**Тема №7. Формирование иммунного ответа (ИО).**

Гуморальный и клеточно-опосредованный ИО. Первичный и вторичный ИО, их основные различия.

Полноценная защита организма от инфекционных агентов, выполнение иммунной системой задач поддержания тканевого гомеостаза организма зависят от адекватности иммунного ответа. Последняя обеспечивается при условии сбалансированной работы всех звеньев иммунитета и внутрисистемных факторов регуляции.

**Основные задачи иммунного ответа:**

• распознавание лимфоцитами антигена в нативном состоянии (например, молекулы патогена) и представленного на поверхности модифицированных клеток (например, заражённых вирусами);

• деструкция патогена и повреждённых клеток;

• элиминация (выведение) продуктов деструкции из организма;

• формирование иммунной памяти.

Выделяют **фазы иммунного ответа**:

-индуктивную реализуется в первые 7 суток после появления патогена в организме,

-эффекторную (продуктивную).

I. В индуктивную фазу происходит(на осуществление этих процессов требуется примерно 1 неделя):

- Презентация антигена, т.е. передача информации об антигене от клеток врождённого иммунитета (антигенпрезентирующих клеток-АПК) инициаторам адаптивного иммунитета - Т-хелперам.

- Выбор пути дальнейшего развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному пути через индукцию дифференцировки разновидностей Т-хелперов (Th1, Th2, Th17 и других). Эти клетки различаются, главным образом, спектром продуцируемых цитокинов, отвечающих за развитие двух важных ветвей иммунного ответа — клеточного, направленного на элиминацию внутриклеточных патогенов, и гуморального, играющего основную роль в борьбе с внеклеточными патогенами и макропаразитами.

- Параллельная дифференцировка эффекторных клеток и клеток памяти.

II.Эффекторная фаза иммунного ответа состоит в выполнении своих функций образовавшимися эффекторными клетками и реализуется в форме клеточной или гуморальной иммунной защиты. Эффекторная фазареализуется в последующие 1-2 недели.

В конце иммунного ответа прогрессирование иммунных реакций замедляется и в результате приводит к их прекращению.

Дифференцировавшиеся в процессе иммунного ответа клетки памяти активируются только при повторной встрече с антигеном - при **вторичном иммунном ответе**. Он протекает так же, как первичный, но развивается быстрее и реализуется значительно эффективнее первичного.

Выбор направления дифференцировки Т-хелперов диктуется, с одной стороны, свойствами антигенов возбудителей, зависимости от локализации патогена, с другой — дополнительными факторами (пути поступления в организм, дозой,его способностьвзаимодействовать с различными клетками врожденногоиммунитета и т.д.).

**Клеточный иммунный ответ**

Осуществляется Т-лимфоцитами, направлен на защиту от внутриклеточных патогенов, опухолевых клеток, важен при трансплантации.

Характер иммунного ответа в наибольшей степени зависит от доминирующегонаправления дифференцировки Т-клеток: они выступают вкачестве не только хелперов и регуляторов, но и эффекторов, выполняющие собственные защитные функции.

В зависимости от локализации патогенов в цитозоле или в гранулахразличают 2 варианта — цитотоксический ивоспалительный.

При интеграции генов возбудителя (вируса) в геном клетки или при локализации патогена в цитозоле единственным эффективным способом защиты становится уничтожение инфицированной клетки.Эта форма защиты реализуется в форме цитотоксического варианта клеточного иммунного ответа.

***Цитотоксический иммунный ответ*** осуществляют Т-лимфоциты, экспрессирующиекорецептор CD8, антигенныйпептид презентируется в составе молекул MHC-I, в основе его эффекторных механизмов лежит контактный цитолиз, как у NK-лимфоцитов, но в отличие от них реализуется на основе специфического распознавания конкретных антигенов возбудителя и формируется иммунологическаяпамять.

2 механизма цитолиза:

-экзоцитоз гранул,

-рецепторный механизм индукции апоптоза (Fas-лиганд на Т-клетке и Fas-рецептор на клетке-мишени).Fas-рецепторприсутствует на поверхности многих клеток человека имлекопитающих, его экспрессии способствует инфицирование вирусом иопухолевая трансформация.

Цитотоксический клеточный иммунный ответ участвует преимущественно в защите от вирусных инфекций, от некоторых одноклеточных патогенов (лямблии, трихомонады), в противоопухолевой защите. Источником антигенов при этомслужат ткани, пораженные внутриклеточными патогенами данного типа —чаще всего эпителий барьерных тканей (слизистой оболочки респираторного тракта) или солидных органов (например, печени). Отсюда дендритныеклетки доставляют антигенные пептиды в лимфатические узлы. В Т-зонах этих органов(паракортикальных зонах лимфоузлов, параартериальных муфтах селезенки) антигены презентируются одновременно CD8+ и CD4+ Т-клеткам. Здесьже происходит пролиферативная экспансия клонов и дифференцировка цитотоксических Т-лимфоцитов.Которые затем мигрируют внелимфоидные ткани, преимущественно барьерные. В эпителии слизистой оболочки кишечника они составляют преобладающий клеточный тип.Цитолиз не сопровождаетсяразвитием воспалительной реакции и повреждением тканей.В течение нескольких дней после завершения ответа 90-95% цитотоксических Т-лимфоцитов подвергается апоптозу. В то же время завершается формирование популяции CD8+ Т-клеток памяти, которые лишены цитотоксической активности, но быстро приобретают ее приповторном распознавании специфического антигена.

***Воспалительный Т-клеточный иммунный ответ***

Патогены, локализующиеся в цитоплазматических гранулах (в частности фагоцитируемые, но устойчивыек действию бактерицидных факторовиз-занедостатка адекватных эффекторных механизмов или их блокады патогенами), недоступны для антител, но могут быть разрушены при стимуляции бактерицидной активностифагоцитов провоспалительными факторами. Типичные представители таких патогенов - различные виды микобактерий, а также многие простейшие (например, лейшмании, хламидии),риккетсии, плазмодии, грибы (кандиды) и др.

Начальный этап реакции против внутриклеточных патогенов, локализованных в фаголизосомах, осуществляется так же,как при запуске любой формы иммунного ответа: дендритные клетки,захватившие патоген или его фрагмент, презентируютего пептид СD4+ Т-клеткам, которые активируются, пролиферируют и дифференцируются в хелперыTh1-типа, эта ориентация поддерживается цитокинами, продуцируемымидендритными клетками — IL-12, IFNγ.Дифференцировавшиеся специфические Th1-клетки поступают в рециркуляцию.

Специфические Th1-клеток взаимодействуют с макрофагами,которые содержат на своей поверхности молекулы МНС-II, несущиепепидный фрагмент антигена, формируется иммунныйсинапс. В результате генерируются активирующие сигналы, направленныекак в Th1-клетку, так и в макрофаг. В Th1-лимфоцит сигналы поступаютчерез молекулы TCR/CD4 и CD28. В результате этой повторной стимуляцииТ-клетки (первая стимуляция была вызвана презентацией антигенадендритной клеткой) происходит усиление выработки цитокинов, важныхдля реализации последующих событий (IFNγ и TNFα).

Стимуляция макрофага при взаимодействии с Th1-клеткой реализуетсяс помощью двух механизмов: контактного- черезкостимулирующую молекулу CD40 на макрофагах с CD40L (CD154) на Th1-клетках; второгомеханизма - опосредуется IFNγ.

В очагах инфицирования в результате взаимодействия Th1 и макрофагов происходит максимальновыраженная активация макрофагов. Эта активация уничтожает внутриклеточные патогены, но она деструктивнадля окружающих тканей. Активированные макрофаги выделяют весьспектр своих секреторных продуктов (провоспалительных факторов и факторов бактерицидности (активные формы кислорода, их галоидные производные,оксид азота и его дериваты, ферменты и т.д.).

Таким образом, продукты Th1-клетокдополнительно усиливают воспалительную реакцию, в то же время, придаваяей специфичность в отношении конкретных возбудителей.

В рамках этойформы иммунного ответа особенно ярко проявляется взаимодействие факторов врожденного и адаптивного иммунитета: эффекторным механизмомслужит типичная реакция врожденного иммунитета - фагоцитоз, однакоон усиливается и приобретает специфичность в отношении конкретныхантигенов благодаря вовлечению в реакцию клеток адаптивного иммунитета.

При Th1-опосредованном ИО доминирует секреция IFNγ, приводящая к активации макрофагов и стимуляции секреции В-лимфоцитами АТ со свойствами опсонинов. Большую роль играют ЦТЛ, NK-клетки.

**Гранулема**

Формируется при неэффективном клеточном ответе воспалительного типа, т.е. при нарушении разрушения и переваривания внутриклеточных патогенов. Это структура округлой формы, в центре которой расположены инфицированные макрофаги, клеточный детрит и патогены,освободившиеся в результате разрушения макрофагов. Вследствие слияниямакрофагов образуются гигантские многоядерные клетки. Некоторые макрофаги претерпевают морфологические изменения, приобретая фенотиптак называемых эпителиоидных клеток. Периферическая часть гранулемы образована активированными макрофагами, лишенными патогенов,и Th1-клетками. Т-клетки постоянноперемещаются. Формирование гранулемы сопряжено с деструкцией ткани и нарушением функционирования большого участка пораженныхорганов (например, легких при туберкулезе). С другой стороны, гранулема представляет способ изоляциипатогена, с уничтожением которого иммунная система не справляется.

**Гуморальный иммунный ответ**

Иммунный ответ Th2-типа контролируется другими цитокинами, чем Th1-ответ, - в основном ИЛ-4. Продуценты ИЛ-4 - CD4+ Тh2-клетки, дважды негативные CD4-CD8- T-лимфоциты, тучные клетки. Этот тип ответа направлен на стимуляцию В-лимфоцитов к образованию антител, нейтрализующих бактерии, токсины, паразитов и реализующих другие эффекты гуморального иммунитета.

Th2-лимфоциты поддерживают переключение синтеза изотипов иммуноглобулинов в B-лимфоцитах на IgE, IgG4 и IgА. Клетки-партнёры для этих изотипов - тучные клетки, базофилы и эозинофилы. При их активации развиваются воспалительные процессы с выраженным вазоактивным компонентом и экссудацией или характерное эозинофильное воспаление.

За исключением патологических случаев IgE-зависимых аллергических реакций иммунный ответ Th2-типа принято (достаточно условно) рассматривать как противовоспалительный.

**Условия развития иммунного ответа Th2-типа**

Этот вариант иммунного ответа направлен на «перехват» растворимых компонентов патогенов (токсинов, аллергенов, химиопрепаратов), опсонизацию и фагоцитоз бактерий и вирусов, а также на элиминацию крупных инвазивных патогенов - гельминтов, которые не могут быть фагоцитированы макрофагами из-за своих размеров. При этом происходит стимуляция B-лимфоцитов продукция антител. Лидирующая роль в дифференцировке Т-хелперов в направлении Th2 отводится плазмоцитоиднымдендритным клеткам.

ИЛ-4 и ИЛ-13 аутокринно стимулируют дифференцировку наивных CD4+ T-лимфоцитов в Th2-клетки.

При физиологическом иммунном ответе на антигены, в частности, связанные с гельминтами, Th2-лимфоциты и тучные клетки продуцируют ИЛ-5.ИЛ-5 поддерживает дифференцировку эозинофилов и активирует зрелые эозинофилы.

Кишечных гельминтов организм «изгоняет» также с участием IgE, индуцирующего дегрануляцию тучных клеток в слизистой оболочке кишки. Выбрасываемый в ткани гистамин инициирует сокращение гладких мышц стенки кишки, т.е. активную перистальтику и выброс гельминтов. Кроме того, цитокины, ассоциированные с Th2-ответом (ИЛ-4, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-25 и ИЛ-33), вызывают активацию эпителиальных клеток кишечника и усиление выработки слизи.

Несмотря на то, что контакт В-лимфоцитов с патогенами и их продуктами возможен в очагах поступления патогенов в организм (например, в барьерных тканях), вовлечение этих клеток в первичный иммунный ответ возможно только во вторичных лимфоидных органах где создаются оптимальные условия для взаимодействия трех компонентов пусковой реакции — антигена, наивной В-клетки и Th2. Это взаимодействие происходит в межфолликулярном пространстве, или «короне» фолликула, где В- и Т-лимфоциты соседствуют друг с другом. Антиген доставляется в эти зоны (обычно с афферентной лимфой) не только в составе молекул МНС на поверхности дендритных клеток, но и в свободной форме. Антигенсвязывающие рецепторы В-лимфоцитов - BCR - способны взаимодействовать как со свободным, так и мембраносвязанным антигеном в его нативной, нерасщепленной форме. Связывания антигена, самого по себе, недостаточно для активации В-клетки. Для полноценной активации В-клетки требуется дополнительный сигнал от Th2.

В-клетки, при активации антигеном приобретающие способность мигрировать в первичные фолликулы, проходят путь Т-зависимой дифференцировки в зародышевом центре с участием фолликулярных дендритных клеток и Т-лимфоцитов Т-фолликулярных хелперов (Tfh). В этих В-клетках происходит переключение изотипов и «созревание» аффинитета. Они дифференцируются в долгоживущие антителообразующие клетки.

IgM-образующие клетки отличаются коротким сроком жизни (3—5 суток). Переключение класса мембранных иммуноглобулинов и повышение их сродства к антигенным эпитопам происходит в зародышевых центрах. АффинностьIgG-антител при первичном иммунном ответе возрастает примерно в 100 раз. При вторичном иммунном ответе происходит дополнительный, очень существенный рост аффинитета IgG-антител. IgG более действенны как эффекторные молекулы, чем IgM-антитела. т.к. к IgG-антителам на поверхности эффекторных клеток врожденного иммунитета есть рецепторы (FcγR).

При первичном иммунном ответе вначале секретируются IgM-антитела.

Титры сывороточных антител: пик IgM-антител выявляют на 5-6 сутки, а затем IgG-антител - на 10-12 сутки. Высокое содержание сывороточных IgG-антител сохраняется до 20—25-х суток, а затем оно медленно снижается в течение 2—3 мес. Антитела класса IgG, точнее субклассаIgGl, доминируют среди сывороточных иммуноглобулинов, особенно при вторичном иммунном ответе.

**Иммунное отклонение**

В условиях нормы дифференцировка Th1- и Th2-клеток определяется функциональными запросами, так как АГ, индуцирующие иммунный ответ, как правило, обеспечивают его развитие в направлении формирования тех типов эффекторных клеток, которые (сами по себе или через гуморальные продукты) участвуют в реализации протективного эффекта.

Направление терминальной дифференцировки наивных CD4+ T-лимфоцитов в сторону преобладания той или иной субпопуляции (Th1 или Th2) в процессе развития иммунного ответа называют иммунным отклонением.

Нарушение баланса активности Th1- и Th2-субпопуляций играет определяющую роль в развитии многих заболеваний. Несбалансированное преобладание эффектов Th1-клеток означает гиперпродукциюИФНγ и других цитокинов, способствующих развитию иммунного воспаления, которое является основой клеточной аутоиммунной патологии - органоспецифических и некоторых системных аутоиммунных процессов. Преобладание влияния Th2-клеток приводит к гиперпродукции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и других цитокинов, способствующих развитию аллергической реакции немедленного типа через влияние на выработку IgE-антител, дифференцировку тучных клеток и эозинофилов. Подходы к коррекции Th1/Th2 дисбалансов основаны на воздействиях, оппозитных преобладающему типу цитокинов: при избыточном количестве Th1-факторов необходимо воздействовать цитокинами, продуцируемыми Th2-клетками, или антителами к Th1цитокинам или их рецепторам. Преобладание Th2-цитокинов требует противоположных воздействий.

**Патологические процессы с превалированием иммунного ответа типа Th1 или Th2**

Th1 (макрофагальное воспаление - ГЗТ, гранулемы): тиреоидит Хасимото, офтальмопатия, сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, гастрит (возбудитель Helicobacterpylori), боррелиоз Лайма, хронический гепатит С, острое отторжение аллотрансплантата, острая болезнь «трансплантат против хозяина», саркоидоз, апластическая анемия, привычные аборты.

Th2 (Тh2-зависимое воспаление - экссудативное, эозинофильное и др.): корь, синдром Оменна, атопические заболевания; хроническая болезнь «трансплантат против хозяина»; аллергический кератоконъюнктивит.