организма человека антигенами, входящих в состав ИБП, формируется первичный ИО или вакцинальный процесс, в течение которого происходит: (созревание, размножение, дифференцировка АГ-специфических, АТ-продуцирующих клеток, вырабатывающих иммуноглобулины, ИКК (иммунокомпетентных клеток) и клеток иммунологической памяти – надолго остаются циркулировать, храня ...).

Повторный контакт иммунной системы с тем же АГ ведет к формированию вторичного ИО, результатом которого является интенсивная динамика прироста, высокие титры специфических АТ и ИКК.

Т.о., обеспечивается высокая готовность макроорганизма к встрече с АГ возбудителя заболевания

В качестве **антигенных средств** рассмотрим вакцины.

Вакцинация – самая массовая форма медицинского вмешательства (термин ввел Луи Пастер) => Дженнер применил коровью оспу для иммунизации людей против оспы человека.

Вакцины используют для профилактики и лечения инфекционных заболеваний

Главный компонент вакцины: иммунизирующий АГ (живые и убитые вирусы, бактерии или их отдельные АГ (Полисахаридный комплекс, ослабленный токсин или др. фрагмент возбудителя, кодирующий выработку специфических тех или иных ИКК))

Вакцины индуцируют развитие ИО.

Вакцинальный процесс – изменение гомеостаза, возникающий в организме после введения вакцинного препарата

Вакцинация осуществляется:

- В плановом порядке (в обязательном порядке) – направлен на создание коллективного иммунитета к наиболее значимым инфекционным заболеваниям. Путем коллективной иммунизации создается иммунная прослойка, которая препятствует распространению инфекционных состояний в человеческом сообществе
- По эпидемическим показателям – при угрозе вспышки инфекций в данной местности, при наличии эндемических очагов, по профессиональному признаку и по другим показаниям

Вакцины – ИБП, предназначенные для формирования иммунологической памяти к АГ возбудителя, минуя стадию инфекционного заболевания

Вакцина – п.с. сложный ИБП, содержащий стабилизаторы, консерванты адъюванты, повышающие иммуногенность АГ

Разновидность Вакцин:

- Живые
- инаktivированные
- субъединичные
- химические
- синтетические
- рекомбинантные
- ДНК- вакцины

- Конъюгированные
- антиидиотипические
- комбинированные
- молекулярные

I. ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ

В качестве живых вакцин используют:

- препараты, в которых действующим началом являются штаммы патогенных МО, ослабленные тем или иным способом (потерявшие вирулентность), но сохранившие иммуногенность – **аттенуированные штаммы**

Аттенуация (ослабление) достигается путем длительного воздействия на штамм химических, физических факторов, или путем длительного пассирования через организм невосприимчивых к возбудителю животных и других биологических объектов

*вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи, полиомиелита, гриппа

- **дивергентные штаммы** – непатогенные для человека МО, имеющие общие протективные АГ с возбудителями инфекций

*вакцины против натуральной оспы (содержит коровью оспу), БЦЖ - туберкулезная (содержит микобактерии бычьего типа)

Преимущества: создают стойкий длительный иммунитет (приближается по напряженности к постинфекционному)

Для формирования стойкого иммунитета такие вакцины можно вводить однократно простыми методами (скарификационно (накожно) – наносят на наружную поверхность плеча, перорально – дозу вакцины закапывают в рот)

Однако всегда существует опасность реверсии с восстановлением патогенности и вирулентности вакцинных штаммов. Кроме того, у иммунокомпроментированных лиц даже ослабленные патогены могут вызвать инфекционный процесс



II. Инактивированные цельноклеточные вакцины (убитые)

Действующее начало – МО (убитые), не вызывающие инфекционных заболеваний

Для инактивации используют:

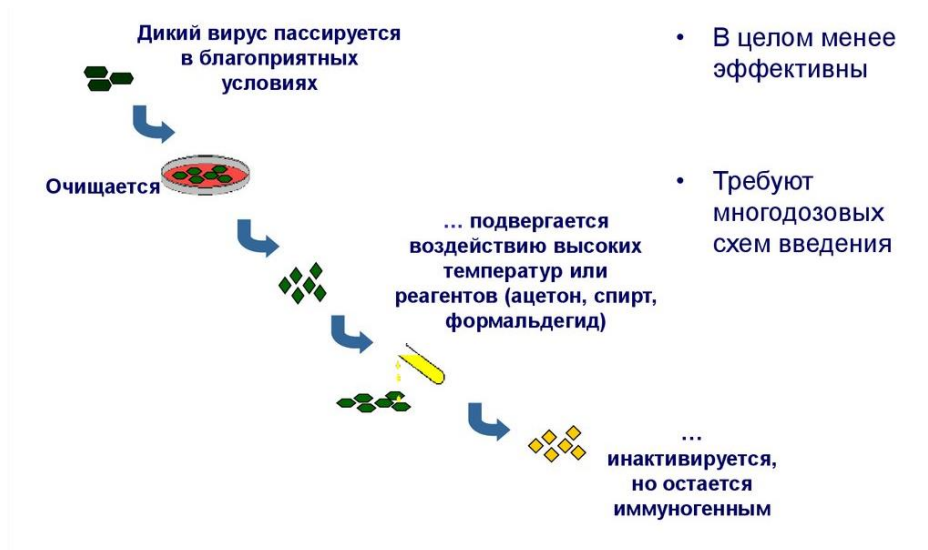
- Формальдегиды, спирты
- Воздействие температуры, УФ или ионизирующего облучения и др. физические/химические методы, не приводящие к денатурации, т.е. инактивации протективных АГ

Убитые вакцины не могут вызвать инфекционных осложнений, они безопасны

*Примеры – вакцины против гриппа, полиомиелита, бешенства, брюшного тифа.

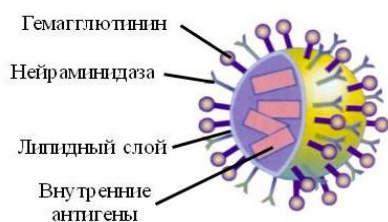
Убитые вакцины более безвредны, но, как правило, менее эффективны, чем ослабленные.

Однако, при повторном введении создают достаточно стойкий иммунитет. Поэтому применяют в виде нескольких инъекций на один курс вакцинации.

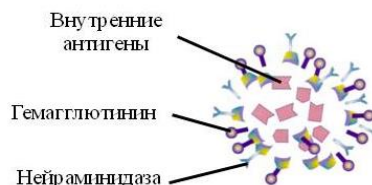


Поколения противогриппозных вакцин для профилактики гриппа

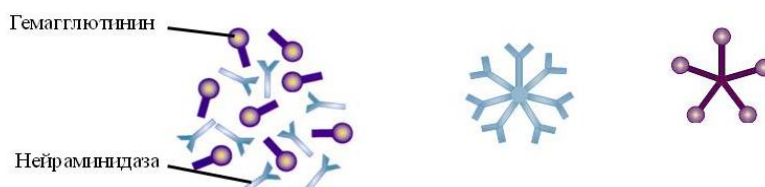
Цельновирионные вакцины



Сплит вакцины



Субъединичные вакцины



2. Действ. начало - МО (убитое) не вызывает инф. / боленности.
 • герпеса, гриппа;
 • скарлатины;
 • возд. ТБ; у Фрэнк. показ. излеч. с;
 Примеры вакцин: против гриппа, полиомиелита, бешенства, брюшного тифа.
 Вакцины (касающиеся) - вакцины препарат вирусов АТ;
 Примеры: вакцины (противогриппозные) ...
 3. Содержат АТ вируса и не содержат в. вирусных белков;
 - отсутствуют токсические примеси;
 - induce чуждоподобных реакции;
 Примеры: индурван, арилан ...
 4. Содержат отдельные белки вирус. АТ, получ. из НО или методами
 Примеры: инфантокс, вакцинококк, содержат полисах. АТ, капаулоны НО; против брюшного тифа;
 5. Комплекс синтетич. субединиц.
 Примеры: против сальмонеллеза, лигера, приона.
 Не содержат бел. и вирус, вызывают иммунный ответ узкой специфич.; обладают меньшей иммуногенностью.
 6. Ингибиторы из генов генов вирусности и сохранения генов синтеза АТ.
 Примеры: ингибиторы синтеза сальмонеллы, против гриппа, герпеса, вируса желудка, гепатита В.

7. Интегрированные плазмидные ДНК.
 Встроены в ген. МО ответств. за синтез ферментов белков генов ген. АТ нейтральны, возд. в случае попадания в организм.
 Пример: гепатит J3
 • могут быть получены в больш. кол-ве;
 • стабильны;
 • синтез индукционности;
 8. Полисахаридные полисахаридных АТ, полученных от пат. МО и белковых носителей - гидролизный апоксин.
 Пример: полисахаридная инф. тифа В, скарлатина, полисахарид АТ;
 9. Ингибиторы препаратов, где АТ антигенотокс.
 Иммунитет структура, хар-ся индив. АТ-св. бел. белковыми АТ (антигенотоксическая)
 10. Своб. АТ в растворимой форме.
 Примеры: (апатогенные) дигтерийный, столбняч. токсин, столбняч. анатоксин.
 Различ. образ. специфич. антитоксич. АТ.
 При введении анатокса в организм антитоксич. индив. не подвергнется формиров. дигтерийного-во.
 Выводятся по способу получения:
 - токсиноны (из яровых тел)
 - антитоксич. (из сыворотки) интерпретировать яровые.
 Белково исчезают (здесь)

Вакцины

- основанный, ссз, пат-не факторот одного НК
- ассоциированные или комбинированные (используются АТ одного или нескольких возб-и)

Пример: присутствие природных неспецифических инд. АТ оказывают стимулирующее действие друг на друга.

Примеры: бифидо-тифозная вакцина;

АКДП, прививочная (эсертина возб) скарлатинная

Виды применения вакцин

- на кожно, подкожно, внутримышечно, интраназально, парентерально, сублингвально

Археологические вакцины

- основанные (содержат все НК)
- из чужьего пат. НК (БТ-4)
- выделены НК (оронкоиниции)

ВБТ на основе АТ: (при активной иммунизации)

- иммунодепрессия
- сыворотка (содержит вирус, как и инд, первичная инфекция)
- плазма (содержит вирус)

Сыворотки

- нормальные (здоровой крови)
- иммунные (иммунизированные животные / сыворотка к АТ)

Сыворотки: (сыворотки)

- антигеноспецифические
- антииммунные
- вирус-нейтрализующие;
- антибактериальные;

Вводятся:

- внутримышечно
- внутривенно

По специфичности иммунодепрессии:

- нормальная (из сыворотки)
- специфическая (белки, токсины)

По способу получения:

- гомологичные (противостолбняк)
- гетерологичные (кисл. энтер)

Иммунодепрессивные: вил, ок и вилки на инфузии сыворотки

Иммунокоррекция и иммунопрофилактика

Типы вакцин:

- живые (из жив) цитотоксины, из тканей
- мертвые (бактериальный)