

**Формы иммунного
реагирования
Фазы иммунной реакции**

Иммунный ответ

- *Иммунный ответ (ИО)* – это процесс взаимодействия клеток иммунной системы, который индуцируется антигеном и приводит к образованию эффекторных клеток и молекул, которые уничтожают данный антиген.

- ИО – это всегда специфический, но не изолированный процесс. Который протекает только в периферических органах ИС.
- Как правило, ИО сопровождается неспецифическими реакциями – фагоцитоз, активация комплемента и NK-клеток.

Формы иммунного реагирования

- Гуморальный иммунный ответ (антителообразование)
- Клеточный иммунный ответ (клеточная цитотоксичность)
- Иммунологическая память
- Иммунологическая толерантность
- Реакции гиперчувствительности
- Иммунный фагоцитоз

Клеточный иммунный ответ

- Т-клеточный ответ с образование Т-клеток воспаления (Тгзт)
- Т-клеточный ответ с образованием цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ)

Гуморальный иммунный ответ

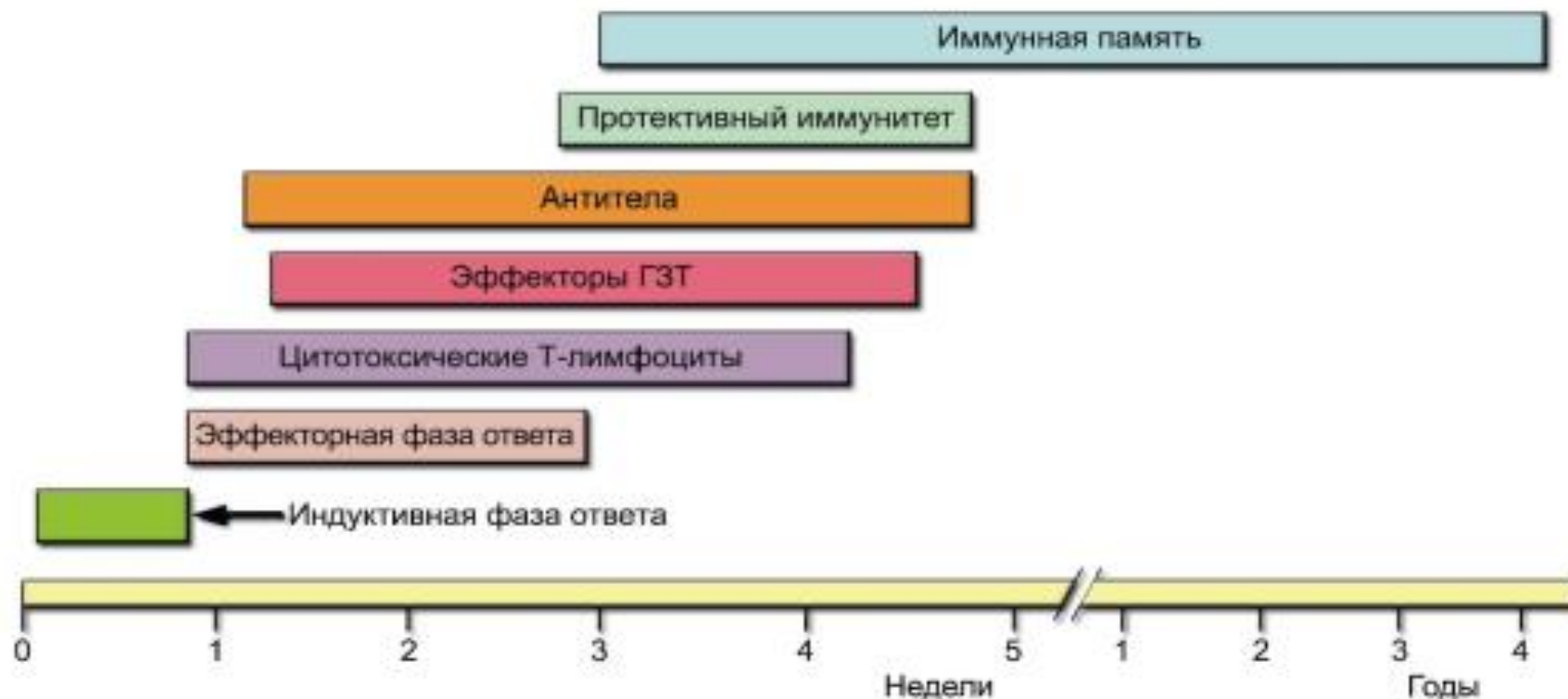
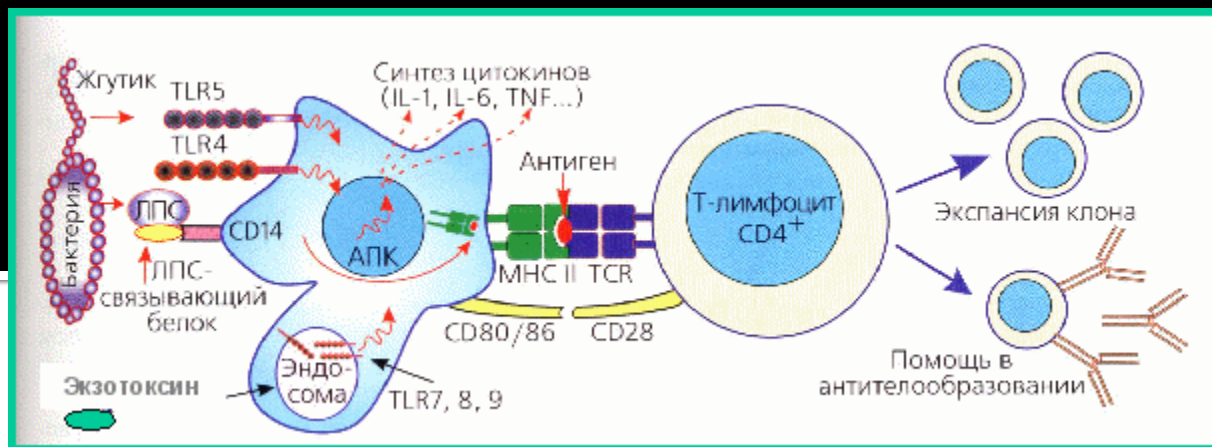
- Простой В-клеточный (гуморальный) ответ с синтезом IgM
- Развернутый В-клеточный (гуморальный ответ) с последовательным образованием антител разных классов

Фазы иммунной реакции

- 1. Фаза индукции (фагоцитоз, процессинг и презентация антигена)
- 2. Иммунорегуляторная фаза (распознавание антигена T_H , сигнальная трансдукция и активация клеточных клонов)
- 3. Эффекторная фаза (клональная пролиферация, созревание эффекторных клеток, эффекторная активность)

- 4. Формирование иммунологической памяти (созревание клеток памяти)

За исключением индуктивной фазы ИО в среднем продолжается около 3-х недель с максимальным напряжением на 1-й неделе.



Индуктивная фаза

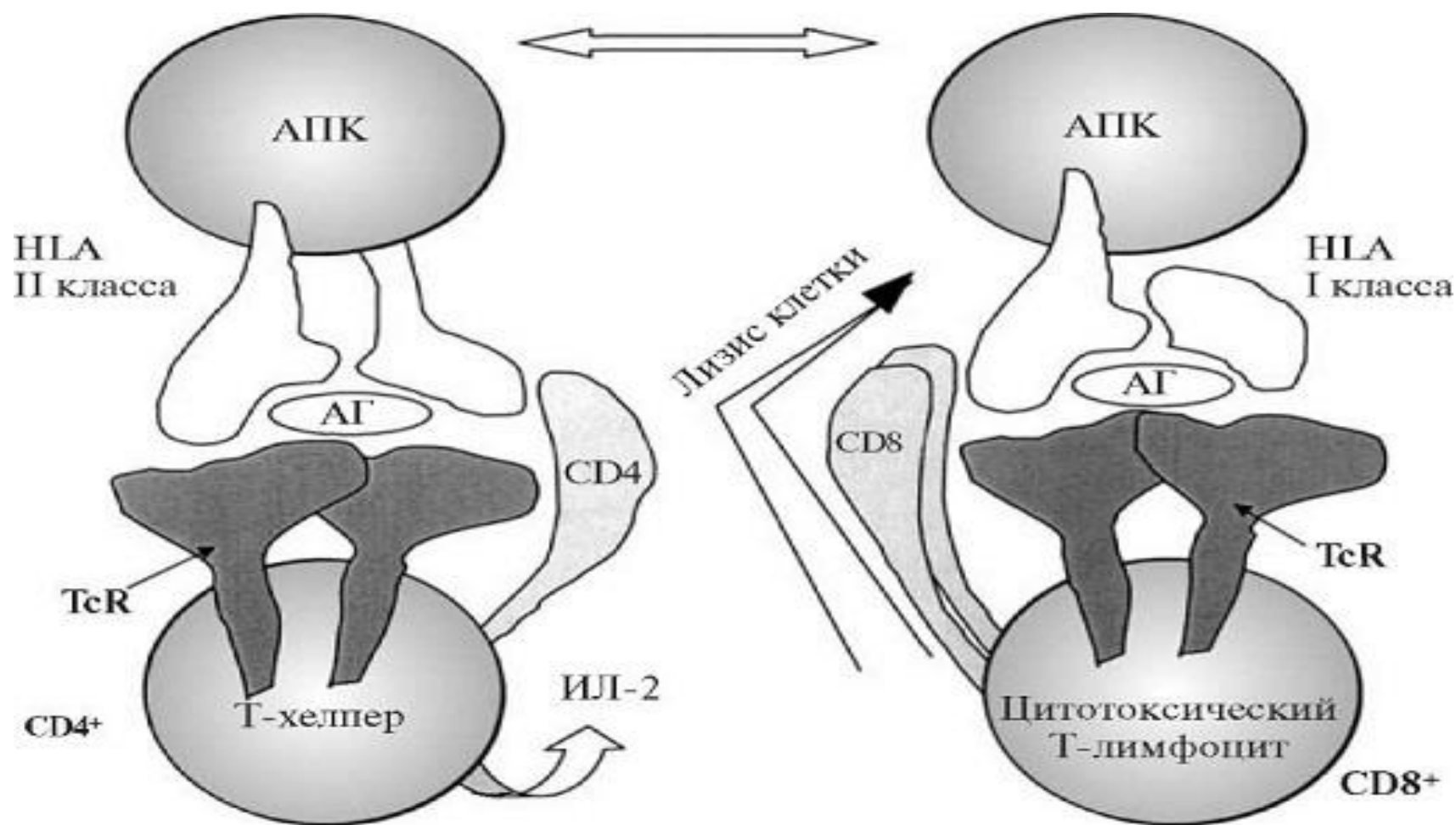
Процессинг и презентация антигена

- *Процессинг антигенов*

Одной из важнейших функций макрофагов (АПК) является переработка антигена в иммуногенную форму (это собственно и есть процессинг антигена) и представление его иммунокомпетентным клеткам.

- Под процессингом понимают такую переработку антигена, в результате которой пептидные фрагменты антигена (эпитопы), необходимые для передачи (презентации), отбираются и связываются с белками ГКГС класса 2 (или класса 1). В таком комплексном виде антигенная информация передается лимфоцитам.

- *Презентация* – это представление процессированного антигена макрофагом (АПК) с помощью белка ГКГС2 класса Т-хелперам.
- Экзогенные АГ презентирются в комплексе с молекулами ГКГС 2 класса наивным CD4+ Т-клеткам.
- Эндогенные АГ (внутриклеточные патогены) презентирются в комплексе с молекулами ГКГС 1 класса наивным CD8+ Т-клеткам



Иммунорегуляторная фаза

Узнавание антигена Т-хелперами и их активация.

В зависимости от вида антигена под действием интерлейкинов происходит активация Т-хелперов 1 или 2 типов.

Т-зависимые антигены (белково-липидные комплексы вирусов, микобактерий, грибковые и паразитарные антигены и т.д.)

Т-независимые антигены (липополисахаридные комплексы бактерий, протеиновые молекулы, в т.ч. экзотоксины и бактериальные ферменты и др.)

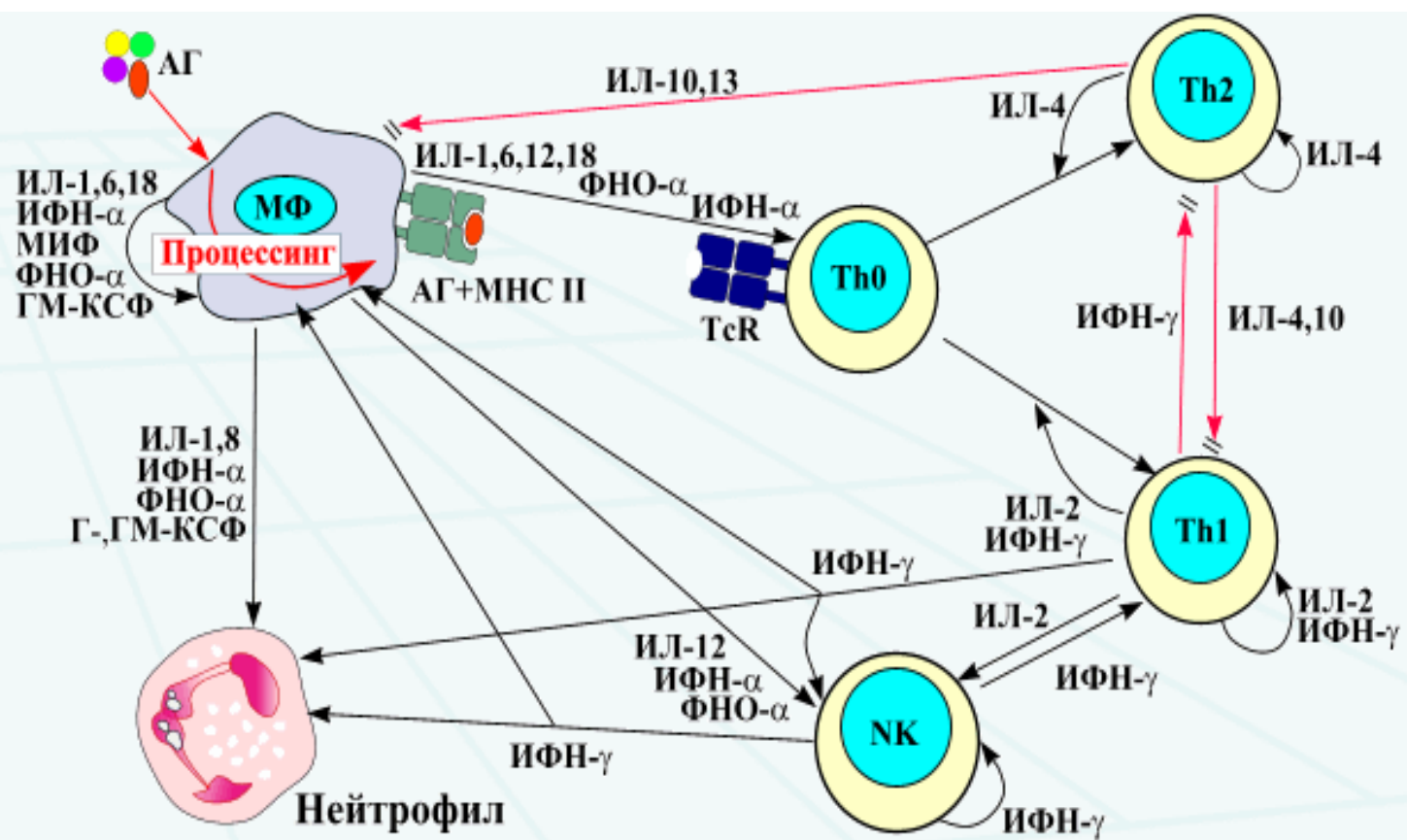
Распознавание Т-хелперами антигена длится несколько часов.

При этом клетки воспринимают 2 обязательных сигнала:

- 1. Двойное распознавание «своего» и «несвоего» сигналов: «своего» ГКГС антигенпрезентирующей клетки и «чужого» антигена
- 2. Неспецифический сигнал:
 - ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-18, γ -ИФН, ФНО α/β для Т-хелперов 1 типа
 - ИЛ-4 для Т-хелперов 2 типа

Дифференцировка Т-лимфоцитов-хелперов 1-го и 2-го типа (Тх1 и Тх2)





—//— - ингибирующее действие

- ✗ *Th1* несут антигены CD4 и CD44, отвечают за созревание *T- цитотоксических лимфоцитов и эффекторных T-клеток воспаления*, секретируют ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3 и другие цитокины.
- ✗ *Th2* имеют общий для хелперов CD4 и специфический CD28 антигены, обеспечивают пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в антителпродуцирующие (плазматические) клетки, синтез антител, секретируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6.

Клональная пролиферация лимфоцитов

- Протекает в периферических органах ИС.
- Пролиферирующие В-Лф образуют вторичные фолликулы в ЛУ (центробластная стадия), при этом размножение клеток регулируется рядом цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-14, ИФН, ФНО и др.

- В последующем центробласты начинают превращаться в центроциты, которые мигрируют на периферию фолликулов (центроцитарная стадия). В этот момент клетки вступают в период соматических гипермутаций, который является способом селекции BcR нужной специфичности.

- Происходит позитивный отбор клеток с высокоспецифичным BcR и негативный отбор В-ЛФ с низкоспецифичным рецептором.
- В процессе созревания В-клетки претерпевают морфологические изменения (иммунобласт – лимфоплазматическая клетка – плазматическая клетка) и мигрируют в костный мозг и MALT для синтеза АТ различных классов.

- Клональная пролиферация и созревание Т-Лф протекает в паракортикальных зонах ЛУ и периартериолярных пространствах селезенки.
- Распознавшие АГ клетки вступают в пролиферацию и превращаются в лимфобласты. Клоны CD8+ Т-клеток нарастают быстро, а клоны CD4+ Т-Лф - более медленно.

- В целом пролиферация и дифференцировка регулируются различными цитокинами (ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-15, γ -ИФН, ФНО и др.) и адгезивными молекулами.
- В процессе дифференцировки значительно изменяется фенотип Т-Лф, но, в отличие, от В-Лф, они не меняются морфологически.

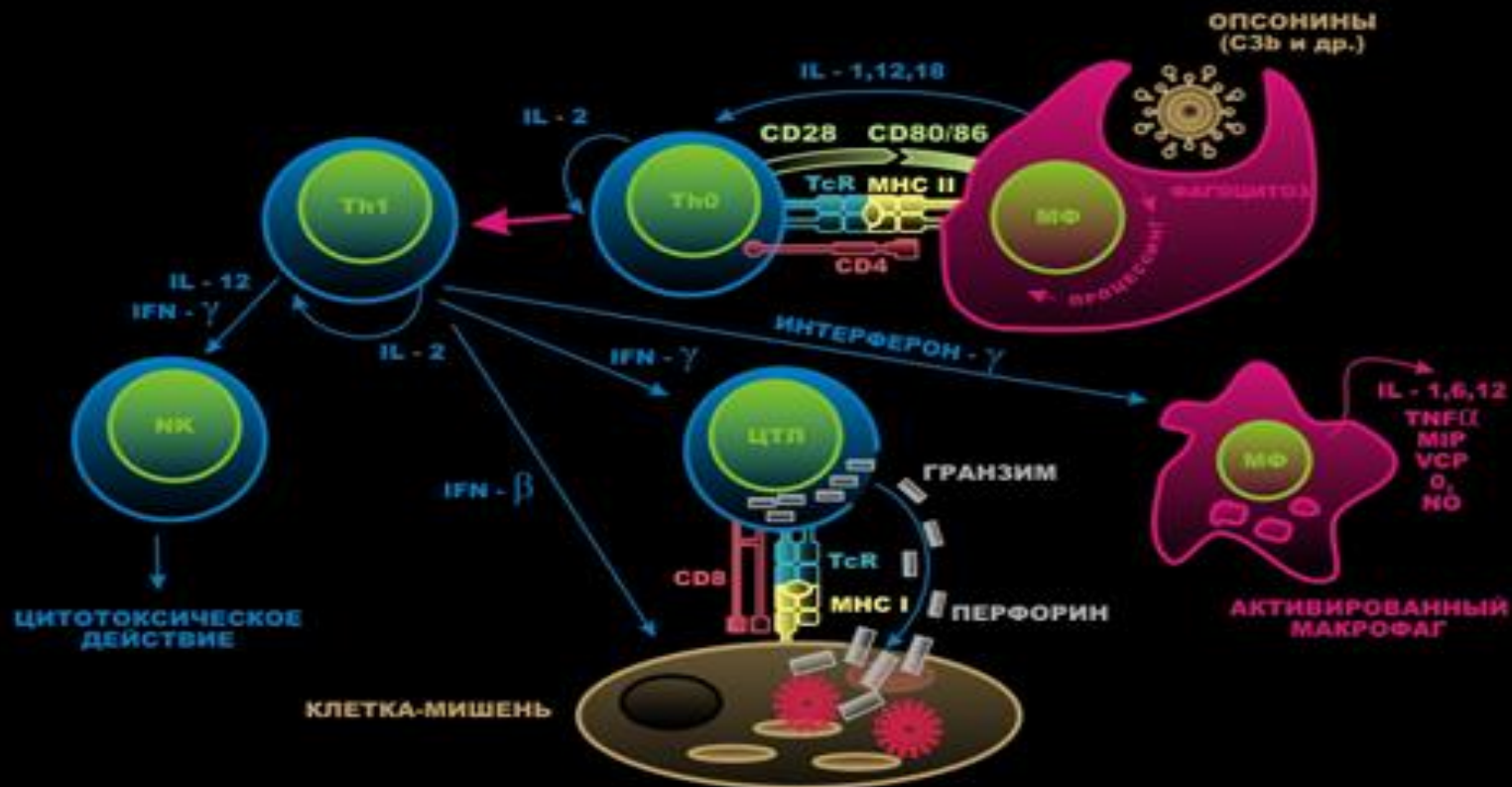
- Характерным клиническим эквивалентом стадий клональной пролиферации и дифференцировки ЛФ является увеличение периферических ЛУ, миндалин, селезенки. Что наблюдается при респираторных, урогенитальных и системных инфекциях.

Эффекторная фаза клеточного иммунного ответа

- Под действием ИЛ-1, продуцируемого активированными Т-хелперами 1 типа, происходит дальнейшая пролиферация Т-цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ)
- ЦТЛ узнают клетки-мишени (атипичные, инфицированные клетки и др.), на мембране которых находятся антигены с молекулами ГКГС 1 класса, с помощью Т-клеточного рецептора и CD8+.

- Далее ЦТЛ выбрасывают из гранул цитотоксические белки – перфорины и гранзимы.
- Перфорины, встраиваясь в мембрану клетки, образуют поры, которые способствуют проникновению гранзимов.
- Гранзимы запускают процесс апоптоза клетки-мишени.

СХЕМА КЛЕТОЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА



Эффекторная фаза гуморального иммунного ответа

- В- лимфоцит с помощью своих иммуноглобулиновых рецепторов распознает и связывает антиген. Одновременно с В- клеткой антиген по представлению макрофага распознается Т- хелпером (Т- хелпером 2), который активируется и начинает синтезировать факторы роста и дифференцировки. Активированные этими факторами плазматические клетки продуцируют антитела.

Иммуноглобулины

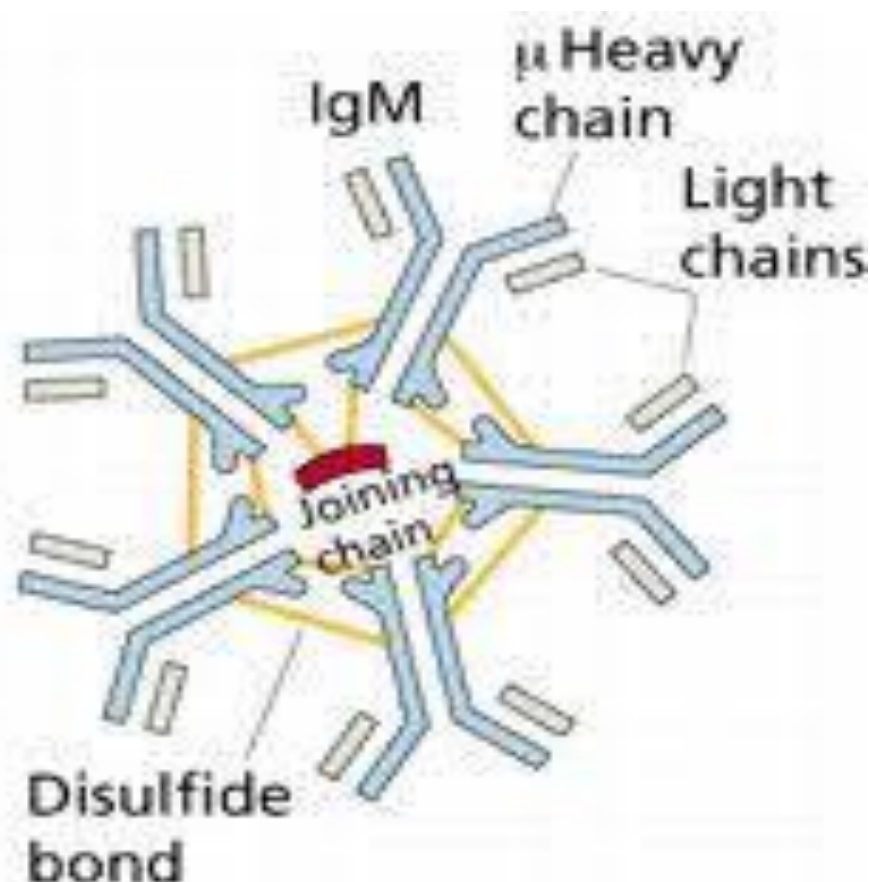
- Антитела - специфические белки гамма-глобулиновой природы, образующиеся в организме в ответ на антигенную стимуляцию и способные специфически взаимодействовать с антигеном (in vivo, in vitro). В соответствии с международной классификацией совокупность сывороточных белков, обладающих свойствами антител, называют **иммуноглобулинами**.
- Уникальность антител заключается в том, что они способны специфически взаимодействовать только с тем антигеном, который вызвал их образование.

Иммуноглобулины (Ig) разделены в зависимости от локализации на три группы:

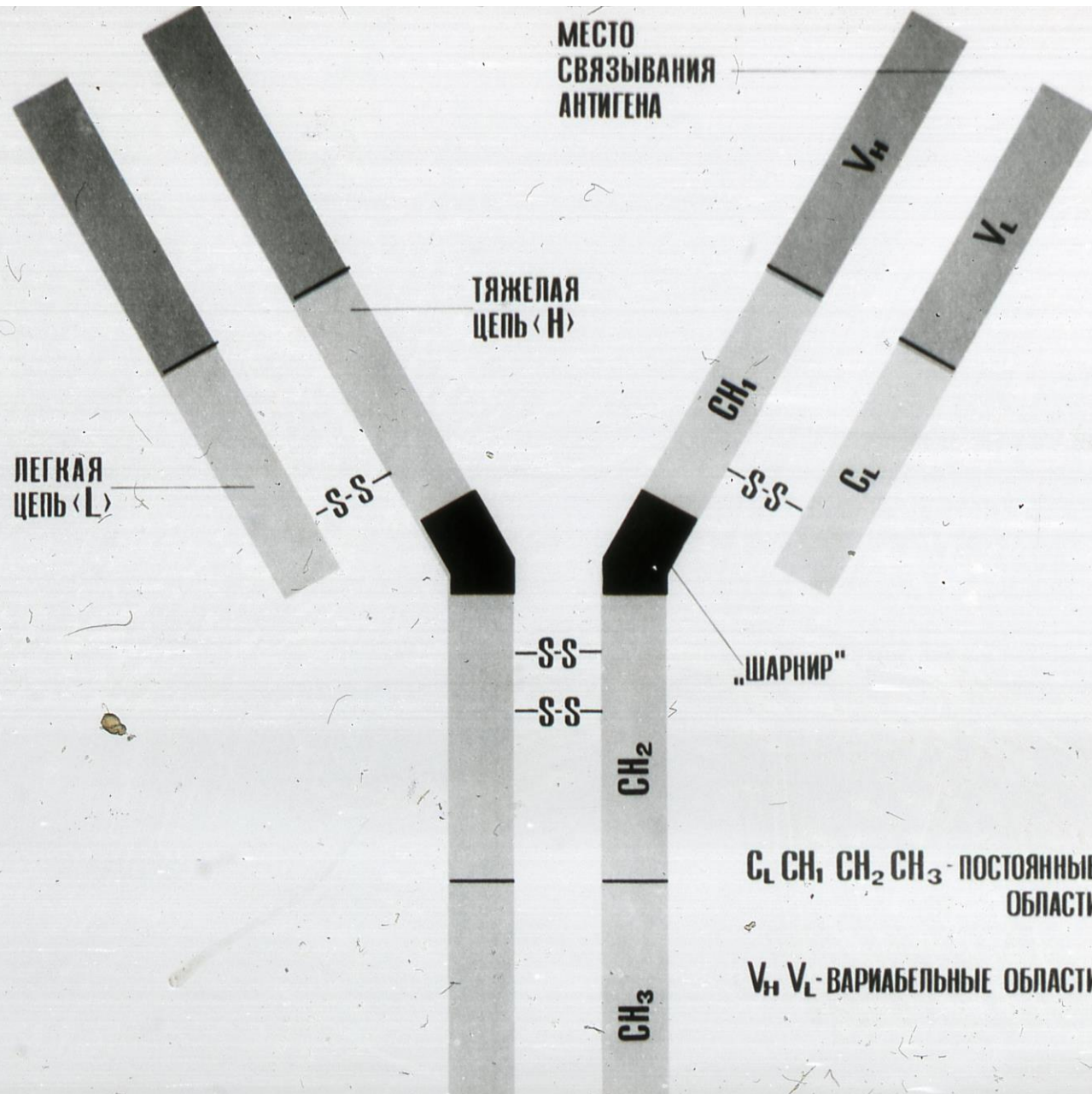
- - сывороточные (в крови);
- - секреторные (в секретах- содержимом желудочно- кишечного тракта, слезном секрете, слюне, особенно- в грудном молоке) обеспечивают *местный иммунитет* (иммунитет слизистых);
- - поверхностные (на поверхности иммунокомпетентных клеток, особенно В-лимфоцитов).

Строение молекулы иммуноглобулина

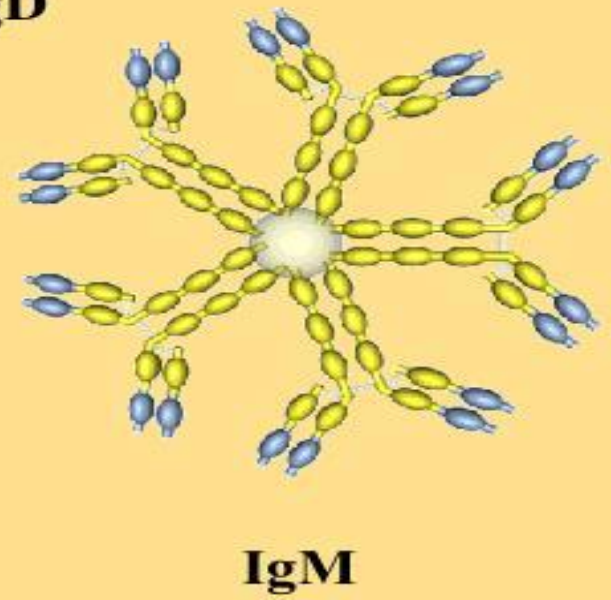
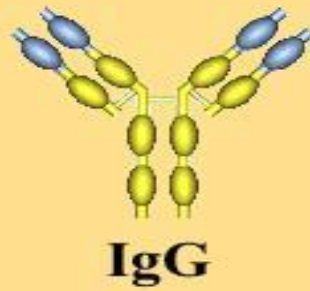
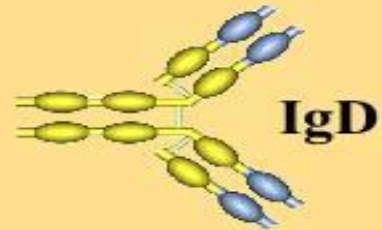
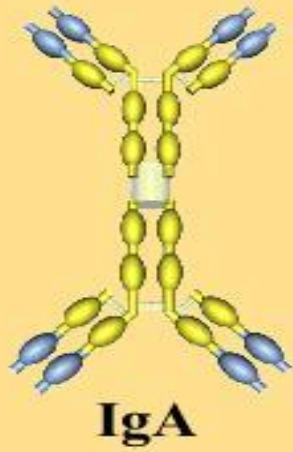
- Любая молекула антител имеет сходное строение (Y-образную форму) и состоит из двух тяжелых (H) и двух легких (L) цепей, связанных дисульфидными мостиками. Каждая молекула антител имеет два одинаковых антигенсвязывающих фрагмента Fab (fragment antigen binding), определяющих антительную специфичность, и один Fc (fragment constant) фрагмент, который не связывает антиген, но обладает эффекторными биологическими функциями. Он взаимодействует со "своим" рецептором на мембране различных типов клеток (макрофаг, тучная клетка, нейтрофил).



- Концевые участки легких и тяжелых цепей молекулы иммуноглобулина переменны по составу (аминокислотным последовательностям) и обозначаются как VL и VH области. В их составе выделяют гиперпеременные участки, которые определяют структуру *активного центра антител (антигенсвязывающий центр)*.
- Именно с ним взаимодействует антигенная детерминанта (эпитоп) антигена.
Антигенсвязывающий центр антител комплементарен эпитопу антигена по принципу “ключ - замок” и образован гиперпеременными областями L- и H- цепей.

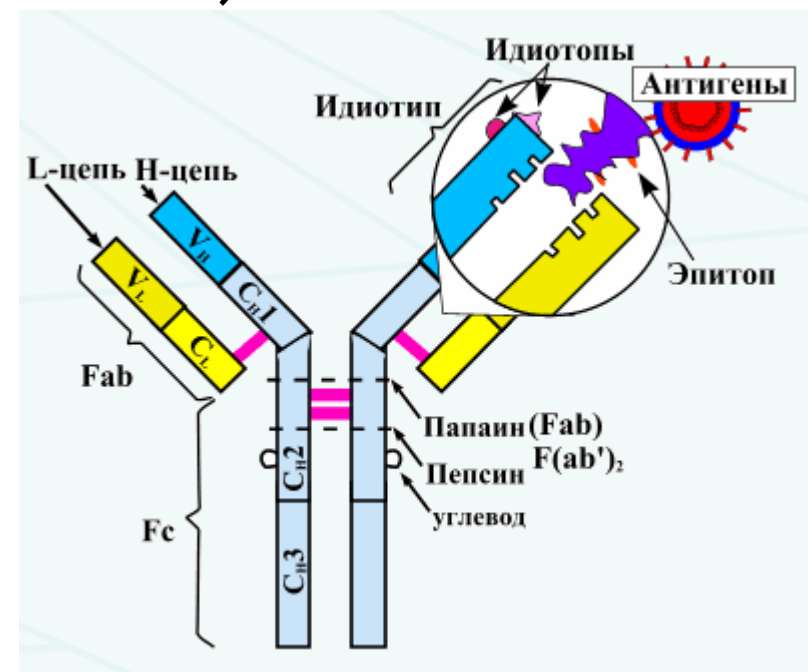


- Структурной единицей антител является **мономер**, состоящий из двух легких и двух тяжелых цепей.
- Мономерами являются IgG, IgA (сывороточный), IgD и IgE.
- IgM- **пентамер** (полимерный Ig). У полимерных иммуноглобулинов имеется дополнительная j (joint) полипептидная цепь, которая объединяет (полимеризует) отдельные субъединицы (в составе пентамера IgM, ди- и тримера секреторного IgA).



Основные биологические характеристики антител.

- 1. *Специфичность* - способность взаимодействия с определенным (своим) антигеном (соответствие эпитопа антигена и активного центра антител).



- 2. *Валентность*- количество способных реагировать с антигеном активных центров (это связано с молекулярной организацией- моно- или полимер). Иммуноглобулины могут быть *двухвалентными* (IgG) или *поливалентными* (пентамер IgM имеет 10 активных центров). Двух- и более валентные антитела называются *полными антителами*. *Неполные антитела* имеют только один участвующий во взаимодействии с антигеном активный центр.

- 3. *Аффинность* - прочность связи между эпитопом антигена и активным центром антител, зависит от их пространственного соответствия.
- 4. *Авидность* - интегральная характеристика силы связи между антигеном и антителами, с учетом взаимодействия всех активных центров антител с эпитопами. Поскольку антигены часто поливалентны, связь между отдельными молекулами антигена осуществляется с помощью нескольких антител.
- 5. *Гетерогенность* - обусловлена антигенными свойствами антител, наличием у них трех видов антигенных детерминант.

Характеристика классов иммуноглобулинов

- **Ig G.** Мономеры, включают четыре субкласса (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄). Это основной класс иммуноглобулинов, защищающих организм от бактерий, токсинов и вирусов. В наибольшем количестве IgG- антитела вырабатываются на стадии выздоровления после инфекционного заболевания и при вторичном иммунном ответе.

IgG₁ и IgG₄ специфически (через Fab-фрагменты) связывают возбудителей (*опсонизация*), благодаря Fc- фрагментам IgG взаимодействуют с Fc- рецепторам фагоцитов, способствуя фагоцитозу и лизису микроорганизмов.

IgG способны нейтрализовать бактериальные экзотоксины, связывать комплемент.

Только IgG способны транспортироваться через плаценту от матери к плоду (проходить через плацентарный барьер) и обеспечивать защиту материнскими антителами плода и новорожденного.

IgM. Молекула этого иммуноглобулина представляет собой полимерный Ig из пяти субъединиц, соединенных дисульфидными связями и дополнительной J- цепью, имеет 10 антиген- связывающих центров.

Наличие IgM- антител к соответствующему возбудителю свидетельствует о первичном иммунном ответе.

Антитела к антигенам грамотрицательных бактерий, жгутиковым антигенам- преимущественно IgM- антитела.

IgM- основной класс иммуноглобулинов, синтезируемых у новорожденных и младенцев.

Обнаружение IgM у новорожденных- это показатель внутриутробного заражения (краснуха, ЦМВ, токсоплазмоз и другие внутриутробные инфекции), поскольку материнские IgM через плаценту не проходят. IgM способны агглютинировать бактерии, нейтрализовать вирусы, активировать комплемент, активизировать фагоцитоз, связывать эндотоксины грамотрицательных бактерий.

- **IgA.** Выделяют сывороточные IgA (мономер) и секреторные IgA (sIgA).
- Секреторные IgA находятся в слюне, пищеварительных соках, секрете слизистой носа, в молозиве. Они являются первой линией защиты слизистых, обеспечивая их местный иммунитет. sIgA состоят из Ig мономера, J-цепи и гликопротеина (секреторного компонента).
- Выделяют два изотипа- IgA₁ преобладает в сыворотке, субкласс IgA₂ - в секретах.

slgA

- Секреторный компонент вырабатывается эпителиальными клетками слизистых оболочек и присоединяется к молекуле IgA в момент прохождения последней через эпителиальные клетки.
- Секреторный компонент повышает устойчивость молекул slgA к действию протеолитических ферментов. Основная роль IgA- обеспечение местного иммунитета слизистых.

- **IgE.** Представляет мономер, в сыворотке крови находится в низких концентрациях. Основная роль- своими Fc- фрагментами прикрепляется к тучным клеткам (мастоцитам) и базофилам и опосредует *реакции гиперчувствительности немедленного типа*.

К IgE относятся “антитела аллергии”- *реагины*.
Уровень IgE повышается при аллергических состояниях, гельминтозах.

- **IgD.** Мономеры IgD обнаруживают на поверхности развивающихся В- лимфоцитов, в сыворотке находятся в крайне низких концентрациях. Их биологическая роль точно не установлена. Полагают, что IgD участвуют в дифференциации В-клеток, участвуют в аутоиммунных процессах.

Роль антител в формировании иммунитета

Антитела имеют важное значение в формировании *приобретенного постинфекционного и поствакцинального иммунитета*.

- 1. Связываясь с токсинами, антитела нейтрализуют их, обеспечивая *антитоксический иммунитет*.

- 2. Блокируя рецепторы вирусов, антитела препятствуют адсорбции вирусов на клетках, участвуя в противовирусном иммунитете.
- 3. Комплекс антиген- антитело запускает классический путь активации комплемента с его эффекторными функциями (лизис бактерий, опсонизация, воспаление, стимуляция макрофагов).

- 4. Антитела принимают участие в опсонизации бактерий, способствуя более эффективному фагоцитозу.
- 5. Антитела способствуют выведению из организма (с мочой, желчью) растворимых антигенов в виде циркулирующих иммунных комплексов.

- IgG принадлежит наибольшая роль в антибактериальном и антитоксическом иммунитете,
- IgM- в антимикробном иммунитете (фагоцитоз корпускулярных антигенов), особенно в отношении грамотрицательных бактерий,
- IgA- в противовирусном иммунитете (нейтрализация вирусов), IgAs- в местном иммунитете слизистых оболочек,
- IgE- в реакциях гиперчувствительности немедленного типа.